

Universidad de Costa Rica

Sistema de Estudios de Postgrado Programa de Posgrado en Especialidades Médicas

Revisión bibliográfica de la evidencia científica que respalde el uso de la terapia asistida
por psicodélicos en pacientes con depresión refractaria

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del Programa de Estudios de Postgrado
en Psiquiatría para optar al grado y título de Especialista en Psiquiatría

Sustentante: Luis Ernesto Lozano Escobedo

Tutor: Dr. Rolando Ramírez Gutiérrez

2023

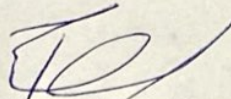
Programa de Posgrado en Especialidades Médicas

Posgrado de Psiquiatría

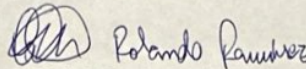
APROBACIÓN

TRABAJO FINAL DE GRADUACIÓN

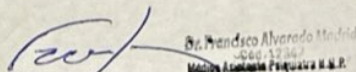
La dirección del Comité de Posgrado en Psiquiatría, y este tribunal, hacen constar que el Trabajo final de Graduación: **“Revisión bibliográfica de la evidencia científica que respalde el uso de la terapia asistida por psicodélicos en pacientes con depresión refractaria”**, elaborado por la Dr. Luis Ernesto Lozano Escobedo fue sometido a revisión por el tribunal examinador y es aprobado, cumpliendo de esta forma con lo estipulado por la Universidad de Costa Rica y el Centro de Desarrollo Estratégico e Información en Salud y Seguridad Social para optar por el título de Especialista en Psiquiatría.



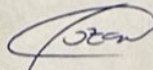
Dr. Roberto Chavarría Bolaños
Coordinador Nacional
Comité Director Posgrado de Psiquiatría
Médico Especialista en Psiquiatría de Interconsulta y Enlace



Dr. Rolando Ramírez Gutiérrez
Tutor de Tesis
Médico Especialista en Psiquiatría



Dr. Francisco Alvarado Madrid
Lector de Tesis
Médico Especialista en Psiquiatría



Luis Ernesto Lozano Escobedo
Sustentante

Dedicatoria

A mi esposa y mis padres

Agradecimiento

Al Dr. Rolando Ramírez Gutiérrez por motivarme a estudiar sobre distintos manejos psicoterapéuticos y motivarme a ser un mejor profesional.

Al Dr. Alvarado Madrid por todo el tiempo que dedica a enseñar a los residentes y por compartir sus conocimientos.

Tabla de contenido

Resumen	6
Summary	7
Lista de abreviaciones	8
Título de revisión bibliográfica	10
Información del equipo investigador	11
Propósito de la investigación	12
Utilización de muestras biológicas	13
Procesamiento y análisis de datos	14
Organización y registro de responsabilidades	15
Cronograma de actividades	16
Financiamiento	17
Presentaciones previas de la investigación biomédica para revisiones por parte de otro Comité Ético Científico	18
Aspectos éticos	19
Presupuesto	20
Introducción	21
Antecedentes de la investigación	24
Justificación	26
Planteamiento del problema	28
Objetivos	29
Limitaciones de la investigación	30
1.6. Viabilidad de la investigación	31
1.7. Metodología	32
2.1. Depresión refractaria al tratamiento: Definiciones y epidemiología	34
2.2. Depresión refractaria al tratamiento: Clasificación	35
2.3. Depresión refractaria al tratamiento: Estrategias terapéuticas actuales	36
3.1 Psicodélicos: Definiciones	39
3.2 Psicodélicos: Historia	40
3.3 Psicodélicos: Categorización	53

4.1 Psilocibina	56
4.2. Dietilamida de ácido lisérgico (LSD)	65
4.3 Ayahuasca	70
4.4 3,4-metilendioxi-metanfetamina (MDMA)	73
5.1 Mecanismos farmacológicos	78
5.2 Modelo psicoplastogénico	81
5.3 Modelo del aprendizaje social de recompensa	83
5.4 Modelo anti-inflamatorio	85
5.5 Red neuronal por defecto y la teoría entrópica cerebral	86
6. Efectos adversos de los psicodélicos	91
6.2 Riesgos fisiológicos	101
6. Psicoterapia asistida por psicodélicos	106
7. Psicodélicos en el tratamiento del TDM	111
Conclusiones	117
Bibliografía	118

Resumen

La depresión es una enfermedad causada por múltiples factores: genéticos, biológicos, ambientales y psicológicos. En los últimos años se ha visto un aumento en la incidencia de casos a nivel mundial. Interfiere con el funcionamiento de las personas: capacidad para trabajar, estudiar, relacionarse con otras personas, comer, disfrutar la vida y poder dormir.

A pesar de realizar intervenciones psicosociales oportunas y brindar alternativas terapéuticas validadas, hay un grupo de pacientes que no presentan mejoría clínica. A los pacientes que no presentan una respuesta con el uso de al menos 2 antidepresivos a dosis y tiempo adecuados, se les conoce como refractarios.

Las alternativas disponibles para estos pacientes incluyen el uso de ketamina, esketamina, cambio de antidepresivo, terapia de aumento (antipsicóticos atípicos, hormona tiroidea, litio), combinación de antidepresivos, estimulación cerebral, terapia electroconvulsiva.

Como proyecto de investigación se realizó una revisión bibliográfica de la eficacia en el uso de psicodélicos para los pacientes con trastorno depresivo refractario el tratamiento antidepresivo convencional. Se utilizaron bases de datos de la Universidad de Costa Rica, PubMed y Medline.

Summary

Depression is caused by multiple factors: genetic, biological, environmental and psychological. In recent years there has been an increase in the incidence of cases worldwide.

The people suffering from depression have problems with their daily activities.

Despite timely interventions and pharmacological treatment, there is a group of patients who do not respond with the use of at least 2 antidepressant treatments at adequate doses and duration, these cases are called refractory.

Alternatives available for these patients include the use of ketamine, esketamine, switching to another antidepressant, augmentation therapy (atypical antipsychotics, thyroid hormone, lithium), antidepressant combination, brain stimulation or electroconvulsive therapy.

This bibliographic review is focus in the effectiveness of psychedelics in patients with a depressive disorder.

Lista de abreviaciones

Dietilamida de ácido lisérgico (LSD)

3,4-metilendioxi-metanfetamina (MDMA)

N, N-dimetiltriptamina (DMT)

Trastorno Depresivo Mayor (TDM)

Organización Mundial para la salud (OMS)

Depresión resistente al tratamiento (DRT)

Terapia Electro-Convulsiva (TEC)

Estimulación Magnética Transcraneana (TMS)

Trastorno del Estrés Postraumático (TEPT)

Alcohólicos anónimos (AA)

Instituto Nacional de salud mental (NIMH)

Tomografía de emisión de positrones (PET)

Tomografía por emisión de fotón único (SPECT)

Trastorno obsesivo compulsivo (TOC)

Dopamina (DA)

2,5-dimetoxi-4-iodoanfetamina (DOI)

2,5-dimetoxi-4-bromoanfetamina (DOB)

La Escala de Hamilton (HAM-D)

El Inventario de Beck para Depresión (BDI)

El Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo (STAI)

Red neuronal por defecto (DMN)

El Cuestionario de Efectos Persistentes (PEQ)

La Escala de Misticismo (M-Scale)

La Escala de Transcendencia de Muerte (DTS)

El Inventario de Personalidad NEO Revisado (NEO-FFI)

Escala de depresión Montgomery- Asberg (MADRS)

Título de revisión bibliográfica

Revisión bibliográfica de la evidencia científica que respalde el uso de la terapia asistida por psicodélicos en pacientes con depresión refractaria

Información del equipo investigador

Nombre Completo:	Luis Ernesto Lozano Escobedo
Número de cédula:	113500840
Dirección de domicilio:	Del Hotel Barceló San José 150m este del Hotel San José Barceló
Teléfono:	71026948
Correo electrónico:	lelozano@gmail.com
Título profesional:	Residente Psiquiatría
Grado académico:	Licenciatura Medicina y Cirugía
Especialidad (si aplica):	Residente Psiquiatría
Código profesional:	14557
Institución dónde labora:	Caja Costarricense de Seguro Social
Nombre del centro asistencial donde labora:	Hospital Nacional de Salud Mental Manuel Antonio Chapuí Torres
Código de autorización como investigador CONIS:	No aplica
Fecha de realización del último Curso de Buenas Prácticas Clínicas (BPC):	Enero 2021
Institución que extiende el certificado del curso de BPC:	CENDEISSS
Número de investigaciones activas	Ninguna

Propósito de la investigación

Requisito de graduación:

Este estudio es una iniciativa del investigador como requisito de graduación para obtener el título de la Especialidad en Psiquiatría de la Universidad de Costa Rica y no forma parte del Plan operativo Anual de la Caja Costarricense del Seguro Social (C.C.S.S.)

Iniciativa del investigador: Si

Quehacer institucional: No aplica

Prioridad sanitaria: No aplica

Utilización de muestras biológicas

No se utilizarán muestras biológicas en el transcurso de la investigación.

Procesamiento y análisis de datos

Se recolectarán datos de artículos científicos sobre los psicodélicos, LSD, psilocibina y ayahuasca en pacientes con depresión refractaria al tratamiento, en base de datos como Medline, Pubmed, Ebsco, JAMA, Elsevier, APA. Los artículos recolectados se almacenaron en los dispositivos electrónicos del investigador principal.

Organización y registro de responsabilidades

Nombre de la persona	Rol	Institución	Número de participantes previsto
Luis Ernesto Lozano Escobedo	Investigador principal	Hospital Nacional de Salud Mental-Caja Costarricense del Seguro Social	Ninguno

Cronograma de actividades

Mes	Noviembre	Diciembre	Enero	Febrero	Marzo	Abril
Inicio de Investigación	X					
Recolección de datos	X	X				
Ingreso en la base de datos		X				
Análisis de datos		X	X	X		
Informe final					X	
Publicación						X

Financiamiento

La única fuente de financiamiento es la propia del investigador

**Presentaciones previas de la investigación biomédica para revisiones por parte de otro
Comité Ético Científico**

El presente proyecto no ha sido enviado previamente ni simultáneamente a otro Comité Ético Científico para su revisión.

Aspectos éticos

La investigación se trata de una revisión bibliográfica por lo que no requiere la involucración de ninguna persona. No hay ningún riesgo. Se busca investigar acerca de los beneficios terapéuticos de los psicodélicos en el trastorno depresivo refractario al tratamiento.

Presupuesto

Se trata de una revisión bibliográfica, no se requirió la contratación de otros investigadores, por lo que no se necesitaron recursos adicionales.

Introducción

Los trastornos depresivos se caracterizan por tristeza, falta de interés o placer, sentimientos de culpa, baja autoestima, alteración en el patrón del sueño y apetito, cansancio y disminución de la concentración . La depresión puede afectar a todos los grupos de edad desde la niñez hasta vejez, es aproximadamente 2 veces más común en el sexo femenino. Es la primera causa de discapacidad y comórbida de múltiples condiciones médicas (diabetes, obesidad, enfermedad de Parkinson, trastornos endocrinos). A nivel global se estima que 300 millones de personas sufren de depresión, el equivalente al 4,4% de la población mundial (OMS 2017).

A pesar que existen múltiples opciones de tratamiento como medicamentos antidepresivos, psicoterapias y protocolos de estimulación cerebral; encontrar el tratamiento adecuado a menudo implica realizar ensayos de “prueba y error”. Una proporción significativa de pacientes muestran una respuesta inadecuada al uso de dos antidepresivos en dosis y tiempo apropiadas, lo que se define como refractariedad al tratamiento (Kamal 2023).

El estudio STAR*D muestra que la incidencia de remisión disminuye progresivamente desde el primer curso de tratamiento antidepresivo (36,8%), segundo curso (30,6%), tercer curso (13,7%), hasta un cuarto curso (13,0%). Los pacientes refractarios al tratamiento tienen mayor severidad y duración de la enfermedad, discapacidad, incidencia de hospitalización, riesgo suicida y costo económico en comparación con el grupo que si responde al tratamiento (Goodwin 2023).

Las alternativas disponibles para los pacientes refractarios incluyen ketamina, esketamina, cambio de antidepresivo, terapia de aumento (antipsicóticos atípicos, hormona tiroidea, litio),

combinación de antidepresivos, estimulación cerebral, terapia electroconvulsiva (Kamal 2023).

Existe una necesidad para encontrar otras alternativas para este grupo de pacientes. La evidencia reciente respalda la seguridad y eficacia de los psicodélicos como terapias nuevas en psiquiatría. La ketamina ha sido aprobada por la FDA como una clase nueva de antidepresivo. La 3,4-metilendioxi-metanfetamina (MDMA) se encuentra en fase III de ensayos clínicos en el tratamiento del TEPT. La psilocibina y la dietilamida de ácido lisérgico (LSD) están siendo investigados en múltiples ensayos clínicos que se encuentran en fase II y fase I (Inserra 2021).

El término psicodelia es la adaptación al español del inglés de “psychedelia”, un neologismo formado a partir de las palabras griegas “psyche” (alma) y “delos” (manifestar). Los psicodélicos son una clase única de fármacos que son conocidos por producir alucinaciones vividas acompañadas de experiencias subjetivas psicológicas y místicas. Estos efectos han sido descritos como paradójicos debido a que, a pesar de la experimentación de síntomas psicóticos de forma aguda, también se reporta una mejoría psicológica que tiene una duración a largo plazo (Vollenweider y Kometer 2010).

Nutt y Carhart-Harris (2021) afirman que en la última década ha habido una resurrección en la investigación humana de los psicodélicos que puede transformar el campo de la psiquiatría. Los resultados de los estudios han demostrado que la combinación de los psicodélicos con diferentes tipos de psicoterapia puede ofrecer una alternativa en el tratamiento de diferentes patologías, como el trastorno por uso de sustancias, el trastorno de estrés postraumático, el trastorno depresivo mayor y los trastornos ansiosos.

Capítulo 1. Antecedentes, justificación, planteamiento del problema, objetivos, limitaciones de la investigación, viabilidad de la investigación, metodología de la investigación

1.1. Antecedentes de la investigación

1.1.1. Antecedentes internacionales

Las plantas y sus sustancias derivadas, conocidas por producir efectos psicodélicos se han utilizado durante milenios para la realización de rituales, curaciones y placer. La investigación de los psicodélicos como alternativas terapéuticas en distintas enfermedades psiquiátricas (ansiedad, depresión, esquizofrenia, reacciones al estrés ocasionados por la guerra, trastorno de consumo de sustancias) inicia con el descubrimiento del LSD en los años 1940. Entre los hallazgos relevantes encontrados se documentaron un perfil de seguridad favorable y una habilidad robusta para producir efectos psicológicos duraderos. Estas investigaciones fueron seguidas por su abuso y estigmatización durante los años 1960, lo que llevó para 1970 al Congreso de los Estados Unidos a promulgar La Ley de Control y Prevención Comprensiva del Abuso de Drogas; que regulaba la manufactura, importación, posesión y distribución del LSD y otras drogas psicodélicas. Estos controles regulatorios restringieron severamente el desarrollo de sustancias psicodélicas y su potencial investigación en el campo de la psiquiatría.

A pesar de las limitaciones existentes, se continuó con la investigación de los mecanismos de acción de las drogas psicodélicas y su potencial aplicación clínica durante los años 1990 e inicios del 2000.

La evidencia acumulada en la actualidad sugiere que la terapia asistida por psicodélicos puede emerger como un tratamiento innovador para diferentes tipos de enfermedad mental como lo es la depresión, ansiedad, trastorno de estrés

postraumático y adicciones que han sido refractarias al tratamiento convencional.
(Belouin y Henningfield 2018).

1.1.2. Antecedentes nacionales

El país no cuenta con experiencia clínica y formal en el uso de psicodélicos en un ambiente clínico y controlado. Tampoco se cuentan con estudios que permitan adaptar la información a nuestro medio. Se conoce que existen retiros que ofrecen experiencias con psicodélicos, pero con una aplicación recreacional y no médica; que no cuenta con ninguna regulación, ni supervisión médica o psicoterapia.

