

- me damage and polyploidization induced in human peripheral leukocytes in vivo and in vitro with nitrogen mustard, 6-Mercaptopurine, and A-649.* Cáncer Res. 26: 2437, 1966.
7. Voorhess, J.; Jansen, M.; Harrel, R. y Chakrabarti, S.: *Cytogenetic evaluation of methotrexate treated psoriatic patients.* Arch. Derm. 100: 269, 1969.
 8. Stone, D.; Lamson, E.; Chang, Y. y Pickering, K.: *Cytogenetic effect of cyclamates on human cells in vitro.* Science 164: 568, 1969.
 9. Legator, M.; Palmer, K.; Green, S. y Peterson, K.: *Cytogenetic studies in rats of cyclohexylamine, a metabolite of cyclamate.* Science 165: 1139, 1969.
 10. Hungerford, D.; Taylor, K.; Shagass, Ch.; LaBadie, G.; Balaban, G. y Paton, G.: *Cytogenetic effects of LSD 25 therapy in man.* J. A. M. A. 206: 2287, 1968.

II

EL PROBLEMA DE LA DIETILAMIDA DEL ACIDO LISERGICO (LSD)

SALVADOR ARMENDARES¹

SE SABE que algunos factores ambientales inducen modificaciones en los cromosomas humanos. Estos factores pueden ser de tres clases: físicos, químicos y biológicos.¹ En términos generales, las anomalías cromosómicas producidas por estos factores son de dos tipos: en el número de los cromosomas y en la estructura de los mismos. Los cambios estructurales observados pueden ser de distintos tipos, dependiendo del estadio del ciclo en que se encuentre la célula y el momento en que ésta se observe después de ser expuesta a un agente mutagénico. Las anomalías estructurales más fre-

cuentes y que han sido utilizadas para valorar el efecto que tienen sobre los cromosomas los agentes mutagénicos son las "brechas"* que pueden abarcar una cromátide (brecha de cromátide), o ambas (isobrecha), los rompimientos de cromátides, los intercambios de cromátides, los fragmentos acéntricos, las pérdidas o "delecciones" de material genético, las inversiones, los cromosomas anulares y los cromosomas dicéntricos. Anomalías idénticas a las mencionadas pueden observarse en linfocitos de sangre periférica de individuos que no han sido expuestos indebidamente a radiación o a otras formas conocidas de mutágenos ambientales, pero la frecuencia de estas anomalías es muy variable. Una de las causas asociadas con esta variación es la dificultad de distinguir entre las lesiones acromáticas o

¹ Académico numerario. Departamento de Investigación Científica y Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional, Instituto Mexicano del Seguro Social.

* Llámanse "brecha" a lo que en idioma inglés se denomina *gap*.

“brechas” de las cromátides, que no son rompimientos o zonas de discontinuidad sino zonas no teñidas, de las verdaderas deleciones de las cromátides. Además de estas dificultades de interpretación entre las “brechas” y los verdaderos rompimientos, hay otros problemas importantes en relación con la variación de la frecuencia de las anomalías estructurales de los cromosomas en muestras de poblaciones de individuos considerados normales, variaciones atribuibles a las diferencias en las técnicas citológicas de los diferentes laboratorios y grupos de trabajo.

Es obvio que al tratar de evaluar el efecto de algún factor mutagénico sobre los cromosomas humanos, la frecuencia de las anomalías encontradas en las células expuestas debe compararse con la frecuencia de estas mismas anomalías en muestras de poblaciones de individuos considerados normales.

Evans¹ agrupa los resultados de varios estudios efectuados en este tipo de poblaciones y encuentra que la frecuencia de “brechas” fluctúa entre .01 y 0.1 por célula, que la frecuencia de los intercambios de cromátides, trirradiados o cuadrirradiados, es de 0.001 por célula y que la frecuencia de las aberraciones del tipo de cromosomas dicéntricos y anulares es extremadamente baja, de alrededor de 1 en 4,000 células. Por esta razón muchos autores interesados en los estudios de los efectos de los mutágenos sobre los cromosomas tienden a interpretar los resul-

tados en términos de frecuencia de los cromosomas dicéntricos, mientras que otros los interpretan simplemente en función del número total de rompimientos.¹

La dietilamida del ácido lisérgico se encuentra entre los agentes químicos que algunos autores consideran capaces de producir efectos deletéreos sobre el material genético, aunque como se verá, el tópico es aun motivo de controversia.