1.2. Justificación

Los trastornos depresivos son una condición demandante y común. Se han realizado múltiples estudios y aún no se tiene clara la etiología de la enfermedad. Se han identificado factores de alto riesgo para el desarrollo de depresión como ambientales (abuso físico, emocional y sexual), genéticos y epigenéticos, cambios orgánicos en el sistema nervioso, especialmente el hipocampo (World Health Organization, 2017).

Debido al aumento en la cantidad de diagnósticos de trastornos depresivos y la limitación en los tratamientos efectivos, los investigadores continúan explorando nuevas opciones terapéuticas. Actualmente existen dos principales tratamientos: psicoterapia y la farmacoterapia. Hay varios tipos de psicoterapia con eficacia comprobada como la terapia cognitivo conductual, terapia activación conductual, terapia de resolución de problemas y la terapia interpersonal (Cujipers et al 2013)

La farmacoterapia es el tratamiento de primera línea en muchos de los casos y consiste en inhibidores de la recaptura de monoaminas, tricíclicos, entre otros. A pesar de contar con eficacia comprobada, un alto número de estos pacientes muestran refractariedad al tratamiento. Únicamente 30-40% diagnosticados con trastorno depresivo mayor alcanzan una remisión completa con una terapia de primera línea. Aproximadamente un tercio de los pacientes no alcanza la remisión ni con cuatro antidepresivos diferentes (Thase, 2016)

Este grupo de pacientes representa una carga económica muy alta para cualquier sistema de salud. Para estos casos es importante utilizar alternativas que involucren otros mecanismos de acción diferentes a los antidepresivos convencionales. Entre estas alternativas se encuentran los psicodélicos que generan cambios en la consciencia humana. A nivel celular

se puede observar estimulación en la liberación de serotonina, dopamina norepinefrina y glutamato (Psiuk et al 2021).

1.3. Planteamiento del problema

1.3.1. Descripción del problema

En los últimos años se ha visto un aumento a nivel mundial de los trastornos mentales, en donde se incluye la depresión. El número de pacientes que cumplen criterios para refractariedad no es nada despreciable y en este grupo hay una importante limitación en su funcionamiento diario. En los últimos años se ha retomado el estudio de los psicodélicos como tratamiento para distintas patologías psiquiátricas. Por lo tanto, se propone revisar: ¿Cuál es la evidencia científica que respalda la eficacia del uso de la terapia asistida por psicodélicos en pacientes con depresión refractaria?

1.3.2. Pregunta investigación

¿Cuál es la evidencia científica que respalda la eficacia del uso de la terapia asistida por psicodélicos en pacientes con depresión refractaria?

1.4. Objetivos

1.4.1. Objetivo general

Examinar la evidencia científica que respalda el uso de la terapia asistida por psicodélicos en pacientes con depresión refractaria al tratamiento convencional.

1.4.2. Objetivos específicos

- Identificar la evidencia científica que avala la terapia asistida por psicodélicos en pacientes con trastorno depresivo refractario mediante una revisión bibliográfica.
- Recopilar la historia del uso de los psicodélicos.
- Exponer los efectos psicológicos y fisiológicos de los psicodélicos.
- Establecer los mecanismos de acción por el cual funcionan los psicodélicos.
- Enlistar las bases biológicas de la psicoterapia cuando es asistida por psicodélicos.

1.5. Limitaciones de la investigación

La limitación más importante es que con la prohibición que hubo en los Estados Unidos en los años 70 se perdieron los avances que se habían hecho en cuanto a los estudios clínicos de los efectos terapéuticos.

Actualmente se han retomado estos estudios, principalmente en Europa. Estos estudios no son lo suficientemente grandes para poder afirmar estadísticamente la eficacia de los psicodélicos en la depresión y otras patologías. Al ser estas sustancias prohibidas o reguladas en algunos países principalmente en Latinoamérica, las muestras no han sido lo suficientemente heterogéneas para sacar conclusiones concretas.

1.6. Viabilidad de la investigación

Se trata de una revisión bibliográfica lo que supone que el costo del estudio es bajo a comparación de otros estudios que requieren un trabajo de campo y la involucración de otros investigadores.

El investigador tiene la facilidad de poder contar a acceso gratuito a diferentes bases de datos en la página de SIBDIBI por ser estudiante de la UCR.

1.7. Metodología

El propósito de esta revisión es realizar un análisis cualitativo, descriptivo y retrospectivo de la literatura en relación con la eficacia de la psicoterapia asistida por psicodélicos en el manejo de la depresión refractaria.

Se realizó una búsqueda con el método MeSH para la recolección de datos haciendo énfasis en las palabras clave.

Para este estudio se consultaron distintas bases de datos digitales como PubMed, Scielo, The Cochrane Library, Ebsco, JAMA, Elsevier, APA, BJP.

Se incluyeron estudios artículos publicados en los últimos 10 años, recopilando un total de 68 artículos, entre los cuales se encuentran metaanálisis, revisiones de casos, estudios aleatorizados.

Capítulo 2. Depresión refractaria al tratamiento

2.1. Depresión refractaria al tratamiento: Definiciones y epidemiología

El trastorno depresivo mayor (TDM) es la primera causa de incapacidad a nivel mundial. Se caracteriza por ser recurrente, 50-80% de los pacientes presentan al menos dos episodios.

Típicamente se aprecia un aumento en la severidad y frecuencia con cada episodio. El estudio STAR*D se considera crucial porque reveló que al menos un tercio de pacientes con TDM no alcanza la remisión después de 4 ensayos antidepresivos consecutivos. La resistencia a la terapia antidepresiva es una de las situaciones más desafiantes para el clínico (Bromet et al. 2011).

Un término importante de conocer es el de respuesta que es definida por la disminución de >50% de los síntomas en comparación con los obtenidos al inicio, utilizando herramientas de medición objetivas. La remisión se define como el periodo con mejoría clínica significativa que se puede considerar virtualmente asintomático. Los investigadores han reportado diferentes cortes en la escala de Hamilton para definir este concepto. Actualmente se considera que un resultado menor de 7 puntos es congruente con remisión (Nierenberg 2001).

Tradicionalmente se ha definido a la depresión resistente al tratamiento (DRT) como el episodio depresivo mayor que muestra una respuesta subóptima a al menos dos antidepresivos diferentes (a dosis y tiempo adecuadas) en el episodio depresivo actual (Bartova 2019)

Más recientemente el estudio TRD-III encontró que la severidad de los síntomas, la presencia de síntomas psicóticos, riesgo suicida, comorbilidad ansiosa, número de hospitalizaciones, un alto número de antidepresivos utilizados previamente y la duración prolongada del

episodio actual son predictores clínicos de resistencia al tratamiento en muestras multinacionales grandes (Kautzky 2019).

El sexo femenino presenta un riesgo dos veces mayor para presentar TDM, con una incidencia mayor en la pubertad, periparto y menopausia. En el caso de la DRT, existe poca evidencia para estas diferencias de género. Sin embargo, las mujeres responden mejor a los antidepresivos serotoninérgicos, mientras que las mujeres postmenopáusicas muestran una reducción en la respuesta a antidepresivos serotoninérgicos al compararlas con mujeres más jóvenes (LeGates 2019).

La depresión de inicio tardío en la vida y la que tiene un inicio temprano se han asociado más frecuentemente con resistencia al tratamiento. La DRT tiene un impacto negativo, presentando altas tasas de comorbilidad psiquiátrica y condiciones médicas generales. Además presentan una alta tasa comportamiento autolesivo y tentativas suicidas (Döme 2021).

2.2. Depresión refractaria al tratamiento: Clasificación

Para clasificar la severidad de resistencia al tratamiento en el TDM, se han implementado varios modelos de estadiaje. El modelo inicial constaba de un espectro de la refractariedad al tratamiento que incluía la ineficacia de un tratamiento antidepresivo hasta la resistencia a la terapia electro-convulsiva (TEC)

Los modelos más recientes influyen una valoración del número y tipo de antidepresivos ineficaces, sus terapias de aumento, así como la respuesta a terapias biológicas (TEC, estimulación magnética transcraneal) (Borbély, 2022).

Actualmente se utiliza la escala de Thase y Rush para poder estratificar el grado de resistencia al tratamiento. En esta escala se hacen referencia a cinco niveles para definir gravedad progresiva de la depresión resistente al tratamiento.

Modelo de estadiaje de Thase y Rush

Estadiaje	Descripción
I	Falla terapéutica de al menos un curso adecuado de un antidepresivo
II	Estadio I+ falla terapéutica de un curso antidepresivo distinto del anterior
III	Estadio II+ falla de curso adecuado de tricíclico
IV	Estadio III+ falla de un curso adecuado de IMAO
V	Estadio IV+ falla de TEC

2.3. Depresión refractaria al tratamiento: Estrategias terapéuticas actuales

Acorde con las guías recientes, la primera estrategia para mejorar una respuesta inadecuada antidepresiva es descartar la presencia de “pseudo-resistencia”. Por lo que se recomienda determinar que el paciente haya estado en adherencia al tratamiento. De ser necesario se debe optimizar la dosis y el tiempo de duración del tratamiento antidepresivo previo.

La combinación de inhibidores de la recaptura de monoaminas con antagonistas α_2 se considera como una alternativa eficaz para el manejo de DRT. En general, las terapias de aumento han sido las que más evidencia han demostrado. Los que mayor beneficio tienen son los antipsicóticos de segunda generación y el litio. Hay evidencia que respalda el uso de hormona tiroidea en la DRT. El potencial terapéutico de los fármacos anticonvulsivantes no está completamente determinado y se deberían de hacer más estudios. Las terapias de estimulación particularmente la TEC y la TMS se han encontrado efectivas en la DRT. Dentro de las alternativas más recientes, la ketamina intravenosa y la ketamina intranasal son las que se han investigado más extensamente (Goh, 2020).

Capítulo 3. Psicodélicos: Definición, historia y categorización

3.1 Psicodélicos: Definiciones

Los psicodélicos son sustancias que alteran la percepción, emoción y cognición sin alterar la memoria o inducir delirium. La dietilamida de ácido lisérgico (LSD) es la droga prototípica; produce un estado alterado de consciencia que incluye distorsiones visuales prominentes, alucinaciones y “un sentimiento oceánico”.

El término “psicodélico” fue acuñado por Osmond en 1957 y es definido en la actualidad como una sustancia similar al LSD que induce sus efectos por activación del receptor de serotonina 5HT_{2A}. los psicodélicos incluyen numerosos productos naturales como la N, N-dimetiltriptamina (DMT), la psilocibina, la mescalina y varias lisergamidas. Además, existen un gran número de sustancias sintéticas y semisintéticas donde se incluyen las ergolinas como la LSD, varias fenetilaminas, triptaminas y otros (McClure-Begley, 2022).

La terapia asistida por psicodélicos es una colección de procesos psicoterapéuticos que es facilitada por las propiedades de los agentes farmacológicos. Esto quiere decir que los psicodélicos son catalizadores del proceso y no corresponden a una terapia individual. La naturaleza de la terapia va a depender del objetivo del tratamiento (Guss, 2013).

3.2 Psicodélicos: Historia

Las investigaciones arqueológicas realizadas en el noreste de México y Trans-Pecos, Texas, han documentado el uso de drogas psicotrópicas desde el año 8500 a.C. los aborígenes de esta región utilizaban el frijol de mezcal para sus ceremonias religiosas. En Coahuila, México se han rastreado botones del cactus de peyote con radiocarbono que datan de los años 810-1070 d.C (Bruhn 2002).

Los psicodélicos fueron introducidos formalmente a la cultura occidental por Arthur Heffner en 1897 al aislar el compuesto activo mescalina que se encontraba en el cactus de peyote.

El interés inicial para el estudio de la mescalina se generó debido a que se estaba buscando producir una condición mental de “insanidad” que pudiera servir como modelo para el entendimiento de la psicosis. Los primeros estudios fueron realizados en la clínica de Kraepelin por Knauer y Maloney en 1913. Experimentaron con ellos mismos y voluntarios al aplicar una solución de sulfato de mescalina subcutánea. Posteriormente describieron aspectos cualitativos de los fenómenos visuales percibidos, además notaron un dramático efecto en la percepción del tiempo (Nichols, 2021)

En los años subsecuentes, varios investigadores llevaron a cabo experimentos para caracterizar los efectos de la mescalina en humanos. A pesar que estas investigaciones buscaban formar paralelos entre ciertos efectos de la mescalina y aspectos de una enfermedad mental; las observaciones cualitativas realizadas tenían poca relevancia con las enfermedades mentales. En la mayoría de estudios las dosis de mescalina eran bajas y en ocasiones no producían ningún efecto (Nichols, 2021)

En 1923 Fernberg describió un experimento personal dónde realizó una ingesta de 39g de botones de peyote secos. El resultado directo fue un aumento en la consciencia de las

sensaciones kinestésicas, evidente en múltiples modalidades sensoriales. Describió su estado como “una atención de enfoque supernormalmente clara” pero que cambiaba rápidamente de enfoque. Además, describió que podía percibir estímulos que normalmente estaban muy por encima de su umbral sensorial. Las sensaciones parecían estar aumentadas en claridad, pero no en intensidad. A diferencia de reportes previos en los cuales se enfatizaron en visiones intensas y coloridas, Fernberg tuvo ligeros efectos visuales y algunas manifestaciones de colores. Finalmente describió haber presentado una lentificación de su habla, problemas para la marcha y una distorsión en el espacio y tiempo (Nichols, 2021).

En 1932 Fernberg decidió reproducir la situación de las ceremonias de peyote que realizaban las tribus nativas de Delaware. Para este experimento acerca de la intoxicación con peyote en un ambiente grupal, participaron los miembros de la facultad de la Universidad de Pensilvania que trabajaban con Fernberg. Los botones de peyote eran preparados como lo hacían los aborígenes, se calentaban por 2 horas. Se realizaba la ingesta del botón y de 2 tazas de la infusión. Para este experimento que trajeron tambores y sonajas; los participantes y tuvieron un periodo de latencia donde pudieron tocar estos instrumentos y aprender canciones. Entre los hallazgos encontrados se destacan cambios como dilatación de las pupilas, marcada euforia, disminución de las inhibiciones sociales, fenómenos disociativos, aumento de las sensaciones visuales y auditivas (Nichols, 2021).

En 1936 Guttman publicó un estudio basado en la observación de 60 participantes, en su mayoría sanos, que recibieron una dosis de 100-400mg de sulfato de mescalina sintético. Guttman documentó hallazgos en los participantes similares a los encontrados en estudios anteriores: modificaciones en el estado de ánimo, alteraciones en la percepción sensorial, hipersensibilidad a los ruidos, cambios en la percepción del tiempo y espacio, sinestesias, alucinaciones visuales, alteraciones en los campos visuales. Algunos participantes

desarrollaron suspicacia que posteriormente dio paso a delirios de corte paranoide. La variedad de los síntomas psicopatológicos que pueden ser inducidos por esta sustancia llevó a la conclusión de Guttman que estos pacientes se encuentran en un estado que puede ser susceptible a la influencia psicoterapéutica. Resumió sus hallazgos de la siguiente manera:

- a. Un nuevo aspecto de desintegración de la función sensorial: la dirección hacia la sinestesia
- b. La nueva idea acerca de la importancia del sector perceptual dentro de la personalidad
- c. Los efectos terapéuticos, en especial los relacionados a los estados profundos de despersonalización
- d. Una oportunidad de experimentar cambios mentales indescriptibles como ayuda para el entendimiento de la vida mental de los pacientes con esquizofrenia (Nichols, 2021)

Stockings en 1940 describió una serie de experimentos realizados con mescalina en un grupo de sujetos sanos, se buscaba realizar una comparación y correlación entre los fenómenos inducidos por la mescalina y los observados en la psicosis que ocurre naturalmente. Acorde a lo encontrado por Stockings, la naturaleza de los cambios producidos por la mescalina es similar a los observados en los pacientes psicóticos. El sentimiento de irrealidad interna y del mundo externo que se encuentra con frecuencia en la esquizofrenia, también era reportada en los que estaban intoxicados por mescalina. Otra similitud encontrada fue la suspicacia mórbida que puede evolucionar en delirios paranoides o ideas de referencia. En base a estos hallazgos Stockings especulaba que el agente causal de varias enfermedades mentales, era una amina tóxica endógena con propiedades farmacológicas y químicas similares a la mescalina (Nichols, 2021).

La siguiente fase histórica inicia en 1943 cuando Albert Hoffmann, un químico de productos naturales que laboraba en los laboratorios Sandoz en Basilea, Suiza; descubre por accidente

os efectos psicoactivos de la LSD (compuesto que se había sintetizado por primera vez 5 años atrás). La mayor parte de la investigación subsecuente se concentró en la LSD debido a su extrema potencia (Nichols, 2021).

En 1947 se publicó el primer estudio científico de los efectos de la LSD por el psiquiatra de la Universidad de Zúrich, Werner Stoll. En este reporte clínico, se le administró LSD en múltiples ocasiones a 16 participantes sanos y 6 pacientes con esquizofrenia resistente al tratamiento. Las dosis administradas a los sujetos sanos eran de 30µg, mientras que a los portadores de esquizofrenia era de 20-130µg. los efectos se presenciaron 30 minutos después de la administración, llegando a un pico a las 1.5h y manteniendo el efecto por 2h, con un retorno a la normalidad como mínimo de 8h. En las personas sanas la LSD produjo euforia, patrones visuales, sentimientos de renacer y juventud. Los participantes reportaron ser más sensitivos a la música. El efecto en los pacientes con esquizofrenia fue menor en comparación con los sanos. Los efectos de la LSD fueron similares a los vistos con la mescalina. Stoll concluyó que, a dosis bajas, la LSD podía facilitar los procesos terapéuticos debido a que permitía el acceso a recuerdos reprimidos (Nichols, 2021).

Gion Condrau, trabajando en el mismo hospital de Stoll, trató a 7 personas y 30 pacientes con diferentes patologías psiquiátricas resistentes al tratamiento. Obtuvo resultados similares y nuevamente los pacientes psiquiátricos mostraron resistencia a los efectos de la LSD, inclusive a dosis de 100µg. Para 1949 Stoll realizó una sumatoria de todos los casos clínicos tratados, obteniendo un total de 240 administraciones de LSD. Del total se realizaron 40 administraciones a 20 pacientes sanos; mientras que 200 de las administraciones fueron a 36 pacientes con patologías psiquiátricas, principalmente esquizofrenia. Los efectos psicológicos de la LSD en los pacientes psiquiátricos fueron sutiles y no pronunciados. El

efecto terapéutico deseado por Stoll y Condrau no ocurrió en pacientes con esquizofrenia. Subsecuentemente Sandoz puso a disposición de investigadores y médicos la LSD-25 y la llamó Delysid. Se recomendaba su uso para 2 escenarios:

- a) Como facilitador de la psicoterapia debido a que producía una relajación mental y permitía la liberación de material reprimido.
- b) Para estudios experimentales, debido a que podía inducir un modelo de psicosis de corta duración (Nichols, 2021).

En 1950 Busch y Johnson reportaron una investigación preliminar de 21 pacientes psicóticos que recibieron LSD. Describieron los siguientes efectos mentales: excitación, mayor facilidad para hablar y expresar sus emociones. Los investigadores reportaron que la LSD tuvo una influencia profusa en el curso de la enfermedad en 8 de los casos de psiconeurosis, enfatizaron su beneficio para recordar y aliviar experiencias traumáticas. Además, encontraron que la mayoría de los pacientes lograron establecer algún tipo de relación interpersonal con los terapeutas., por lo que resaltaron su potencial utilidad en la psicoterapia (Nichols, 2021).

Savage en 1952 estudió si la euforia causada por la LSD podía tener un potencial terapéutico en la depresión. Realizó una investigación con 5 personas sanas (control) y 15 pacientes portadores de depresión. El grupo de pacientes depresivos recibió una dosis de 20µg, la cual se fue aumentando diariamente hasta llegar a 100µg y se pueda observar un efecto psicofisiológico. A todos los pacientes se les continuó dando seguimiento por 6 meses. A pesar de los límites del estudio, se concluyó que la LSD no tenía ninguna ventaja significativa en la depresión (Nichols, 2021).

En 1953 Katzenelbogen y Fang estudiaron la administración de LSD como facilitación para las entrevistas en pacientes esquizofrénicos; y compararon su eficacia con el uso de metanfetaminas y tiopentato de sodio en la narcosis. Después de la Segunda Guerra Mundial, se utilizó la narcosis para tratar el TEPT. Este fue el primer estudio que consideró la utilidad de la LSD en el tratamiento de los problemas emocionales en los veteranos de guerra. Se encontró que “la ventilación de las emociones” fue más marcada con el uso de la LSD a comparación con las metanfetaminas y el tiopentato de sodio (Nichols, 2021).

Los primeros estudios con LSD se enfocaron en el tratamiento del alcoholismo y las adicciones. En 1953 Hoffer y Osmond empezaron a utilizar la LSD para tratar el alcoholismo. Inicialmente pensaron que su uso podría estimular el delirium tremens y el miedo de llegar a este estado podía incitar a los alcohólicos a dejar de tomar. Esta idea se abandonó y se enfocó en los aspectos psicodélicos. Se pensaba que la LSD por sí sola no producía un cambio y más bien era un factor importante dentro de una serie de variables terapéuticas dentro del programa. Durante los siguientes 7 años se dio un seguimiento a los casos y resultó en una serie de reportes, donde se concluyó que la LSD era beneficiosa o por lo menos prometedora en el tratamiento. En estos resultados iniciales, se estudiaron un gran número de pacientes pero no se realizaron los adecuados controles. Posteriormente cuando se realizaron estudios controlados, se determinó que los cambios ocasionados por la LSD eran únicamente transitorios y los patrones de consumo volvían a emerger una vez el paciente se incorporaba a la sociedad (Nichols, 2021).

En 1955 Smith describió el uso de mescalina y LSD como terapia adjunta a la psicoterapia en 24 pacientes de la Universidad de Saskatoon solo se tomaron los casos más difíciles para este estudio, 20 pacientes con pronóstico reservado que habían participado en Alcohólicos

Anónimos (AA) y habían reprobado este programa. Los pacientes entraron a un programa de psicoterapia de 2-4 semanas, posteriormente recibieron una dosis de 200-400µg de LSD o 500mg de mescalina. Se realizó una entrevista prolongada durante la sesión psicodélica. El material que emergía se discutió durante los próximos días y posteriormente se daba de alta al paciente. Se dio seguimiento a todos los pacientes en periodos con rangos de 2 meses a 3 años. De los 24 participantes, 12 reportaron mejoría. Considerando la refractariedad del grupo por naturaleza, los investigadores concluyeron que los resultados eran meritorios para realizar más estudios en el tema (Nichols, 2021).

Cohen y Eisner en 1958 trataron con LSD a 29 pacientes con diagnósticos que variaban desde estados depresivos hasta esquizofrenia. Reportaron que 22 de estos pacientes presentaron una mejoría clínica, la cual no estaba limitada a un diagnóstico particular. La relación médico-paciente se intensificó, permitiendo interpretaciones más penetrantes y desarrollando un enfoque más directo a los problemas que se presentaban. Los pacientes describían un componente perceptual que consistía en “el avistamiento de la belleza y una luz”. Esto les permitía mantenerse relajados y con una mayor introspección de su lugar en el mundo y la vida (Nichols, 2021).

En 1960 Cohen envió un cuestionario a 62 investigadores que tenían experiencia con el uso de mescalina o LSD para buscar información acerca de los efectos adversos de estas drogas. Se mandaron reportes de al menos 5000 pacientes que recibieron estas drogas en más de 25,000 ocasiones. No se reportaron instancias de efectos físicos prolongados. Las reacciones adversas más frecuentes eran debido a factores psicológicos. Cohen concluyó que con precaución, estas drogas eran seguras cuando eran administradas en personas sanas.

En los años 60 existían 2 modalidades de psicoterapia asistida por LSD: la psicolítica y la psicodélica (Nichols, 2021).

La terapia psicolítica se empleaba en Europa y le dio origen el psiquiatra británico Ronald Sandison. En esta terapia se administraba 50-200 μ g de LSD a los pacientes una vez o dos veces por semana, justo antes de la psicoterapia. La dosis se ajustaba individualmente, con el objetivo que el paciente se mantuviera orientado y en comunicación con el terapeuta. La experiencia inducida por la LSD solo cumplía un rol de soporte en un tratamiento convencional psicoanalítico, debido que se creía que la dosis baja de LSD iba a facilitar el recuerdo de información del inconsciente. Típicamente el tratamiento duraba de meses a años. Entre las sesiones psicoterapéuticas con psicodélicos había sesiones libres de LSD semanales (Nichols, 2021).

La terapia psicodélica se originó originariamente para el tratamiento de adictos y trastornos de la personalidad. Este procedimiento tenía como base de su acción terapéutica a las experiencias místicas y religiosas. Se utilizaban dosis mayores, ambientes específicos y música para favorecer la evocación de las experiencias. Con este enfoque los pacientes recibían psicoterapia diaria durante semanas previa a la administración de 400 μ g LSD para asegurar una experiencia trascendental (Nichols, 2021).

En 1961, MacLean reportó los resultados de 61 alcohólicos admitidos en el Hospital Hollywood en Columbia Británica que recibieron psicoterapia con LSD. Después de 18 meses, tres cuartos de los pacientes reportaron mejoría (Nichols, 2021).

En 1962, el psiquiatra Sven Jensen realizó el primer ensayo clínico controlado del uso de LSD en alcoholismo. Desarrolló un programa basado en los principios de AA, incluyendo sesiones semanales. A los pacientes se les dio LSD hasta el final de la hospitalización. La

dosis rutinaria de 200µg produjo una reacción intensa en personas no alcohólicas, mientras que los alcohólicos se mantuvieron resistentes. A los pacientes se les preparó explicando que la experiencia con LSD no iba a prevenir que dejaran de tomar y más bien les iba a permitir entender la razón por la cual estaban consumiendo. Se les dio seguimiento durante 6-18 meses. De los 58 sujetos que participaron en todo el programa, 34 se mantuvieron en abstinencia total, 7 estaban consumiendo menor cantidad de alcohol, 13 no mostraron mejoría y 4 abandonaron el estudio. De los 35 pacientes que estaban en el grupo control, solo 7 se encontraban en abstinencia y otros 3 reportaban mejoría (Nichols, 2021).

El proyecto más grande y prolongado en los E.E.U.U. con LSD fue el programa Spring Grove fundado por Al Kurkland y Sanford Unger en 1963. Este estudio fue continuamente expandido hasta su cierre en 1976 y se investigó en las áreas de alcoholismo, neurosis, ansiedad y depresión asociada con cáncer terminal. Se determinó que es más probable que la experiencia psicodélica ocurra a dosis elevadas y esta experiencia puede hacer una contribución en la efectividad de la psicoterapia (Nichols, 2021).

En 1964, Smith discutió acerca de la peligrosidad en el uso de LSD y determinó que cuando se usa correctamente la LSD es segura. Destacó que las complicaciones son extremadamente raras y se deben al uso inapropiado de la droga. Encontró que 5 de 5,000 sujetos cometieron suicidio, 4 de ellos muchos meses después de la sesión con LSD. Considerando que la LSD se administraba a los casos psiquiátricos más complejos, aseguro que la tasa de suicidios era considerablemente baja y especuló que la LSD disminuía la incidencia de suicidio (Nichols, 2021).

En 1969, Hollister y colegas realizaron un estudio para comprobar la hipótesis que la LSD administrada a alcohólicos producía una respuesta favorable por si sola, sin ningún tipo de

psicoterapia adicional. En este estudio participaron 732 pacientes y se comparó los efectos de una dosis única de LSD de 600µg con una dosis única de dextroanfetamina de 60mg, el estudio incluía controles ciegos. Los resultados se basaron en una comparación entre ambos tratamientos a los 2 y 6 meses. En los primeros 2 meses, los pacientes tratados con LSD tenían mejores resultados que los tratados con dextroanfetamina. Al llegar a los 6 meses, las diferencias en tratamientos presentes a los 2 meses habían desaparecido. A pesar que muchos pacientes mantuvieron el consumo activo, el nivel de disfuncionalidad había mejorado marcadamente en ambos grupos, únicamente 2 pacientes estaban peor (Nichols, 2021).

En 1965, Ludwig y Levine hicieron un estudio con el uso de LSD en adictos a narcóticos, observaron que los pacientes que recibían terapia hipnodélica (uso simultáneo de LSD, hipnosis y psicoterapia) tenían una mejoría más robusta a los 2 meses que los pacientes que recibían terapia de otra modalidad (Nichols, 2021).

En 1970, Pahnke y colaboradores reportaron el seguimiento a 6 meses de 104 pacientes alcohólicos que recibieron una sesión de LSD. Encontraron que aquellos pacientes que tuvieron una experiencia psicodélica más profunda, fueron los que presentaron mejores resultados. (Nichols, 2021).

En 1969, para dar continuidad a su estudio previo, Ludwig realizó un estudio a gran escala controlado de seguimiento de 176 pacientes masculinos alcohólicos durante 3 años. Se comparó la terapia hipnodélica con otras 2 técnicas asistidas por LSD y una condición de “no terapia”. Se llegó a la conclusión que las respuestas terapéuticas asistidas por LSD no aseguraban un mejor pronóstico que una simple exposición a un ambiente hospitalario. El enfoque de este estudio demostró tener fallas en la metodología en comparación con los estudios previos. Por ejemplo, se creía en este estudio que la LSD por si sola, como agente

químico podía llevar a la sobriedad. Se le restó importancia al ambiente terapéutico y a la experiencia psicodélica en sí. Los tratamientos se llevaron a cabo en un ambiente hospitalario y no hubo disposición para internalizar las experiencias vividas. Este estudio fue importante debido a que Levine, quien era director del departamento de investigación de psicofarmacología del Instituto Nacional de Salud Mental (NIMH), lo tomó como argumento para discontinuar los estudios en la psicoterapia asistida por psicodélicos (Nichols, 2021).

Posteriormente la investigación con los psicodélicos, se centró en el tratamiento de pacientes con el diagnóstico de enfermedad terminal, motivado por los estudios de Kast y Collins en 1964. Ellos documentaron que los efectos analgésicos de la LSD tenían una mayor duración que la Miperidina y la Hidromorfona. También observaron que estos pacientes “mostraban una despreocupación de la gravedad de su situación, hablaban libremente de su muerte inminente y mostraban un afecto inapropiado”. En otra investigación, Kast concluyó que los pacientes que recibían LSD tenían una actitud más receptiva hacia su entorno y familiares. La LSD no solo les brindaba efectos analgésicos, sino que también generaba una nueva motivación para continuar viviendo en estas personas (Nichols, 2021).

En 1966 la farmacéutica Sandoz decidió finalizar la distribución de la LSD debido al uso recreacional que se le había dado. Durante los años 60 se generaron protestas en contra de la guerra y los llamados “hippies” ocasionaron un malestar a una sociedad ya turbulenta. Lo que llevó indirectamente al presidente Nixon a su guerra contra las drogas. La FDA inició a evaluar las aplicaciones de investigación de manera rigurosa, obligando a que cada sustancia debía ser segura y efectiva previo a ser aprobada. A diferencia de otras sustancias, probar que los psicodélicos eran efectivos, consistía en una tarea difícil de definir y medir (Nichols, 2021).

Durante los años 90 se realizaron varios estudios in vitro y modelos animales en donde se encontró que el sitio de acción crucial de los psicodélicos era el receptor 5HT_{2A}. Willins estudió la distribución subcelular y regional del receptor 5HT_{2A} a través de la inmunología en la corteza cerebral de ratas. Se encontró una densa cantidad en las células piramidales. La confirmación del rol del receptor 5HT_{2A} como diana de los psicodélicos llegó con los hallazgos realizados por Vollenweider cuando descubrió que los efectos de los psicodélicos se pueden bloquear con el antagonista del receptor 5HT_{2A}, Ketanserina (Nichols, 2021).