Para evaluar el efecto de una droga, que como el LSD ha sido empleada con resultados alentadores en el tratamiento de individuos con trastornos de conducta,^{2,3} y que por otro lado es utilizada cada vez con mayor frecuencia y por un número cada vez mayor de individuos, es menester brindar debida consideración a varios aspectos, a saber: 1. Los efectos *in vitro* a diferentes dosis. 2. Los efectos *in vivo* a distintas dosis. 3. El dato de si los efectos deletéreos se producen en las células somáticas, en las células germinales o en ambas. 4. La persistencia de tales efectos deletéreos y su duración. 5. Las características de las anomalías estructurales producidas en los cromosomas comparadas con las encontradas en relación con la carcinogénesis.^{4,5} 6. Los efectos teratogénicos de estas anomalías estructurales de los cromosomas.

Cohen *et al* en 1967⁶ encontraron que el LSD-25, cuando se añadía a cultivos de leucocitos humanos de sangre periférica, producía un marcado aumento en la frecuencia de los rom-

pimientos cromosómicos y en los arreglos de las cromátides, en comparación con los cultivos sin adición de la droga. Las concentraciones de ácido lisérgico eran de 100, 50, 10, 1, 0.1, 0.01 y 0.001 $\mu\text{g/ml}$ de cultivo. Las concentraciones de 100 y 50 μg causaron degeneración celular y supresión de la mitosis. La tabla I ilustra la distribución de las anomalías cromosómicas encontradas a diferentes tiempos de exposición y a distintas concentraciones de la droga. Las anor-

dependiente del tiempo. La concentración más alta (10 $\mu\text{g/ml}$) causó el mayor daño en el tiempo de incubación más corto. El mismo efecto se observó con la concentración de 1.0 $\mu\text{g/ml}$ en el tiempo de incubación de 48 horas. Por el contrario, el mayor daño cromosómico fue observado con tiempos de incubación más prolongados a la concentración de 0.001 $\mu\text{g/ml}$, mientras que con la exposición de cuatro horas con la misma dosis, se observó una reducción directa en el

TABLA I
DISTRIBUCION DE LOS ROMPIMIENTOS CROMOSOMICOS INDUCIDOS EN CULTIVO DE LEUCOCITOS HUMANOS POR DIFERENTES DOSIS Y TIEMPOS DE EXPOSICION AL LSD-25
(Cohen et al.⁶)

Tiempo antes de cosechar (en horas)	Dosis ($\mu\text{g/ml}$)				
	10	1	0.1	0.01	0.001
48	15/164 (0.091)	13/194 (0.067)	41/125 (0.328)	19/200 (0.095)	27/195 (0.138)
24	22/200 (0.110)	46/125 (0.368)	34/175 (0.194)	28/175 (0.160)	22/175 (0.216)
4	38/150 (0.253)	18/200 (0.090)	23/200 (0.115)	28/200 (0.140)	10/200 (0.050)
Control	34/925 = (0.037)				

Los números entre paréntesis significan los rompimientos por célula.

malidades fueron calificadas como rompimientos, considerando como dos rompimientos a los cromosomas dicéntricos y a las configuraciones de translocación. Fue evidente para cada una de las concentraciones, excepto la de 0.001 $\mu\text{g/ml}$ por cuatro horas, un aumento a por lo menos el doble de la frecuencia de los rompimientos cromosómicos, en comparación con el testigo. Aunque había relación entre la dosis y la respuesta, ésta parecía ser

número de rompimientos cromosómicos. El propio Cohen⁶ describió los resultados obtenidos de los estudios efectuados en los leucocitos de un paciente que había recibido tratamiento prolongado con LSD-25. A este individuo, con esquizofrenia paranoide y el cual no tenía antecedentes de enfermedades malignas, infecciones virales o de haber recibido radiación, se le habían administrado en un lapso de cinco y medio años, 15 tratamientos con

LSD-25. Las dosis empleadas fueron de 80,100 (tres veces), 150 y 175 μg por vía oral en los seis primeros tratamientos y en los nueve restantes, de 200 μg . Los estudios cromosómicos en este individuo se iniciaron ocho meses después del último tratamiento y la frecuencia de los rompimientos cromosómicos en leucocitos de sangre periférica fue de 12 por ciento en comparación con 3.7 por ciento del testigo normal. En una segunda comunicación, Cohen *et al.*,⁷ describieron los hallazgos en una serie de 18 individuos que ingerían LSD y en todos, la frecuencia de daño cromosómico fue tres veces mayor que la del grupo de 14 individuos control. Hallazgos semejantes fueron descritos por otros autores.^{8, 9}

Sin embargo, en otros estudios^{10, 11} no se comprobó una mayor frecuencia de rompimientos cromosómicos *in vivo* en leucocitos de individuos tomadores de LSD, o si se encontró, el daño cromosómico era transitorio y reversible en menos de un mes.¹² Loughman *et al.*¹⁰ concluyen de los datos de su estudio que aun dosis de LSD tan altas como 4 000 μg no produjeron, *in vivo*, efectos deletéreos en los cromosomas de los linfocitos humanos de sangre periférica.