A finales de los años 90 se empezó a aplicar la tecnología de imágenes al estudio de psicodélicos. Los estudios con tomografía de emisión de positrones (PET) relacionaron varios cambios en humor y percepción a un incremento del metabolismo de glucosa en diferentes áreas del cerebro. En 1998 Hermle realizó una investigación con la ayuda de la tomografía por emisión de fotón único (SPECT) para medir los cambios en el flujo sanguíneo de pacientes que recibían mescalina. Se encontró un marcado aumento en las regiones corticales anteriores, un patrón de “hiperfrontalidad” con énfasis en el hemisferio derecho que es congruente con los efectos inducidos por la droga (Nichols, 2021).

Gouzoulis-Mayfrank et al. realizaron un estudio similar, pero con psilocibina y encontraron un patrón de metabolismo caracterizado por un hipermetabolismo prefrontal y en regiones temporales inferiores (Nichols, 2021).

El primer estudio acerca del potencial efecto de los psicodélicos fue realizado en el 2006 por Moreno y colegas. En una prueba de concepto acerca de la seguridad, se le administró psilocibina a 9 pacientes portadores de trastorno obsesivo compulsivo (TOC). Los pacientes recibieron hasta 4 dosis escalonadas separadas cada una de la otra por 1 semana. Se observó una marcada disminución de los síntomas durante 1 o más sesiones. El alivio de los síntomas tenía una duración mayor a 24h. debido al número pequeño de participantes y a la ausencia

de una relación dosis-respuesta, se concluyó que el estudio no era concluyente (Nichols, 2021).

En el 2011 se realizó un estudio más definitivo por Charles Grob acerca del valor terapéutico de la psilocibina. Se les administró una dosis modesta a 12 adultos con cáncer y ansiedad. Las escalas de medición demostraron una reducción de la ansiedad a los 3 meses posterior a haber recibido el tratamiento; igualmente se documentó una mejoría en las escalas de depresión a los 6 meses (Nichols, 2021).

En los últimos 15 años los estudios han comenzado a proliferar, especialmente con el uso de la psilocibina para tratar la depresión, ansiedad al final de la vida, el consumo de alcohol y nicotina. Todos los estudios han demostrado mejoría terapéutica significativa y estadísticamente confiable (Nichols, 2021).

3.3 Psicodélicos: Categorización

- a) Según Reiff et al. (2020) los psicodélicos pueden categorizarse en cuatro grupos dependiendo de sus estructuras químicas y farmacológicas:
- b) Clásicos: Los que actúan como agonistas del receptor 5HT_{2A}
- c) Empatógenos o entactógenos: Como la 3,4-metilendioximetanfetamina (MDMA), que tiene funciones en los sistemas de serotonina y dopamina (inhibidores y liberadores)
- d) Agentes disociativos anestésicos: Como la Ketamina, que funciona como un antagonista del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA)
- e) Alucinógenos atípicos: tienen un impacto en múltiples sistemas de neurotransmisores.

Según Pearson (2022), entre los psicodélicos clásicos se encuentran:

- Dietilamida de ácido lisérgico (LSD)
- Psilocibina
- N,N-dimetiltriptamina (DMT) que es el contenido de la brebaje sagrado conocido como Ayahuasca
- Mescalina
- La 2,5-dimetoxi-4-iodoanfetamina (DOI)
- La 2,5-dimetoxi-4-bromoanfetamina (DOB)

Reiff et al. (2020) subdivide los psicodélicos clásicos en triptaminas y fenetilaminas. En las triptaminas se encuentran compuestos sintéticos como el LSD e indolaminas como la

psilocibina y la DMT. Las fenetilaminas consiste en sustancias como la MDMA, que tiene propiedades similares a las anfetaminas y la mescalina

Capítulo 4. Aspectos clínicos de los psicodélicos: Psilocibina, LSD, Ayahuasca, MDMA

4.1 Psilocibina

Wasson (1980) clasifica a la psilocibina como una planta alcaloide derivada de precursores de triptamina y encontrada en diferentes variedades de especies de hongos. Ha sido durante utilizada durante siglos por nativos de América Central y del Sur en el contexto sacramental para facilitar experiencias espirituales.

Zamaria (2014) asegura que los hongos de psilocibina tenían un rol significativo en las ceremonias de adoración en las cultura aztecas y maya hace 6000-7000 años. Los aztecas se referían a estos hongos como “teonanactl”(define como: carne de Dios). La primera evidencia escrita acerca del uso de psilocibina se encuentra n el Códice de Florentino, un manuscrito de las culturas mesoamericanas y mexicanas; compuesto entre los años 1529 y 1579 por el fraile Bernardino de Shagún.

En los años 50, los hongos psicodélicos fueron introducidos a la cultura occidental cuando el micologista R. Gordon Wasson y su esposa, la pediatra Valentina Wasson publicaron una historia en la revista Life describiendo su experiencia con la psilocibina durante la participación en una ceremonia mazateca en México. Los compuestos psicoactivos psilocibina y psilocina fueron inicialmente aislados de la especies de hongos *Psilocybe mexicana* por medio de la investigación colaborativa de los micologistas Roger Heim y Albert Hofmann en los Laboratorios Sandoz. Después de determinar las estructuras moleculares de estos compuestos, Sandoz empezó con la producción sintética química de la psilocibin, eliminando el requerimiento de la cultivación de los hongos.

Rickli (2016) comprueba que la psilocibina es activamente metabolizada a psilocibina, un inhibidor del transportador de serotonina y agonista parcial del receptor 5HT2A con activación de eficacia menor al 40%. También se une a los receptores 5HT2C, 5HT1A,

5HT1B. Cuando se consume a dosis altas (0.3-0.6mg/kg), puede causar cambios en la percepción sensorial y de leves a profusos, incluyendo sinestesia, euforia, ilusiones y alucinaciones tanto visuales, como auditivas. Estos efectos son dosis dependientes y duran de tres a seis horas. Entre los efectos desagradables se encuentran la sensación de “una experiencia sin fin”, náusea, vómito y cefaleas transitorias.

Doblin (1991) afirma que la investigación sistemática de la psilocibina inició en 1962, cuando Walter Pahnke y Timothy Leary realizaron el experimento “Marsh Chapel”, también conocido como “El Experimento del Buen Viernes”. En este estudio controlado aleatorizado 20 estudiantes voluntarios de religión protestante. Se hicieron dos grupos, uno recibió psilocibina y el otro niacina como placebo. El objetivo era evaluar las propiedades enteógenas de la psilocibina.

Los compuestos activos y control tenían diferentes propiedades fisiológicas representaron un desafío en el cegamiento del experimento. Se midieron las respuestas de los participantes con una escala de ocho categorías para las experiencias místicas, que confirmaron el efecto de la psilocibina ($p < 0.05$).

Greenfield (2006) relata que Leary y colegas también realizaron “El experimento de la Prisión Concord” para determinar si la psicoterapia de grupo asistida por psilocibina podía reducir la tasa de reincidencia criminal después de un periodo de encarcelamiento. En este ensayo abierto, 32 internos penitenciarios participaron en 2 sesiones psicoterapéuticas grupales asistidas por psilocibina, cada una con una dosis de 20-70mg, seguida por una serie de sesiones psicoterapéuticas. A pesar de los reportes iniciales hechos por Leary donde se decía que la psilocibina reducía la reincidencia criminal, un reanálisis posterior de Doblin encontró que la tasa de reincidencia criminal del grupo experimental no era significativamente menor a la que presentaba la población general encarcelada.

Cahart-Harris et al. (2016) afirman que recientemente ha habido una resurgencia en la investigación de la psilocibina en Estados Unidos y Europa para el tratamiento de trastornos afectivos refractarios, trastorno obsesivo compulsivo refractario, ansiedad al final de la vida y trastornos por el uso de alcohol y tabaco.

Ellos condujeron un estudio piloto abierto para evaluar la factibilidad y eficacia de la psicoterapia asistida por psilocibina en 12 pacientes con depresión moderada (definida como un puntaje mayor a 17 en la escala de Hamilton, HAM-D) y refractariedad al tratamiento (no mejoría después de dos pruebas con dos antidepresivos de clases diferentes que tenga una duración de 6 semanas dentro del mismo episodio). A los participantes se les dio 2 dosis orales de psilocibina en asociación con sesiones de psicoterapia con 7 días de diferencia; recibieron una dosis baja (10mg) de psilocibina en la primera sesión y una dosis alta en la segunda (25mg). Durante las sesiones de psilocibina, los terapeutas usaron un enfoque no directivo y únicamente de soporte. Las mediciones se realizaron de base en la semana 1 y 3 meses después de la segunda sesión de terapia asistida por psilocibina. La herramienta para cuantificar la eficacia fue El Inventario Rápido de Sintomatología Depresiva (QIDS). El resultado del QIDS disminuyó significativamente desde la semana 1 hasta el mes 3 posterior al tratamiento. También se utilizaron La Escala de Hamilton (HAM-D) y El Inventario de Beck para Depresión (BDI) para dar seguimiento a los pacientes. Después de una semana de haber recibido el tratamiento, 8 pacientes (67%) lograron alcanzar una remisión categórica de los síntomas (disminución de 9 puntos del BDI). A los 3 meses, 7 pacientes (58%) alcanzaron una respuesta categórica (disminución del 50% del BDI) y 5 pacientes se mantuvieron en remisión completa.

Posteriormente, Ma, Y. (2015) toma la misma muestra y realiza un estudio funcional con resonancia magnética al inicio y otra vez la mañana siguiente a la sesión de psicoterapia

asistida por una alta dosis de psilocibina. Un día antes y un día después a las sesiones de psilocibina, se les enseñaba a los pacientes rostros con expresiones de miedo, felicidad y neutrales. Los pacientes que recibieron psilocibina mostraron un aumento en la respuesta amigdalal al miedo en comparación con rostros neutrales un día posterior al tratamiento, esta respuesta era predictiva de una mejor evolución clínica 1 semana después. Este aumento en la actividad de la amígdala posterior a la ingesta de psilocibina se interpretó como evidencia de otro mecanismo de acción antidepresivo a comparación de pacientes que reciben inhibidores de la recaptura selectiva de serotonina (IRSS). Estos pacientes tienen una respuesta amigdalal a estímulos emocionales. Posteriores estudios con fRM han demostrado que la psilocibina altera la conexión en la red neuronal por defecto (DMN), incluyendo cambios neuroplásticos que permiten que las personas sean más susceptibles y receptivos a las funciones cognitivas.

Según Grob (2011), los trastornos del afecto y de ajuste comórbidos con el diagnóstico del cáncer están asociados a peores desenlaces. Realizó un estudio clínico aleatorizado con 12 participantes (11 mujeres) para investigar la seguridad y la eficacia de la psilocibina para el tratamiento de ansiedad en pacientes con cáncer avanzado. Cada sujeto actuó como su propio control y recibió dos sesiones de tratamiento en un tiempo aleatorizado, espaciado varias semanas uno de otro. Una sesión con una dosis moderada de psilocibina (0.2mg/kg) y la segunda con un placebo activo (niacina 250mg). Mientras que no hubo cambio significativo en el auto-reporte (El Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo, STAI), si hubo una disminución significativa de los resultados al mes de seguimiento ($p=0.001$) y 3 meses ($p=0.003$) posterior a la segunda sesión de tratamiento.

Griffiths et al. (2016) realizaron un estudio aleatorizado cruzado con 51 pacientes para investigar los efectos de la psilocibina. Se administró en dos sesiones en pacientes con

síndromes depresivos y ansiosos que tenían un cáncer terminal. Se excluyeron a los pacientes que estaban tomando sustancias psicoactivas (antidepresivos, benzodiazepinas). Durante las sesiones de psilocibina, los pacientes recibían una dosis alta (22mg/70kg) o una dosis baja (1mg o 3mg/70kg) de psilocibina. La dosis baja funcionaba como un control activo. Los pacientes se cruzaban después de la semana 5 para recibir la dosis alternativa.

Antes de la primera sesión de psilocibina los participantes se reunieron con los monitores de estudio para discutir “aspectos importantes” de su vida. Durante las sesiones de dosificación, los terapeutas proveían una presencia de soporte y promovían a los pacientes a “confiarse, dejarse ir y estar abiertos a la experiencia”. Los resultados mostraron que la dosis alta de psilocibina y no la dosis baja, produjo una disminución grande y significativa en los síntomas depresivos y ansiosos después de las 5 semanas, y este efecto persiste hasta 6 meses después del seguimiento. Una respuesta clínicamente significativa se definió como una disminución del 50% del puntaje de la escala de Hamilton para depresión y ansiedad. A los 6 meses la tasa de respuesta se encontraba en 78% para los síntomas depresivos y 83% para los síntomas ansiosos.

Ross et al. (2016) realizaron un estudio doble ciego aleatorizado con 29 participantes para evaluar la eficacia de una dosis única alta de psilocibina (0.3mg/kg) en conjunto con psicoterapia asistida con medicación en pacientes con ansiedad relacionada al cáncer y síntomas depresivos medidos por la escala Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) con subescalas para depresión (HADS-D) y ansiedad (HADS-A). Aproximadamente dos tercios de los pacientes tenían un cáncer avanzado (Estadio II-IV), los tipos de cáncer incluían mama o reproductor (59%), gastrointestinal (17%), hematológico (14%) y otros (10%). Se utilizaron El Inventario de Depresión de Beck (BDI) y El Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo (STAI) como herramientas de medición de base y intervalos regulares durante todo

el estudio. Después de las 7 semanas, el grupo placebo se cruzaba a psilocibina y el grupo activo hacia el placebo. La psicoterapia asistida por medicación incluía la psicoterapia preparatoria, sesiones de medicación y la psicoterapia integrativa posterior a la dosificación. Durante las sesiones de psicoterapia asistidas por medicación, se motivaba a los participantes a acostarse confortablemente en un sillón con los ojos vendados, escuchar música preseleccionada y dirigir los pensamientos hacia la experiencia interna. Dos terapeutas, típicamente uno hombre y otro mujer, estaban presentes; y se encontraban disponibles para soporte médico y psicológico.

Se encontraron reducciones significativas en todos los instrumentos de medición (HADS total, HADS-A, HADS-D, BDI y STAI) en el grupo de psilocibina en comparación con el grupo control, inmediatamente después de la primera sesión. Estas reducciones se mantuvieron hasta el cruzamiento al grupo control en la semana 7. El grupo que utilizó psilocibina desde el inicio, tuvo una reducción significativa dentro del grupo comparado con la base en todos los 6 periodos de medición, incluyendo la medición final a las 26 semanas posterior a la dosificación. Antes de hacer el cruzamiento a psilocibina, el grupo control (grupo que utilizó placebo de primero) no tuvo ninguna reducción significativa en ninguna de las mediciones realizadas. Inmediatamente a recibir la psilocibina, el grupo que recibió el placebo de primero tuvo una reducción significativa dentro del grupo en los síntomas ansiosos y depresivos en cinco de las seis mediciones primarias. Estas reducciones persistieron y estaban presentes en todos los tiempos de medición, incluyendo 26 semanas después de la administración. Se realizó un seguimiento, a los 6.5 meses posterior a la administración de psilocibina, 60-80% de los pacientes persistían con un estado “respondedor” (definido como la reducción del 50% o más del resultado medido en comparación con el obtenido de base).

Johnson et al. (2014) estudiaron la eficacia de la psilocibina para el tratamiento del trastorno de consumo por sustancias. Realizaron un ensayo abierto con 30 participantes que querían dejar de fumar durante un curso de 15 semanas con tratamiento para la cesación del fumado junto con administración de psilocibina. Las primeras 4 semanas consistían terapia cognitivo conductual, donde se asignaba una fecha de cesación de fumado; los pacientes llevan un diario sobre su fumado. La psilocibina era administrada a la semana 5 y 7, con una tercera sesión opcional en la semana 13. A los participantes se les dio una dosis moderada de psilocibina (20mg/70kg) durante la primera sesión y una dosis mayor (30mg/70kg) para la segunda y tercera sesión. La fecha asignada de cesación de fumado coincidía con la primera sesión de psilocibina. Durante la sesiones los investigadores proporcionaban soporte interpersonal no directivo y no proporcionaban contenido específico para no fumar. La abstinencia al fumado fue verificada en todos los puntos de recolección de datos utilizando mediciones de monóxido de carbono exhalado y nicotina urinaria. Después de un seguimiento de 6 meses, 12 de los 15 participantes (80%) fueron considerados abstinentes mediante verificación de laboratorio; 10 participantes (67%) permanecieron en abstinencia por 12 meses; y 9 participantes (75%) hasta 2.5 años.

Bogenschutz et al.(2022) realizaron un ensayo abierto con psilocibina para pacientes que cumplían con los criterios de dependencia al alcohol del DSM-IV y tuvieron al menos dos días de consumo excesivo de alcohol en un periodo de 30 días. Los participantes también recibieron psicoterapia, que incluían 14 sesiones: 7 sesiones de terapia motivacional, 3 sesiones de preparación, 2 sesiones de psicoterapia asistidas por psilocibina y 2 sesiones informativas. Los participantes recibieron la primera dosis (0.3mg/kg) después de las primeras cuatro sesiones de psicoterapia y la segunda dosis (0.4mg/kg) después de cuatro sesiones posteriores; seguidas de cuatro sesiones más de psicoterapias. Las principales

herramientas de medición eran el modelo de etapas de cambio y la escala de entusiasmo por el cambio, la escala de autoeficacia en abstinencia al alcohol, la escala de Penn para el antojo de alcohol y el perfil de cambios de humor. Dos terapeutas estaban presentes a lo largo de las sesiones de psilocibina, las interacciones con los participantes eran de soporte y no directivas. La abstinencia no fue verificada biológicamente y se basaba en un auto-reporte. El estudio encontró que la abstinencia aumentado significativamente posterior a la primera sesión de psilocibina en la semana 4 y se mantenía en el tiempo hasta la semana 36.

Griffith et al (2018) concluyeron que las experiencias místicas están caracterizadas por transformaciones personales que llevan a un dramático cambio en el sentido interno y comportamiento de las personas. En su estudio prospectivo, examinaron los efectos a largo plazo de las experiencias místicas relacionadas con psilocibina en individuos sin uso previo de psilocibina cuando se combinaron con meditación o prácticas espirituales. Como medición se utilizaron el Cuestionario de experiencias místicas (MEQ-30) y la Escala de Experiencias Espirituales. Ambas indicaron un funcionamiento psicológico sano a los 6 meses de seguimiento, con la intensidad de experiencia mística inducida por psilocibina produciendo la mayor contribución para el efecto.

Geyer et al. (2008) indica que a pesar que los médicos han reconocido que la presentación aguda de la intoxicación por psilocibina asemeja un episodio psicótico, se cree que las alucinaciones no precipitan una nueva patología psicótica; por el contrario se considera que desenmascaran un trastorno psicótico en aquellos que son susceptibles. En un análisis realizado a 110 voluntarios sanos de 227 administraciones de psilocibina, los investigadores no encontraron evidencia de un trastorno persistente que indujera alucinaciones, psicosis prolongada, ni otra alteración en el funcionamiento de los participantes. En la investigación actual sobre las secuelas de la psilocibina y otros psicodélicos clásicos, se realiza de manera

estricta un cribado de problemas psiquiátricos. Actualmente hay una regulación de la dosis del fármaco y se administra en un ambiente controlado para salvaguardar su integridad y minimizar los efectos adversos potenciales.

4.2. Dietilamida de ácido lisérgico (LSD)

Abrahamson (1955) describe que el LSD es un alcaloide derivado del ergot, mejor conocido por su fuerte habilidad psicodélica y producir experiencias místicas y espirituales. Se ha descrito como un psico-ayudante o “un amplificador no específico del inconsciente”, con efectos que incluyen debilitamiento de la identificación del ego, aceleramiento del contenido y proceso del pensamiento, la promoción de nuevas asociaciones del pensamiento, modificación de las interpretaciones propias y el entendimiento de las relaciones y objetos. Puede inducir una sensación de “acercamiento” con las demás personas, aumentar la empatía emocional, promover la “socialidad” y afectar agudamente el reconocimiento al miedo. A dosis moderadas o altas puede aumentar la percepción sensorial lo que puede llevar a ilusiones, sinestesia, imágenes oníricas, alteraciones en la percepción del sonido y experiencias místicas.

Carbonaro (2015) afirma que las propiedades alucinógenas del LSD están mediadas por diferentes mecanismos: agonismo del receptor 5HT_{2A}, unión a los receptores 5HT_{1A}, 5HT_{2C}, 5HT_{2B}; y unión al receptor de dopamina D₂. Además, ocasiona liberación de glutamato en la corteza frontal y aumento de la conectividad funcional, y excitabilidad en estructuras talámicas y corticales. La LSD no interactúa con transportadores de monoaminas y se une con mayor potencia que otras triptaminas a los receptores 5HT_{2A} y 5HT_{1A}.

Johansen (2015) refiere que desde los años 1940, continuando hasta los años 1960, se realizaron múltiples estudios en los potenciales usos terapéuticos de la LSD en personas sanas, así como para tratar enfermedades psiquiátricas. Se creyó que los primeros resultados psicológicos obtenidos asemejaban a la sintomatología de la esquizofrenia, sugiriendo a la

LSD como un modelo para la psicosis. Los estudios recientes han determinado que los síntomas psicóticos asociados al uso de LSD están más relacionados en voluntarios sanos con rasgos premórbidos de personalidad esquizoide o paranoides, y en personas con historia familiar de esquizofrenia. Un amplio estudio epidemiológico de 130,000 adultos en EEUU no encontró una relación entre el uso de psicodélicos (psilocibina y LSD) y problemas mentales o comportamiento suicida.

Smith (1958) asegura que los estudios han notado efectos experimentales de la LSD en cambios de comportamiento en personas con trastorno por uso de sustancias; y la LSD ha sido reconocida con un tratamiento potencial el trastorno por uso de alcohol.

Bogenschutz (2018) reconoce que varios grupos de investigación han descrito el potencial uso de la LSD para el aliviamiento de síntomas en trastornos del afecto y en síndromes dolorosos asociados con el cuidado del fin de la vida. A pesar que los estudios preliminares demostraron resultados positivos, la investigación clínica con el uso terapéutico de la LSD se suspendió en 1968, cuando en Estados Unidos hubo un cambio de legislación sobre el control de drogas de abuso, que castigaba a la posesión de la LSD como delito y a su venta con encarcelamiento. En la actualidad es una sustancia controlada.

Nichols (2018) indica que se han realizado pequeños estudios abiertos afuera de los EEUU, para el tratamiento de trastornos del afecto y ansiedad en las personas con enfermedad terminal.

Gasser et al. (2014) realizaron un estudio controlado aleatorizado para examinar la eficacia y seguridad de la psicoterapia asistida por LSD en pacientes con ansiedad asociada a enfermedad médica, incluyendo malignidad, enfermedad de Parkinson, enfermedad celiaca y espondilitis anquilosante. Tomaron una muestra de 12 personas y utilizaron como herramienta de medición de resultados El Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo (STAI). Se

realizaron mediciones al inicio, después de 1 semana, después de 2 meses y finalmente posterior a 12 meses. Al inicio todos los participantes tuvieron una medición en el STAI >40 y la mitad de ellos cumplían criterios para TAG según el DSM-IV. A los participantes se les realizó una reducción escalonada de su tratamiento antidepresivo y ansiolítico; recibieron 2 sesiones de psicoterapia asistida por LSD espaciadas en un periodo de 2-3 semanas. 8 participantes recibieron una dosis moderada de LSD (200µg) y 4 participantes recibieron una dosis baja (20µg) que sirvió como placebo. En el seguimiento de dos meses la media para el rasgo de ansiedad no cambio significativamente en el grupo que recibió la dosis alta de LSD en comparación con el control. Sin embargo, la media en el estado de ansiedad si disminuyó considerablemente entre ambos grupos. Comparando los resultados de rasgos y estado de ansiedad, de base con los obtenidos 2 meses posterior producían un tamaño de efecto respectivamente de 1.1 y 1.2. Todos los 4 participantes en el grupo control experimentaron un aumento en los rasgos de ansiedad en el tiempo y 2 de ellos también presentaron un aumento en el estado de ansiedad con el tiempo.

Schmid y Lichti et al. (2018) reportaron el seguimiento a corto y largo plazo de 16 voluntarios sanos que recibieron una dosis única de LSD moderada (200µg) como parte de un estudio controlado aleatorizado doble ciego cruzado con 2 sesiones experimentales. Durante las sesiones experimentales, los participantes descansaban en cama de hospital y tenían la posibilidad de escuchar música en audífonos (no se les ofrecía otra alternativa de entretenimiento y no se les proveía ninguna guía, ni terapia). A los participantes se les pedía que completaran: El Cuestionario de Efectos Persistentes (PEQ), La Escala de Misticismo (M-Scale), La Escala de Transcendencia de Muerte (DTS), El Inventario de Personalidad NEO Revisado (NEO-FFI). Las escalas se midieron en el tamizaje, al mes y a los 12 meses

de recibir la LSD. En las mediciones de un mes y 12 meses posterior a la administración de LSD, se documentó un aumento significativo en el PEQ en los apartados de actitud positiva hacia la vida o si mismo, efecto sociales positivos o altruistas, y cambios de comportamiento positivo que los participantes atribuían a la experiencia del uso de LSD. El resultado total de la M-Scale había aumentado con un incremento significativo en los resultados de los factores introvertidos y extrovertidos. En la DTS se encontró un aumento significativo al mes y luego a los 12 meses en el resultado final y en la subescala de misticismo. En la NEO- FFI se encontró un aumento mayormente significante a los 12 meses en la calificación de consciencia. Después de los 12 meses, 10 de los 14 participantes calificaban su experiencia con LSD “dentro de las 10 experiencias de vida más significativas que han tenido”; y 5 participantes la calificaron “dentro de las 5 experiencias espirituales más significativas en sus vidas”. Este estudio sugiere efectos positivos del LSD en actitud, ánimo y comportamiento, que puede tener implicación en el tratamiento de distintos trastornos psiquiátricos.

Los investigadores de neuroimágenes, Mueller et al. (2017), han conducido estudios aleatorios, doble ciego, cruzados para investigar el efecto de la LSD (100µg) en la actividad de la amígdala durante el procesamiento de estímulos temerosos en sujetos sanos. Para este estudio se tomaron a 20 voluntarios. En el punto anticipado del pico del. Efecto, 2.5h posterior a la ingesta de LSD, los participantes se sometieron a un estudio de fMRI mientras observaban varias imágenes de rostros con diferentes grados de miedo, enojo, felicidades y expresiones faciales neutras. Todos los participantes fueron cruzados hacia la otra condición y se sometieron al mismo protocolo de fMRI. Comparado con placebo la LSD producía una disminución significativa en la reactividad amigdalal izquierda hacia estímulos de miedo y

un reconocimiento deteriorado en rostros con miedo, sin afectar el reconocimiento neutral, de felicidad o de enojo. También se notó que la administración de la LSD estaba asociada con una disminución en la actividad de la corteza prefrontal medial derecha comparada con placebo. Los investigadores interpretaron estos resultados como una indicación que la LSD puede modificar el procesamiento de estímulos negativos de sesgo, que juegan un papel vital en los trastornos depresivos y ansiosos. Sugieren que la LSD puede ser útil en la reducción de percepciones de emociones negativas, disminuir déficits cognitivos sociales y facilitar la alianza terapéutica.

Fadiman (2011) destaca que hay un interés emergente en la práctica de utilizar microdosis de LSD, menor al umbral perceptual en un esfuerzo para activar respuesta celular. Publicaciones de medios de comunicación han sugerido que las microdosis de 10-20 μ g pueden inducir efectos positivos, como promover creatividad y mejorar el afecto sin la experiencia psicodélica. En la actualidad no hay evidencia científica disponible que promueva la práctica de la utilización de microdosis.

Bershad et al. (2020) realizaron un estudio con microdosis de LSD de 13 y 26 μ g en 20 participantes con el objetivo de mostrar los efectos fisiológicos y subjetivos con una mínima afectación en cognición y creatividad. Se destaca que la dosis recibida por el grupo placebo de 20 μ g estaba asociada con un empeoramiento en los síntomas ansiosos.

4.3 Ayahuasca

Lowe et al. (2022) refieren que la palabra Ayahuasca tiene raíces quechuas y se traduce como “vino para el alma”.

Riba et al. (2001) la definen como una decocción preparada de la combinación de dos plantas nativas del Amazonas: *Banisteriopsis caapi* y *Psychotria viridis*. Al ser ingerida oralmente, es conocida por ocasionar efectos mediados por las acciones de los alcaloides β -carbolina encontrados en *Banisteriopsis caapi*, Dimetiltriptamina (DMT) Y *Psychotria viridis*. La preparación trabaja sinérgicamente de manera que los alcaloides β -carbolina inhiben la monoamina oxidasa A (MAO-A), previniendo la degradación periférica del DMT, que es un inhibidor del transportador de serotonina y norepinefrina. La DMT también funciona como un liberador de 5HT y es agonista de los receptores 5HT_{1A}, 5HT_{2A}, 5HT_{2C} y 5HT_{2B}. El ambiente en el cual se ingiere la decocción, las expectativas del usuario y las propiedades farmacodinámicas de la decocción sin componentes que influyen en los resultados de la experiencia.

Viol et al. (2017) asociaron el Ayahuasca con amplio rango de efectos subjetivos, incluyendo alucinaciones visuales y auditivas, alteraciones en el sensorio, alteraciones en las percepciones espaciales, euforia y experiencias místicas. Los episodios psicóticos se han asociado con la intoxicación y en personas con historia personal o familiar de trastornos del afecto, psicóticos o de consumo de sustancias. Estos episodios no tienen una duración larga. Se ha documentado que estos episodios se pueden mitigar realizando un tamizaje de trastornos psiquiátricos preexistentes. Dos Santos y Balthazar (2016) concluyeron que la relación entre Ayahuasca y los episodios psicóticos prolongados necesita de muestras más grandes para limitar la generalización.

Shanon (2002) afirma que el consumo de Ayahuasca ha estado asociado tradicionalmente con las prácticas realizadas por grupos nativos de la región oeste del Amazonas, pero en las últimas décadas ha habido un aumento en el interés del estudio en busca de posibles efectos terapéuticos. En EEUU no se han podido realizar estudios debido a que el DMT es una sustancia controlada.

En Brasil, Osorio et al. (2015) realizaron los primeros estudios en pacientes con depresión que no respondieron a al menos un ciclo de medicación antidepresiva. Realizaron un ensayo abierto con 6 personas, todos los pacientes cumplían criterios para un trastorno depresivo mayor según el DSM-IV y habían sido ingresados a una unidad psiquiátrica por 2 semanas para hacer una suspensión del tratamiento previo a la ingesta de Ayahuasca. A los pacientes se les administró La Escala de Hamilton para depresión (HAM-D) y La Escala de depresión Montgomery- Asberg (MADRS), 10 minutos antes de la ingesta de Ayahuasca y posteriormente a los 40,80,40,180 minutos siguientes. Además se realizó un seguimiento a los 1,7,14 y 28 días posteriores. Los participantes tomaron una dosis estándar de Ayahuasca (2.2mL/kg) que contenía 0.8mg/mL de DMT, 0.21mg/mL de harmina. Todos los participantes fueron dados de alta de la unidad psiquiátrica a las 24h posteriores a la administración. La media del HAM-D se redujo en un 62% después de 1 día de la administración; y se encontró una reducción más pronunciada a los 7 días posteriores (72%). La media del MADRS se redujo en un 82% a los 7 días y el efecto se mantuvo hasta los 21 días. Los investigadores notaron que los efectos antidepresivos más significativos eran para la expresión de tristeza, pensamiento pesimista, ideación suicida y dificultad para la concentración.

Debido a los resultados positivos Osorio et al. (2016) deciden replicar su estudio con una muestra más grande, 17 personas. Se utilizó como herramienta de medición la MADRS y la HAM-D. Obteniendo una media de base para la HAM-D de 19.4 y para la MADRS de 25.6.