El efecto del LSD-25 sobre los cromosomas en la meiosis, se ha investigado en animales de experimentación y en el hombre. Skakkebaek *et al.*¹³ estudiaron los cromosomas en la meiosis en seis ratones machos a los que se habían inyectado altas dosis de LSD.

25 y en un grupo testigo formado por ratones de la misma edad. En los animales tratados se encontraron rompimientos, brechas y fragmentos, con mayor frecuencia que en los animales testigo, así como aumento en el número de las constricciones secundarias. Aunque los mismos autores consideraron que el número de anomalías era pequeño, y que no se podían excluir como responsables algunos errores técnicos, opinaron que si se llegara a demostrar que las anomalías observadas en la meiosis eran debidas a LSD, la droga podría tener efectos serios e indeseables sobre la fertilidad y sobre la frecuencia de las malformaciones congénitas en la progenie de los ratones. De hecho, Auerbach y Rugowski¹⁴ encontraron que el LSD exhibía propiedades teratogénicas y que aumentaba la frecuencia de abortos en las ratas y ratones, aunque estos resultados no fueron confirmados por Warkany y Takacs,¹⁵ por lo que se refiere a la teratogenicidad del LSD en las ratas. En otras especies animales, al efecto teratogénico del LSD también ha sido motivo de controversia.^{16, 17}

En el hombre, los estudios efectuados en la meiosis son muy escasos y el efecto del LSD, otras drogas, virus y radiación, sobre los cromosomas de las células germinales humanas ha sido muy difícil de evaluar.

Hultén *et al.*¹⁸ después de analizar los cromosomas en la meiosis de un hombre tomador de LSD, seis meses después de ingerir la última dosis, no

encontraron evidencia de aumento en la frecuencia de rompimientos o de poliploidía en las células germinales del individuo estudiado.

Si bien los resultados de los estudios, efectuados *in vivo*, del efecto del LSD sobre los cromosomas, no han permitido establecer de manera definitiva si es dañino o no, cuando los resultados son valorados en función del número total de rompimientos, queda por discutir si alguna de las anormalidades estructurales del tipo de trirradiales, cuadrirradiales o cromosomas dicéntricos, y si cromosomas semejantes al Filadelfia (Ph^1), descritos por algunos autores en leucocitos de tomadores de LSD,^{6, 11, 8, 19} tienen alguna relación con las neoplasias. Las cuadrirradiales y los rompimientos cromosómicos son característicos de la imagen citogenética de la anemia de Fanconi y del síndrome de Bloom.²⁰ Los individuos con estas enfermedades exhiben mayor frecuencia de leucemia y otros trastornos malignos. Efectos similares son producidos por algunos carcinógenos, incluyendo la radiación. De acuerdo con lo anterior, se ha sugerido⁷ que en los individuos expuestos a LSD es probable que se presente con mayor frecuencia alguna enfermedad maligna. En ausencia de estudios retrospectivos en relación con pacientes con cáncer y de datos en relación con los efectos carcinogenéticos del LSD en animales de experimentación, esta sugerencia es por ahora puramente especulativa. Sin embargo, el hallazgo, de un cromosoma morfológicamente similar a un Ph^1

en algunos tomadores de LSD,^{8, 9} merecen algún comentario, por la estrecha relación que existe entre este cromosoma y la leucemia mielocítica crónica.^{21, 22} En un caso descrito por Grossbard *et al*¹⁹ al paciente, tomador de LSD y al que se le encontró un cromosoma similar al Ph^1 se le diagnosticó leucemia aguda a la edad de 19 años. Durante los 10 meses previos al diagnóstico de leucemia aguda, había ingerido 15 dosis de LSD que variaron de 100 a 150 μg cada una. Tal asociación reviste gran interés por varios hechos: el cromosoma Ph^1 se ha encontrado en algunos tomadores de LSD y en la leucemia granulocítica crónica, aunque rara vez en la leucemia aguda^{22, 23} y ocasionalmente en algunas enfermedades como la metaplasia mieleide,^{24, 25} la policitemia vera²⁶ y aun en parientes, al parecer sanos, de pacientes con leucemia mielocítica crónica.²⁷ Hasta el momento, la evidencia es insuficiente en cuanto a la relación entre este cromosoma similar a un Ph^1 , las enfermedades malignas y la ingestión de LSD. Se requieren más estudios y observaciones de más casos para dilucidarlo.