Los síntomas, medidos por ambas escalas, disminuyeron de forma significativamente aguda, empezando después de 80 minutos de la administración de la sustancia. En el seguimiento a los 21 días, la media de la HAM-D fue de 7.56, representando un cambio estadísticamente significativo de -11.4 puntos. Los resultados positivos del primer estudio fueron replicados pero ninguno de los estudios fue aleatorizado, doble ciego, placebo controlado; así que los resultados tienen que ser vistos como preliminares. A pesar que la mitad de los participantes reportaron vómitos, generalmente la sesión fue descrita como placentera por parte de los usuarios. No se observaron ningún evento adverso serio en los estudios.

McKenna y Riba (2018) concluyeron que la evidencia actual es insuficiente para apoyar el uso de Ayahuasca en el entorno clínico. La investigación clínica está limitada debido a muchos factores como la incapacidad para realizar análisis químicos y confirmar los ingredientes exactos de la Ayahuasca.

4.4 3,4-metilendioxi-metanfetamina (MDMA)

Danforth et al. (2016) describen que la MDMA es una estructura similar a la mescalina y la anfetamina. Fue sintetizada por Merck & Co en 1912 como un potencial agente terapéutico para disminuir los tiempos de coagulación y prevenir hemorragias. El compuesto resultó no ser eficaz para el uso hemostático, pero sus propiedades psicotrópicas fueron reconocidas.

Según Holland (2001), la MDMA se empezó a usar por psicoterapeutas de manera empírica para mejorar el resultado de las sesiones de psicoterapia con el objetivo de incrementar la introspección y el entendimiento de los problemas psicológicos por parte de los pacientes. La MDMA estaba asociada con los sentimientos de bienestar emocional por lo que fue nombrada como “la penicilina para el alma”. Las propiedades psicotrópicas motivaron al uso recreacional de la droga. Desde mediados de los años 80, fue sintetizada ilícitamente y distribuida con el nombre de “extasis”. Se hizo popular debido a que facilitaba una alteración en el estado emocional en las fiestas llamadas “raves”.

Kirkpatrick et al. (2014) indica que la MDMA y otros 3,4-metilendioxi- sustitutos de fenetilaminas, han sido postulados para representar una nueva clase de agentes farmacológicos, llamados enactógenos, con efectos parcialmente superpuestos a los psicoestimulantes y los alucinógenos serotoninérgicos.

Según Dumont et al. (2009), los efectos de la MDMA son mediados por múltiples mecanismos: liberación de monoaminas, inhibición de la recaptura de serotonina y norepinefrina, inhibición de la monoamina oxidasa, agonismo parcial de los receptores de serotonina y un aumento de los niveles de oxitocinas sanguíneas. Los estudios con voluntarios sanos han confirmado que la MDMA produce un estado controlado y reversible de alteración en el estado de la consciencia caracterizado por euforia, empatía, extraversión,

ánimo positivo, sentimiento de autenticidad, gregarismo, aumento en la confianza interpersonal, mayor compasión personal y hacia los demás. Clínica, la ansiedad se ha reportado en la mayoría de participantes; las emociones de duelo, miedo, ira han sido comunes en personas con el diagnóstico de TEPT.

Grob et al. (1995) realizaron el primer estudio doble ciego aleatorizado en EEUU. Encontraron que una dosis de MDMA causa un aumento transitorio pero tolerable en la frecuencia cardíaca, presión arterial y temperatura corporal en sujetos sanos.

Bedi et al. (2009) realizaron un estudio doble ciego aleatorizado con la ayuda de imágenes funcionales en 9 voluntarios sanos. El estudio mostró que durante el pico del efecto de la droga, hubo una disminución en la reactividad amigdalina en respuesta a rostros enojados y un aumento en la actividad del estriato ventral en respuesta a rostros felices. Los voluntarios que recibieron MDMA pudieron identificar con mayor facilidad expresiones faciales positivas y se les dificultó identificar las negativas, en comparación con sujetos que recibieron placebo. Estos resultados de disminución de respuesta a la amenaza y un aumento de respuesta a la recompensa, proporcionaron conocimientos importantes en lo que respecta a los efectos de la MDMA en el procesamiento de información.

Mithoefer et al. (2011) completaron un estudio para determinar la eficacia de la MDMA en 23 pacientes con TEPT. Participaron adultos que cumplían con los criterios diagnósticos del DSM-IV. Dentro de los criterios de inclusión se encontraba que la resistencia al tratamiento (resultado mayor o igual a 50 en la Escala clínica administrada para TEPT [CAPS]), falla de al menos de 3 meses de un ISRS o IRSN, en adición a 6 meses de psicoterapia. Los participantes recibieron 2 sesiones experimentales: psicoterapia asistida por MDMA con la droga activa 125mg, con opción de una dosis suplemental de 67.5mg; o placebo.

La principal medición de los resultados era el cambio en la media del CAPS medidos en la base, 4 días después de cada sesión experimental y 2 meses después de la segunda sesión experimental. La media del CAPS de base era 79.6 para el grupo placebo y 79.2 para el grupo que recibió MDMA. 3 a 5 días después de recibir la primera sesión experimental, el resultado de CAPS para el grupo control fue de 74.1 y 37.8 para el grupo que recibió MDMA. 3 a 5 días después de recibir la segunda sesión experimental, el resultado de CAPS para el grupo control fue de 66.8 y 29.3 para el grupo que recibió MDMA. Dos meses después de la segunda sesión experimental, el CAPS del grupo control fue de 59.1 y 25.5 para el grupo que recibió MDMA. Una significativamente mayor proporción del grupo MDMA (10 de 12, 83.3%) en comparación con el grupo control (2 de 8, 25%) cumplieron el criterio de respuesta categórica (reducción del 30% o mayor del CAPS en comparación a la base). A los pacientes del grupo control se les ofreció hacer el cruzamiento, 7 de 8 accedieron y todos mostraron una respuesta clínica a las 4-6 semanas posterior a 2 sesiones de MDMA. Se realizaron estudios de seguimiento en donde se midieron el CAPS desde los 17-74 meses posterior a recibir 2 sesiones de psicoterapia asistidas por MDMA. En promedio, el grupo mantuvo un alivio estadísticamente y clínicamente significativo en los síntomas del TEPT.

Más recientemente, Mithoefer et al. (2019) completaron un estudio doble ciego aleatorizado controlado para investigar la eficacia y la relación dosis-respuesta de la psicoterapia asistida por MDMA para el tratamiento del TEPT en bomberos, personal de servicio, oficiales de policía y veteranos de guerra. El estudio incluyó 26 participantes, todos tenían el diagnóstico de TEPT por al menos 6 meses y tenían de base un resultado mayor o igual a 50 en el CAPS. Los participantes no habían respondido a ensayos de fármacos o psicoterapia; en otros casos no habían tolerado los fármacos. Se les asignó de manera aleatoria a 3 grupos: dosis baja (30mg), dosis moderada (75mg) y dosis alta (125mg) en 2 sesiones de psicoterapia

espaciadas en 1 mes. En todas las sesiones de MDMA, los participantes tenían la opción de recibir una dosis suplemental de la mitad de la dosis inicial (1-5-2h después). El principal resultado de medición fue el cambio en la media del CAPS en comparación con el obtenido de base. Los grupos que recibieron una dosis moderada y alta presentaron una mayor reducción significativa en la severidad de los síntomas del TEPT obtenidos de base en comparación con los que recibieron la dosis baja. No se encontraron diferencias significativas entre el grupo de dosis moderada y alta. La remisión fue alcanzada en 6 de 7 pacientes (86%) en el grupo de dosis moderada; y en 7 de 12 participantes (58%) en el grupo de dosis alta; comparada con 2 de 7 (29%) en el grupo de la dosis baja. En comparación con el grupo de dosis baja, los participantes que recibieron una dosis moderada o alta alcanzaron cumplir los criterios para una respuesta clínica (disminución del 30% del CAPS en comparación con el resultado obtenido de base).

Capítulo 5. Mecanismos de acción: Farmacológico, psicoplastogénico, aprendizaje social de recompensa, red neuronal por defecto y la teoría entrópica cerebral

5.1 Mecanismos farmacológicos

Según Kim (2020), los psicodélicos clásicos se refieren a sustancias alucinógenas serotoninérgicas. Estas sustancias tienen un mecanismo de acción en común que consiste en el agonismo parcial del receptor 5HT_{2A}, que es un receptor acoplado a proteínas G.

La estructura molecular de básica de los psicodélicos clásicos asemeja a la molécula de serotonina.

Holze et al. (2021) encontraron que la administración repetitiva de LSD y psilocibina induce a una tolerancia cruzada, significando una disminución en la eficacia con cada repetición de dosis.

Según Madsen et al. (2019), la ocupación del receptor 5HT_{2A} se correlaciona con los efectos subjetivos de los psicodélicos.

Holze et al. (2021) encuentra que la administración de Ketaserina previene los efectos típicos subjetivos asociados con los psicodélicos, como la sinestesia y alteraciones sensoriales.

Según Wollenwider y Preller (2020), los estudios en animales han encontrado el rol del receptor 5HT_{2A} en la acción de los psicodélicos como un indicador confiable del estado psicodélico en ratones es “la respuesta de movimiento de cabeza” (head-twitch-response).

Ratones modificados genéticamente que no cuentan con un receptor 5HT_{2A} funcional, no muestran esta respuesta con el uso de psicodélicos.

A través del agonismo parcial del receptor 5HT_{2A}, las neuronas piramidales de quinta capa cortical muestran una aumentada frecuencia de potenciales evocados excitatorios y espontáneos.

Duerler et al. (2022) concluye que el receptor 5HT_{2A} está involucrado en el aprendizaje, memoria, percepción del dolor y el ciclo vigilia sueño.

Beliveau (2019) identifica que los receptores 5HT_{2A} también pueden encontrarse en la neocorteza, el tálamo, núcleo reticular (relacionado con la percepción visual y atención).

Una concentración elevada de receptores 5HT_{2A} se encuentran en las llamadas áreas de asociación de alto orden como la unión temporo-parietal y la corteza prefrontal medial. Lo que puede explicar los efectos a nivel cognitivo, perceptual y emocional.

La mayor concentración de receptores se ubica en el estriato y la corteza visual, lo que ayuda a explicar las alucinaciones visuales.

Hesselgrave et al. (2021) estudiaron las características del comportamiento hedonista posterior a la administración de psilocibina, el cual no presentaba ningún cambio con el antagonista del receptor 5HT_{2A}, Ketanserina.

Adicionalmente, Shao et al. (2021) encontraron que el bloqueo del receptor 5HT_{2A} abolía “la respuesta del movimiento de cabeza”, pero no bloqueaba los cambios inducidos en la plasticidad estructural. Estos hallazgos orientan a que el impacto terapéutico de la psilocibina pueda estar relacionado a otros mecanismos farmacológicos.

Halberstadt y Geyer (2011) plantean que los psicodélicos clásicos, en especial el LSD se une a otros receptores, incluyendo diferentes subtipos de receptores de dopamina y serotonina.

Pokorny et al. (2016) encontraron que el tratamiento previo con Buspirona, un agonista 5HT_{1AR}, resulta en una disminución en las alucinaciones visuales complejas. Sugiriendo un efecto modulador del receptor 5HT_{1AR} en los mecanismos de los receptores 5HT_{2A}.

Wollenweider et al. (1999) encontraron que el bloqueo del receptor D₂ con Haloperidol reduce los efectos de la Psilocibina en la desrealización positiva, sin generar efectos en las alucinaciones visuales o memoria de trabajo.

Marona-Lewicka y Nichols (2007) caracterizaron al LSD con una respuesta en fases, la primera con activación primaria del receptor 5HT_{2A} y la segunda con activación del receptor D₂.

De Gregorio et al (2016) estudiaron los efectos terapéuticos en el receptor 1 asociado a aminas traza (TAAR1). Los psicodélicos activan este receptor que posteriormente ejerce un efecto inhibitorio en la actividad dopaminérgica. Kyzar et al (2017) estudiaron este efecto inhibitorio en el sistema de recompensa y estrés, propusieron su utilidad en el tratamiento de las adicciones y depresión.

5.2 Modelo psicoplastogénico

Ly et al. (2018) encontraron que los psicodélicos clásicos aumentan el crecimiento sináptico, la complejidad de las dendritas y el número de sinapsis. Como suma se da un aumento en el número de conexiones entre neuronas. Este mecanismo se puede apreciar en la quinta capa de la corteza prefrontal, donde induce una liberación robusta de glutamato y activación sostenida del receptor del ácido α -amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolpropiónico (AMPA). Esto desencadena la liberación del receptor quinasa B del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF-TrkB) y las señales de la diana de rapamicina en células mamífero (mTOR). Por ende, generando una regulación a la alta de expresión de genes de neuroplasticidad y la síntesis de proteínas de componentes sinápticos vía el factor 2 de elongación eucariótica (EEF2).

Nichols y Sanders-Bush (2002) encontraron que la administración aguda de psicodélicos aumenta la expresión de diferentes genes que codifican una variedad de proteínas que fomentan la neuroplasticidad y el aprendizaje.

Baumeister et al. (2014) evidenciaron el potencial efecto beneficioso de los psicodélicos, tomando en cuenta la observación que los pacientes depresivos tenían niveles bajos de BDNF.

De Gregorio et al. (2021) encontraron evidencia directa en modelos animales donde los psicodélicos inducían neuroplasticidad que aumentaba el comportamiento prosocial y disminuía el comportamiento ansioso inducido por estrés.

De Almeida et al (2019) encontraron un estudio en humanos que relaciona el uso de Ayahuasca con un aumento en el BDNF y mejoría en los síntomas depresivos.

Holze et al. (2021) encontraron recientes estudios que indican que solo dosis altas de LSD (200mg) resultaron en un aumento significativo de los niveles del BDNF, mientras que dosis bajas o bloqueo del receptor 5HT2A no presentaba dicho aumento.

En contraste, Hutten et al. (2019) realizaron un estudio con microdosis de LSD (5-20mg) que aumentaron los niveles de BDNF. Por lo que se necesitan más estudios para establecer relaciones en cuanto al BDNF.

Olson (2020) define a los psicodélicos como “psicoplastógenos” debido a que promueven la plasticidad tanto estructural como funcional. Se han desarrollado sustancias capaces de producir estos efectos, sin presentar una alteración del estado de la consciencia como si lo hacían los psicodélicos clásicos. Otra tendencia actual es el uso de microdosis, que son dosis sub-alucinógenas de psicodélicos. Las personas utilizan esta alternativa en depresión, ansiedad y para mejorar el funcionamiento cognitivo.

Szigeti et al. (2021) destacaron que la evidencia actual para utilizar microdosis no es certera y que los resultados encontrados resaltan la importancia de un efecto placebo.

Se considera que este modelo de neuroplasticidad tiene sus limitaciones debido a la falta de especificidad y a la exposición de diferentes factores ambientales.

5.3 Modelo del aprendizaje social de recompensa

Nardou et al. (2019) destaca que los psicodélicos clásicos como el LSD y la 2,5-dimetoxi-4-iodoanfetamina (DOI) aumentan los niveles de oxitocina, al igual que la 3,4-metilendioximetanfetamina (MDMA), que es una sustancia psicoactiva con un similar curso de efectos subjetivos que los psicodélicos; pero que cuenta con distintas propiedades farmacológicas y fenomenológicas. La oxitocina es una hormona que genera un aumento de los sentimientos de empatía, conectividad y socialidad. La oxitocina frecuentemente aumenta la confianza, el deseo a la cooperación y las tendencias prosociales, aunque en ocasiones solo es posible en un ambiente grupal.

Kirkpatrick et al. (2014) encontraron que algunos de los efectos subjetivamente experimentados durante la experiencia psicodélica pueden ser causados por un aumento en los niveles de oxitocina. Sin embargo, otros estudios han mostrado que la MDMA y no la administración intranasal de oxitocina inducen efectos prosociales y emocionales. Los niveles de oxitocina aumentaron más fuertemente con la administración de MDMA en comparación con la de oxitocina intranasal; por otra parte, se encontró que los niveles de oxitocina no mediaban el aumento en la empatía emocional encontrada en los que utilizaron MDMA. Estos hallazgos sugieren que existen otros mecanismos bioquímicos que contribuyen a los efectos de los sociales.

Nardou et al. (2019) destacaron la presencia de un periodo crítico en el aprendizaje social de recompensa. Los roedores y humanos son altamente sensibles a las señales sociales relacionadas con la recompensa durante la adolescencia, pero menos sensibles al ocurrir la maduración. La reapertura de esta ventana crítica del aprendizaje social de recompensa puede permitir manipulaciones sociales que puedan propagar efectos beneficiosos a largo plazo. La

reapertura de este periodo ocurre con el uso de MDMA por medio de la unión al transportador de serotonina que resulta en una mayor liberación de oxitocina.

Este modelo es más específico y mejor caracterizado que la visión psicoplastógena, pero no explica otros efectos antidepresivos observados.

5.4 Modelo anti-inflamatorio

Según Nichols et al. (2017) los psicodélicos tienen un efecto a nivel genético, cambiando la transcripción genética por medio de la activación de un pequeño porcentaje de los receptores 5HT2A. Estas llamadas neuronas “disparadoras” activan un mecanismo antiinflamatorio; proporcionando una potencial aplicación para otros trastornos neurológicos como lo son la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Alzheimer. Estas patologías están caracterizadas por un sistema inmune crónicamente sobre-activo. El mecanismo antiinflamatorio puede proporcionar un rol protector en la depresión y adicción.

Los psicodélicos tienen un efecto inhibitorio en citoquinas como el factor de necrosis tumoral (TNF), interleucinas (IL) que modulan la respuesta inflamatoria en el cuerpo. Las alteraciones en el funcionamiento del TNF o IL están asociadas a los trastornos ansiosos y depresivos.

Flanagan y Nichols (2018) destacan que los mecanismos antiinflamatorios pueden explicar las mejorías clínicas en la depresión y ansiedad que ocurren de manera inmediata a la primera sesión con psicodélicos.

Este modelo tiene sus limitaciones debido a la falta de especificidad. Si el impacto de los psicodélicos se diera únicamente debido a las propiedades antiinflamatorias, se podría esperar que otros agentes con potencial antiinflamatorio tengan la misma equivalencia en efectos terapéuticos; pero este no es el caso.

5.5 Red neuronal por defecto y la teoría entrópica cerebral

Wheeler y Dyer (2020) identifican a la red neuronal por defecto (DMN) como un circuito prominente, que se encuentra activo durante los periodos de “sueño despierto” (day-dreaming) y contemplación profunda, cuando la mente está en descanso.

Según Johnson et al. (2019), la red neuronal por defecto está compuesta por la corteza del cíngulo posterior (PCC), la corteza prefrontal medial (MPFC), la corteza lateral parietal (LPC). Está asociada con los mecanismos cerebrales relacionados con las experiencias subjetivas del “self”, siendo una base potencial neuronal para el concepto del ego.

Rankaduwa y Owen (2023) asociaron la red neuronal por defecto con el pensamiento autorreferencial y observaron que cuando las personas estaban enfocadas en tareas externas, la actividad de la red neuronal por defecto tiende a disminuir.

Jonhson et al. (2019) identifican que cada región que forma la red neuronal por defecto, tiene una distinta función en varios procesos cognitivos. La corteza del cíngulo posterior (PCC) está enfocada en los procesos cognitivos internos. La corteza prefrontal medial (MPFC) se relaciona con el pensamiento rumiativo, la recuperación de la memoria autobiográfica y las funciones de la teoría de la mente. La corteza lateral parietal (LPC) está asociada con la empatía y la representación del self en la cognición espacial.

Wheeler y Dyer (2020) refieren que, con la ayuda de los estudios de imágenes, se sabe en la actualidad que los psicodélicos tienen la capacidad de influir la conectividad funcional dentro de la red neuronal por defecto.

Gattuso et al.(2023) identificaron que los psicodélicos están relacionados con hipofrontalidad, reducción del flujo sanguíneo de la corteza prefrontal, así como con una

reducción en la conectividad y actividad neuronal en áreas cruciales de la red neuronal por defecto inmediatamente después de la ingesta de la droga.

Thomas et al. (2017) encontraron que los psicodélicos reducen las conexiones dentro de la red neuronal por defecto y las aumentan en otras. Este cambio de paradigma hacia sistemas interconectados es único de la experiencia con psicodélicos y no se observa con otras sustancias como IRSS.

Según Johnson et al. (2019), la importancia de la interconexión entre sistemas que promueven los psicodélicos es vital debido a que varias condiciones neurodegenerativas y neuropsiquiátricas están asociadas con una pobre conexión entre distintos sistemas.

Wheeler y Dyer (2020) identificaron que la reducción entre las conexiones cerebrales y las oscilaciones de las ondas cerebrales de la red neuronal por defecto están relacionadas con un fenómeno llamado “disolución del ego”. En esta alteración se da una desintegración de la identidad individual y se genera una incapacidad para determinar los límites propios de la persona con el mundo externo. Es descrito por las personas como “una sensación de estar conectado a algo más grande que uno mismo, perdiendo la sensación de ser un individuo separado”. Metafóricamente se le ha llamado “muriendo antes de la muerte”, interrumpe historias de vida personal, patrones de pensamiento y comportamiento arraigados, ofreciendo una visión fresca y objetiva de uno mismo.

Según Gattuso et al.(2023), la disolución del ego es la clave del potencial terapéutico de los psicodélicos debido a que permite que las personas puedan ver sus pensamientos y emociones desde un punto de vista objetivo más separado de sí mismo. Los participantes que presentaron una disolución del ego más profusa, muestran una mayor posibilidad de alcanzar resultados clínicos positivos y experimentan cambios a más largo plazo.

La activación de los receptores 5HT_{2A} por parte de los psicodélicos, pueden llevar a una liberación asincrónica de glutamato y a una actividad neuronal desincronizada. Como consecuencia se presenta una reducción en la fuerza de las oscilaciones cerebrales, que se relaciona con la teoría entrópica cerebral. Entropía es un término que proviene de la estadística física, en particular de la leyes de termodinámica; indexa la cantidad de aleatoriedad en un sistema. Se refiere a un estado con aumento de desorden, incertidumbre y adaptabilidad dentro del cerebro; que permite una gran variedad de patrones dinámicos de actividad cerebral.

Carhart-Harris (2018) expone por primera vez la teoría entrópica cerebral y afirma que los psicodélicos permiten que el cerebro sea más entrópico en su actividad, permitiendo la transición de un estado de proceso secundario un estado de proceso primario. Estos conceptos provienen de Freud y sus estudios sobre la estructura de la mente. El proceso primario es el que ocurre cuando no hay ninguna supresión por parte de la entropía. Este tipo de consciencia es descrita como “hiperasociativa”, se presenta con pensamientos contradictorios e ilógicos, con imágenes fusionadas y fluctuaciones en el estado del ánimo. En contraste, se encuentra el estado de proceso secundario que consta de una alta supresión por la entropía. Se caracteriza por ser lógica, analítica y racional. Es la que presentan las personas en su día a día.

Aplicando la entropía en el cerebro, no es esperable que éste sea totalmente entrópico, si este fuera el caso todas las experiencias vividas serían caóticas y carecerían de estabilidad. El cerebro necesita minimizar la entropía y mantenerla en un rango restringido para que las personas puedan realizar sus tareas de vida diaria de manera estable. Durante el estado de consciencia despierto hay circuitos como la red neuronal por defecto (DMN) que se encarga

de suprimir la entropía en otras áreas del cerebro. Cuando un sistema se encarga de operar entre dos estados como orden y caos, se considera que funciona en un estado “crítico”.

Se hipotetiza que el uso de psicodélicos genera una desconexión en la red neuronal por defecto y una transición a un estado de proceso primario.

Capítulo 6. Efectos adversos de los psicodélicos: riesgos fisiológicos y psicológicos

6. Efectos adversos de los psicodélicos

Por décadas los medios de comunicación han presentado a los psicodélicos como drogas muy peligrosas, cuando los psicodélicos clásicos serotonérgicos son considerados fisiológicamente seguros, más aún si se comparan con opiáceos y psicoestimulantes (Nichols 2016).

6.1 Riesgos psicológicos y psiquiátricos

Durante los años 60 se consideró que los psicodélicos causaban un tipo especial de dependencia debido a los reportes frecuentes de su uso.

El DSM-V reconoce el uso de psicodélicos únicamente en los siguientes diagnósticos:

- Trastorno perceptivo persistente por alucinógenos (HPPD en inglés)
- Trastorno por uso de alucinógenos
- Dependencia de alucinógenos
- Abuso de alucinógenos
- Otros trastornos por el uso de alucinógenos
- Trastornos inducidos por alucinógenos (incluyendo trastornos depresivos y psicóticos)

6.1.1 Trastorno por uso de alucinógenos-Criterios diagnósticos según DSM V

1. El alucinógeno es tomado en grandes cantidades o durante un tiempo más prolongado de lo previsto.
2. Existe un deseo persistente de consumo y esfuerzos fallidos para disminuir o controlar el uso de alucinógenos.
3. Se ocupa una gran parte del tiempo en actividades relacionadas para obtener, usar el alucinógeno o recuperarse de sus efectos.
4. Deseo urgente o “craving” para utilizar el alucinógeno.
5. El uso recurrente de los alucinógenos resulta en una incapacidad para cumplir obligaciones laborales, escolares o personales
6. Continuo uso de alucinógenos a pesar de persistir con problemas recurrentes a nivel social o interpersonal causados o exacerbados por los efectos de los alucinógenos.
7. Reducción o abandono de actividades recreacionales, sociales o ocupacionales por el uso de alucinógenos.
8. Uso recurrente de alucinógenos en situaciones de riesgo físico (por ejemplo: al manejar un automóvil).
9. Se continua el uso de alucinógenos a pesar de contar con el conocimiento que se cuenta con problema físico o psicológico recurrente.
10. Tolerancia es definida por alguna de las siguientes:
 - a. Una necesidad incrementada de aumentar la cantidad de alucinógenos para lograr la intoxicación o deseos esperado
 - b. Un efecto disminuido con el uso continuo de la misma cantidad de alucinógeno.

6.1.2 Dependencia

Dentro de los criterios diagnósticos se incluyen un patrón patológico de uso, deterioro en el funcionamiento ocupacional y social debido a su uso y la duración de al menos 1 mes. Los síntomas de abstinencia no están establecidos para el uso de alucinógenos por lo que este criterio no está incluido. El uso de psicodélicos no asemeja el perfil clínico y características de otras dependencias. Los consumidores presentan dificultades para disminuir o controlar el consumo (un indicador clave para dependencia en otras sustancias). El trastorno por uso alucinógenos es relativamente infrecuente y presenta un riesgo bajo de desarrollarse posterior a la exposición de alucinógenos. La mayor parte de consumidores nos hacen la transición hacia la dependencia (Schlag 2022).

La información recopilada por la SAMHSA (Substance Abuse and Mental Health Service Administration) en el año 2017 ubica a los psicodélicos dentro de los últimos lugares en lo que respecta a riesgo de dependencia. Esta encuesta estimó un 9% de los usuarios que consumían psicodélicos desarrollaron dependencia. Esta cifra puede reflejar la inclusión de MDMA y fenilciclina (Schlag 2022).

Investigaciones actuales han mostrado repetidamente que los psicodélicos no causan dependencia ni uso compulsivo. Los efectos de los psicodélicos no son universalmente eufóricos y en algunos casos pueden ser disfóricos. Se ha visto que se desarrolla rápidamente tolerancia que ésta no puede ser superada por un aumento en la dosis de la sustancia y que no existe un síndrome de abstinencia (Schlag 2022).

6.1.3 Riesgo de abuso

Jonhson et al (2018) comprobó el potencial riesgo de abuso de la psilocibina médica y concluyó que tiene un limitado potencial de abuso y uso compulsivo en comparación con otras sustancias. Por ejemplo, entre los usuarios de LSD se reportó un grupo que presentó respuestas negativas y displacenteras, que se asoció con una baja tasa de administración repetida del fármaco.

La psilocibina y el LSD se han evaluado en varios modelos clínicos de dependencia y riesgo de abuso, los cuales han mostrado resultados similares en donde no hay dependencia física, ni abstinencia. Se ha visto en modelos de refuerzo que los psicodélicos no son autoadministradas por los animales de laboratorio, validando la baja dependencia en humanos. Caso contrario sucede con otros alucinógenos como la fenilciclina, donde se observó que si funciona como un reforzador efectivo en animales y se concluyó que esta propiedad no está relacionada a su propiedad alucinógena. Estos hallazgos concuerdan con lo observado en humanos donde se ha visto que usan psicodélicos a niveles bajos y lo descontinúan espontáneamente (Schlag 2022).

6.1.4 Daño a sí mismo y otros

Debido que las experiencias emocionales pueden intensificarse con el uso de psicodélicos, es necesario poder controlar las expectativas de los participantes y el ambiente en donde son administrados. En personas que no ha sido previamente preparadas y en ambientes inseguros, las experiencias psicodélicas pueden escalar rápidamente a comportamientos peligrosos (Schlag 2022).

En contraste a otras sustancia controladas como el alcohol, los científicos han realizado estudios de riesgo y han determinado a través de análisis de criterios múltiples que los psicodélicos como la LSD o la psilocibina tienen la menor tasa de peligro individual y hacia la sociedad. Estos hallazgos se han replicado con otras muestras en Bélgica y Los Países Bajos (Schlag 2022).

6.1.5 Experiencias no placenteras

Una reacción adversa al uso de psicodélicos puede incluir las experiencias placenteras o “malos viajes”. A pesar de que no haya ninguna definición exacta para estas experiencias, se han caracterizado por la presencia de miedo, ansiedad, disforia y paranoia. Por lo general son de corta duración y frecuentemente han podido ser catárticas (Schlag 2022).

La investigación cualitativa reciente no se ha enfocado en la percepción negativa de estas experiencias y ha resaltado un potencial positivo para los resultados finales. En la investigación de Carbonaro y colegas (2016) se encontró que 39% de los participantes calificaron estas experiencias como una de las cinco experiencias más desafiantes en su vida. Sin embargo, el grado de dificultad se vio asociado positivamente con un aumento en la satisfacción personal. En el estudio de Griffith (2006) se encontró que en voluntarios sanos, una dosis alta de psilocibina generaba una sensación extrema de miedo en 30% de los participantes. A pesar de esto, 80% de estos participantes reportaron una mejoría en su bienestar personal. Similarmente, Carhart-Harris (2016) hizo un estudio con voluntarios sanos a los que se les administró una dosis alta de LSD de 100 y 200 μ g en un ambiente controlado. 20 y 30% de los participantes respectivamente, reportaron miedo. Notablemente, más del 90% reportaron efectos placenteros durante la misma sesión. Se concluyó que estas experiencias s pueden ser transitorias y no disminuyen los beneficios terapéuticos de los psicodélicos en la reducción de los síntomas depresivos. Se necesita más investigaciones para tener un conocimiento del causante de estas experiencias y determinar que personas son susceptibles a ellas (Schlag 2022).

Holze et al. (2021) realizaron una revisión sistemática y determinaron que los individuos con rasgos de absorción, apertura y aceptación tienen mayor probabilidad de tener experiencias positivas con psicodélicos. Mientras que las personas con estados aprensivos o de preocupación, presentaban experiencias adversas. No se encontraron diferencias entre sexos. A mayor edad y experiencia con las drogas, se encontró una disminución en la intensidad de los efectos de la experiencia (Schlag 2022).

6.1.6 Efectos mentales severos, incluyendo psicosis y suicidio

El miedo de la psicosis inducida por psicodélicos se origina con los movimientos que buscaban prohibir la LSD. Sin embargo, estas representaciones de la sociedad acerca de los psicodélicos son extremadamente raras en su uso clínico (Schlag 2022).

Por ejemplo, Cohen en 1960 estudió a 1200 participantes que recibieron LSD o mescalina y encontró un solo caso de psicosis reactiva, que durara más de 48h. esta persona era el gemelo idéntico de un paciente portador de esquizofrenia. En 1971, McGlothlin y Arnold reportaron un caso de 247 participantes, en los que se presentó un episodio psicótico inducido por LSD que duró más de 48h (Schlag 2022).