Volviendo al supuesto efecto teratogénico del LSD, ya se habían mencionado los estudios efectuados en distintos animales. En el hombre la información hasta el momento es escasa y contradictoria, y se limita a la descripción de algunos ejemplos aislados. Cohen *et al*⁷ habían observado anomalías cromosómicas del tipo de

las descritas, en dos niños expuestos a la droga *in útero*. Zellweger *et al*²⁸ describieron el caso de una niña que nació con el síndrome típico de aplasia peroneal unilateral (ausencia de peroné, incurvación anterior de la tibia acortada, acortamiento del fémur y luxación de la cadera) cuya madre había ingerido LSD en el 25º, 45º, y 98º días de gestación. El padre también había ingerido LSD. Los autores hacen notar que la diferenciación más activa de las extremidades inferiores ocurre precisamente en la séptima semana de gestación. Se encontraron además anomalías de los cromosomas de los leucocitos de sangre periférica en el padre, la madre y la hija malformada. Sin embargo, los hallazgos en esta familia no son suficientes para establecer una relación causal directa entre las anomalías cromosómicas de los progenitores y del producto y las malformaciones congénitas de éste. Han sido descritos otros casos, donde la madre había ingerido LSD en el periodo crítico de diferenciación de las extremidades inferiores, sin que el producto haya nacido afectado.²⁹

O sea, que los resultados de diferentes estudios permiten establecer que *in vitro*, el LSD-25 produce efectos deletéreos sobre los cromosomas, tanto en humanos como en otros animales, que se manifiestan citogenéticamente por aumento de la frecuencia de rompimientos, "brechas", cuadrirradiales o dicéntricos. *In vivo* hay discrepancia por lo que se refiere al daño

que el LSD produce sobre los cromosomas humanos, ya que los resultados obtenidos son variables de acuerdo con diferentes autores y en los distintos laboratorios. Algunos han sugerido que estas variaciones en los resultados pueden ser explicadas en parte por las diferencias en las técnicas empleadas y en los medios de cultivo. El análisis de los constituyentes de los medios de cultivo sugiere que los laboratorios en que se ha encontrado aumento en la frecuencia del daño cromosómico son los que utilizan medios menos completos.¹¹ Por otra parte, se puede suponer que algunos individuos son más susceptibles que otros y que por tanto los datos obtenidos de una misma persona antes y después de la administración de LSD serían más informativos que la comparación de los resultados entre distintos individuos.

Menos clara aún es la situación por lo que se refiere a la significación que estas anomalías cromosómicas puedan tener en relación con la meiosis, las neoplasias y el efecto teratogénico en el hombre.

Pensamos, que hasta el momento el efecto deletéreo del LSD sobre el material genético no ha sido suficientemente estudiado y que los resultados no permiten establecer que el LSD-25 esté contraindicado en la terapia experimental y que no se ha probado que los riesgos de su uso terapéutico sean mayores que los establecidos para otros agentes terapéuticos o procedimientos diagnósticos.

REFERENCIAS

1. Evans, H. J.: *Population cytogenetics and environment factors*. En: *Human Population Cytogenetics*. 1a. ed. Baltimore, The Williams and Wilkins Co. 5: Pág. 191, 1970.
2. Eggert, D. C. y Shagass, C.: *Clinical prediction of insight response to a single large dose of LSD*. *Psychopharmacologia*. 9: 340, 1966.
3. Shagass, C. y Bittle, R. M.: *Therapeutic effects of LSD: A follow-up study*. *J. Nerv. Ment. Dis.* 144: 471, 1967.
4. German, J.; Archibald, R. y Bloom, D.: *Chromosome breakage in a rare and probable genetically determined syndrome of man*. *Science* 148: 506, 1965.
5. Bloom, G. E.; Warner, S.; Gerald, P. S. y Diamond, L. K.: *Chromosome abnormalities in constitutional aplastic anemia*. *New Engl. J. Med.* 274: 8, 1966.
6. Cohen, M. M.; Marinello, M. J. y Back, N.: *Chromosomal damage in human leucocytes induced by lysergic acid diethylamide*. *Science* 155: 1417, 1967.
7. Cohen, M. M.; Hirschhorn, K. y Frosch, W. A.: *In vivo and in vitro chromosomal damage induced by LSD-25*. *New Engl. J. Med.* 277: 1043, 1967.
8. Irwin, S. y Egozcue, J.: *Chromosomal abnormalities in leucocytes from LSD-25 users*. *Science* 157: 313, 1967.
9. Egozcue, J.; Irwin, S. y Maruffo, C. A.: *Chromosomal damage in LSD users*. *J. Amer. Med. Ass.* 204: 214, 1968.
10. Loughman, W. D.; Sargent, T. W. y Israelstam, D. M.: *Leucocytes of human exposed to lysergic acid diethylamide: Lack of chromosomal damage*. *Science* 158: 508, 1967.
11. Sparkes, R. S.; Melnyk, J. y Bozzetti, L. P.: *Chromosomal effect in vivo of exposure to lysergic acid diethylamide*. *Science* 160: 1343, 1968.
12. Hungerford, D. A.; Taylor, K. M.; Shagass, C.; LaBadie, G.; Balaban, G. B. y Patou, G.: *Cytogenetic of LSD-25 therapy in man*. *J. Amer. Med. Ass.* 206: 2287, 1968.
13. Skakkebaek, N. E.; Philip, J. y Rafaelsen, O. J.: *LSD in mice: Abnormalities in meiotic chromosomes*. *Science* 160: 1246, 1968.
14. Auerbach, R. y Rugowski, J. A.: *Lysergic acid diethylamide: Effect on embryos*. *Science* 157: 1325, 1967.
15. Warkany, J. y Takacs, E.: *Lysergic acid diethylamide (LSD): No teratogenicity in rats*. *Science* 159: 731, 1968.
16. Geber, W. F.: *Congenital malformations induced by mescaline, lysergic acid diethylamide and bromolysergic acid in the hamster*. *Science* 158: 265, 1967.
17. Fabro, S. y Sieber, S. M.: *Is lysergide a teratogen?* *Lancet* 1: 639, 1968.
18. Hultén, M.; Lindsten, J.; Lidberg, L. y Ekelund, H.: *Studies on mitotic chromosomes in subjects exposed to LSD*. *Ann. Genét.* 11: 201, 1968.
19. Grossbard, L.; Rosen, D.; McGilbray, E.; De Capoa, A.; Miller, O. y Bank, A.: *Acute leukemia with Ph¹ - like chromosome in a LSD user*. *J. Amer. Med. Ass.* 205: 791, 1968.
20. Switsky, A.; Bloom, D. y German, J.: *Chromosomal breakage and acute leukemia in congenital telangiectatic erythema and stunted growth*. *Ann. Intern. Med.* 65: 487, 1966.
21. Nowell, P. C.: *The minute chromosome (Ph¹) in chronic granulocytic leukemia*. *Blood* 8: 65, 1962.
22. Tjio, J. H.; Carbone, P. P.; Whang, J. y Frei, E.: *III The Philadelphia chromosome and chronic myelogenous leukemia*. *J. Nat. Cancer Inst.* 36: 567, 1966.
23. Mastrangelo, R.; Zuelzer, W. E. y Thompson, R. I.: *The significance of the Ph¹ chromosome in acute myeloblastic leukemia. Serial cytogenetic studies in a critical case*. *Pediatrics* 40: 834, 1967.
24. Merker, H.: *The significance of cytogenetic and cytogenetic findings in chronic granulocytic leukemia and related diseases*. En: Hayhoe, F. G. H. (Ed.): *Current Research in Leukemia*. New York, Cambridge University Press. 1965, p. 1.
25. Forrester, R. H. y Louro, J. M.: *Philadelphia chromosome abnormality in agnogenic myeloid metaplasia*. *Ann. Intern. Med.* 64: 622, 1966.
26. Levin, W. C.; Houston, E. W. y Ritzmann, S. E.: *Polycythemia vera with Ph¹ chromosome in two brothers*. *Blood* 30: 503, 1967.
27. Wiener, L.: *A family with high incidence leukemia and unique Ph¹ chromosome findings*. *Blood* 26: 871, 1965.
28. Zellweger, H.; McDonald, J. S. y Abbo, G.: *Is lysergic-acid diethylamide a teratogen?* *Lancet* 2: 1066, 1967.
29. Sato, H. y Pergament, E.: *Carta al editor*. *Lancet* 1: 539, 1968.