Los primeros estudios obviaron la importancia en la preparación a los pacientes y el control ambiental, contribuyendo a la presentación de efectos adversos. Estos estudios no incluyeron los estándares de control que se aplican a las investigaciones psicofarmacológicas actuales. Los efectos adversos, en muchos casos, eran consecuencia de métodos científicos poco éticos, incluyendo la contención mecánica de los pacientes durante la administración de dosis altas de LSD. En ambientes no clínicos, se han reportado casos de psicodélicos que desencadenan episodios psicóticos (Schlag 2022).

El riesgo se puede disminuir con un tamizaje psiquiátrico. Aquellos con predisposición a enfermedades psiquiátricas son generalmente excluidos de los ensayos clínicos. Con estos tamizajes no se han documentado episodios psicóticos en los estudios más recientes (Schlag 2022).

Ziefmann et al (2021) examinaron la relación entre los psicodélicos clásicos y el suicidio. Los resultados sugieren que la terapia asistida por psicodélicos puede reducir la tasa de suicidio en ciertas poblaciones psiquiátricas. Sin embargo, en ambientes inseguros y sin supervisión, en ocasiones raras, los psicodélicos pueden llevar a consecuencias fatales como suicidio.

En dos estudios poblacionales de larga escala realizados en EEUU, cada uno compuesto de más de 130,000 adultos, no se encontró una evidencia entre la asociación del uso de psicodélicos y problemas en la salud mental. Johansen y Krebs (2015) encontraron que los pacientes que utilizaron psicodélicos no tenían mayor probabilidad de experimentar malestar psicológico, pensamientos y comportamiento suicida, depresión, ansiedad o haber recibido tratamiento para la salud mental en el último año en comparación con pacientes que no ha recibido psicodélicos. En contraste, los pacientes que recibieron psicodélicos, tenían menor probabilidad de requerir tratamiento para la salud mental (Schlag 2022).

6.1.6 Trastorno perceptivo persistente por alucinógenos

Una percepción común asociada a los psicodélicos es que inducen a “flashbacks” acerca de la experiencia mucho después de que los efectos agudos hayan desaparecido. A pesar que experiencias visuales transitorias que asemejan a alucinaciones se han documentado en usuarios de psicodélicos. Se considera que estos efectos no son específicos a los psicodélicos y se pueden presenciar con el consumo de otras sustancias como alcohol y benzodiazepinas. En la mayoría de los casos estos síntomas son leves y de corta duración (Schlag 2022).

Si estos síntomas son prolongados y causan distrés, el síndrome es conocido como Trastorno perceptivo persistente por alucinógenos. El DSM-V reporta su prevalencia en 4.2% de los usuarios que consumen alucinógenos. Otros estudios han encontrado una prevalencia menor, 1 en 50,000 casos. La incidencia de este trastorno parece ser menor en el ambiente de la investigación clínica y se cree que esto se deba al tamizaje y preparación previa (Schlag 2022).

Halpern y Pope (2003) sugieren que no hay un factor de riesgo identificable para esta patología, pero en un estudio subsecuente con 19 participantes encontraron que todos presentaron ansiedad o pánico durante el episodio desencadenante. Por lo que se cree que los síntomas pueden ser percibidos como una respuesta al trauma, similar al TEPT (Schlag 2022).

6.2 Riesgos fisiológicos

6.2.1 Neurotoxicidad

La creencia pública prevalente acerca de los psicodélicos es que causan neurotoxicidad. La misma tiene su raíz en la primera era de investigación realizada a mediados del siglo XX, donde estudios señalaron su relación con neurológicos y cognitivos. En muchos casos estos primeros estudios fueron posteriormente rechazados y desacreditados. Desafortunadamente no se generó una atención por los medios en comparación con los hallazgos originales. Por lo tanto, muchos de los primeros estudios fueron el fundamento que permitieron crear una opinión pública desfavorable (Schlag 2022).

La mayoría de investigadores consideran los psicodélicos clásicos como no tóxicos, es decir fisiológicamente seguros inclusive a dosis muy altas. No se han documentado déficits neurocognitivos a largo plazo en los estudios más recientes. En un estudio de prevalencia, Doering- Silveira et al (2005) compararon usuarios de Ayahuasca adolescentes con usuarios que no consumían. Posteriormente se realizó una batería de pruebas neuropsicológicas y no se encontró ningún déficit neurológico en los consumidores. Catlow et al (2013) comparó consumidores de Ayahuasca con no consumidores. En el grupo de consumidores se documentó un aumento en la memoria de trabajo y funciones ejecutivas; apoyando la que los psicodélicos tienen propiedad neuroplásticas y neurogénicas. Morales- Garcia (2020) encontró que la Dimetilriptamina (DMT) induce la proliferación de células germinales, migración de neuroblastos y generación de nuevas neuronas en el hipocampo en ratones que llevan a una mejoría en la memoria de trabajo y en la memoria de reconocimiento. Estos efectos pueden explicar la duración prolongada de los efectos terapéuticos (Schlag 2022).

6.2.2 Toxicidad por sobredosis

Según Dos Santos et al. (2012) los psicodélicos son fisiológicamente seguros cuando se ingieren en dosis estándares. Las muertes por sobredosis han ocurrido por ingestas muy grandes, por ejemplo 23 veces más de lo recomendado de LSD en humanos; o por mezclar los psicodélicos con alcohol o drogas (Schlag 2022).

En ratas la psilocibina se ha reportado con una dosis letal media (LD50) de 280 mg/kg. Esto es más de 700 veces la dosis mayor de 25mg usada en estudios clínicos para un promedio de una persona de 70kg. El LSD ha demostrado ser segura con una toxicidad fisiológica baja. Sin embargo, se han documentado casos de muertes por sobredosis de psicodélicos siendo la mayoría por LSD y psilocibina; probablemente porque son las más usadas. Reportes antiguos de la administración de LSD o mescalina en un ámbito clínico supervisado, encontraron efectos adversos o muerte en personas con comorbilidades médicas y psiquiátricas. Igualmente hay reportes de ingestas de grandes cantidades de LSD con una recuperación satisfactoria y sin efectos a largo plazo (Schlag 2022).

Según Dos Santos (2013), el consumo de Ayahuasca no es tóxico ni dañino en adultos o adolescentes. Doering- Silveira et al (2005) no encontró muertes o anormalidades fetales en madres que utilizaron Ayhuasca durante el embarazo. Sin embargo, se necesitan estudios longitudinales bien conducidos y grandes para confirmar estos hallazgos. Una característica del Ayahuasca su perfil de seguridad es el efecto adverso de producir náusea y vómito, lo que previene la administración continua y sobredosis (Schlag 2022).

6.2.3 Cardiovascular

El uso de psicodélicos a dosis altas puede llevar a presentar problemas cardiovasculares debido a que el receptor 5HT_{2A} está asociado con la contracción vascular del músculo liso, agregación plaquetaria, formación de trombos y espasmos en la arteria coronaria. La vasoconstricción aguda causada por serotonina es causada por la activación conjunta de los receptores 5HT_{1B} y 5HT_{2A} en las arterias coronarias, a nivel intracraneal únicamente el receptor 5HT_{1B} es el encargado de mediar la vasoconstricción. El receptor 5HT_{2A} genera constricción del sistema venoso portal, incluyendo colaterales esofágicas en pacientes con cirrosis (Schlag 2022).

Los psicodélicos pueden inducir efectos simpaticomiméticos cortos de duración y no clínicamente significativos, incluyendo frecuencia cardíaca, presión arterial, tamaño de pupilas y temperatura corporal (Schlag 2022).

Schmid et al (2015) encontró cambios en frecuencia cardíaca, temperatura y presión arterial en 16 pacientes sanos que consumieron LSD, los cuales retornaron a valores normales 24 horas después de la ingesta. Otros estudios mostraron resultados similares con ayahuasca, DMT y psilocibina. Riba y Barbanoj (2005) encontraron que 6 de los 24 pacientes de un estudio cumplieron criterios de hipertensión arterial durante la administración de Ayahuasca. Ninguno de estos pacientes requirió de atención médica y los síntomas disminuyeron (Schlag 2022).

En un estudio realizado por Durante et al. (2020), 200 participantes de un total de 641 experimentaron taquicardia y la incidencia fue mayor en pacientes que eran portadores de enfermedad mental previa. No es claro si esta relación se dio debido a un efecto directo de la Ayahuasca, al resultado de una comorbilidad psiquiátrica o al uso del tratamiento respectivo. No hubo diferencia entre pacientes que usaban un antidepresivo y los que no. Sin embargo,

la combinación de Ayahuasca con un IRSS tiene el potencial de causar síndrome serotoninérgico. En general, los efectos adversos son observados a dosis altas, están relacionados a utilización de otras sustancias y son más frecuentes en personas con comorbilidades médicas o psiquiátricas previas (Schlag 2022).

Incluso en un ámbito no supervisado, la tasa de efectos adversos es rara. Observando la incidencia en centros médicos de emergencia de pacientes que buscan asistencia posterior a la ingesta de LSD o “hongos mágicos”, se observó que es menos de un 1% según la Encuesta Global de Drogas (GDS). En comparación con otras drogas recreacionales en Estados Unidos, los psicodélicos ocupan la posición más baja en visitas a servicios de emergencias, con 1.9 atenciones por 100,000 visitas en el año 2011. En relación a las admisiones hospitalarias, se mostró una tasa de 0,1% por las cuales la causa primaria se dio debido al consumo de “alucinógenos” (Schlag 2022).

Capítulo 6. Psicoterapia asistida por psicodélicos

6. Psicoterapia asistida por psicodélicos

Reiff (2020) afirma que los dos paradigmas más utilizados son la terapia psicolítica y la terapia psicodélica.

La terapia psicolítica, proviene de los años 50-70 en Europa. Tiene sus raíces en Europa, en los años 1950. En este modelo se trabaja bajo la óptica psicoanalítica con dosis bajas a moderadas de psicodélicos como el LSD (30-200 μ g), que se administra durante varias sesiones para acompañar y facilitar el trabajo psicoterapéutico. Se cree que en estas sesiones hay un mayor acceso al inconsciente que facilita la descarga de tensión emocional psíquica, debido a que se bajan las defensas.

La terapia psicodélica se desarrolló simultáneamente en EEUU bajo influencia de la escuela humanística de psicología. Consiste en administrar altas dosis de psicodélicos como el LSD (más de 250 μ g) con el fin de generar una experiencia trascendental, que posteriormente es procesada en una sesión de terapia integrativa posterior a la sesión facilitada por psicodélicos. El objetivo es alcanzar una introspección “de novo” de la condición del paciente.

Griffiths et al (2020) indican que en los nuevos estudios realizados con MDMA se han realizado un híbrido entre la terapia psicodélica y psicolítica. La mayoría de estudios recientes de psilocibina han implementado versiones de la terapia psicodélica, alineada cercanamente con la psicología transpersonal.

Nielson et al. (2018) describe que la terapia asistida por psicodélicos consiste típicamente de tres tipo de sesiones: preparatoria, durante la medicación (1 a 3 sesiones con dosis de moderadas a altas de psicodélicos) y de integración. Durante las sesiones de preparación, el terapeuta aborda al paciente para explorar su historia de vida y con el objetivo de entender

sus síntomas e intenciones. El terapeuta busca un énfasis en el crecimiento emocional y psicológico. También de educar al paciente acerca de las expectativas de la terapia y se desarrollan las alianzas terapéuticas.

Durante la medicación, el paciente idealmente está acompañado por un grupo de terapia formado por un hombre y una mujer. Este modelo fue utilizado en los estudios de MDMA. Esta pareja de co-terapeutas mantienen la integridad y seguridad de la relación terapéutica, que no debe de ser menospreciada dada la historia de abusos sexuales que ocurrieron durante la psicoterapia con MDMA en los años 1980.

Según Reiff (2020), la droga psicodélica debe de administrarse en un cuarto confortable con una silla reclinable o una cama, en un ambiente decorado que genere una sensación de familiaridad y no intimidación, como la que se pueda sentir en un consultorio médico o un laboratorio institucional. Posterior a la ingesta de la droga, se motiva al paciente a dirigir su atención al interior y se le ofrece la alternativa de escuchar música y usar lentes oscuros. Por las próximas 6-8h, los terapeutas escuchan de manera empática al paciente y mantienen una posición terapéutica neutral. El efecto de la droga y el contenido del pensamiento del paciente dirigen la experiencia. El objetivo de los terapeutas es facilitar la sensación de seguridad, confianza y apertura. Se busca que el paciente tenga una intensa experiencia mística o autobiográfica, que posteriormente es explorada durante la integración.

Durante las sesiones de integración, los terapeutas trabajan con los pacientes para interpretar el contenido de las experiencias psicodélicas y promover cambios significativos a largo plazo a través de la identificación de la introspección o interpretación de pensamientos que surgen durante la sesión psicodélica.

Según Garcia-Romeu (2018), aún se desconocen los procesos intrapsíquicos y mecanismos por los cuales los psicodélicos facilitan la psicoterapia y mejoran la salud mental. Se cree que

el efecto terapéutico es el resultado de la interacción entre la droga, la mentalidad del paciente, condiciones externas y el terapeuta. Se cree que un ambiente seguro y una buena relación terapéutica permiten que los efectos adversos sean menos comunes, incluso en situaciones como cuando se viven experiencias dolorosas. Sin embargo, trabajar a través de una experiencia dolorosa es importante para trabajar en el proceso terapéutico, tanto como una experiencia mística, y no debería de considerarse como un efecto adverso.

Actualmente no se considera que un enfoque psicoterapéutico sea superior al otro. Los psicodélicos se pueden utilizar como catalizadores de distintas terapia estructuradas aceptadas, como la terapia de exposición prolongada, terapia cognitiva, terapia de aceptación y compromiso; y otras no tan estructuradas como la terapia dinámica y el psicoanálisis. No es claro si lo que promueve el cambio es la droga psicodélica por sí misma o la psicoterapia asistida por psicodélicos.

Componentes de la terapia psicodélica

Sesión	Componentes
Sesión de preparación (1 o más sesiones antes de la experiencia psicodélica)	<p>Involucra la discusión acerca de la experiencia individual con la depresión, exploración de los orígenes psicológicos de la depresión y una discusión de experiencia psicodélica.</p> <p>Puede incluir la simulación de algunos aspectos de la sesión psicodélica (por ejemplo, familiarización con sujetos en el cuarto, utilización de lentes y escuchar música que se utilizara durante la sesión.</p>
Sesión de psicoterapia de soporte (durante la experiencia psicodélica)	<p>Involucra la presencia física del terapeuta, incorpora aspectos de escucha empática, brindar soporte, utilización de técnicas “para poner los pies sobre la tierra”</p>
Sesión de integración (1 o más sesiones posterior a la experiencia psicodélica)	<p>Involucra la interrogación sobre la experiencia vivida por el sujeto, se busca realizar un esfuerzo para buscar un significado a la experiencia, motivar para hacer cambios en el futuro.</p>

(Kamal, 2023)

Capítulo 7. Psicodélicos en el tratamiento del TDM y la depresión refractaria al tratamiento

7. Psicodélicos en el tratamiento del TDM

Los psicodélicos que han sido estudiados para el TDM y la depresión refractaria incluyen:

- Psilocibina
- DMT/Ayahuasca
- Ketamina

Adicionalmente, los modelos en animales ha sugerido propiedades antidepresivas en:

- Salvironina A
- Ibogaína
- LSD
- 5-MeO-DMT (5-metoxi-N,N-dimetiltriptamina)

Actualmente se están desarrollando ensayos clínicos con estas sustancias (Kamal, 2023).

Eficacia de los psicodélicos en la depresión refractaria

A pesar que existe una gran cantidad de estudios de los psicodélicos en el TDM, a la fecha solo se cuentan con 5 estudios publicados para el trastorno depresivo refractario.

Eficacia de la psilocibina en la trastorno depresivo refractario

Existe un estudio controlado aleatorizado. En un estudio clínico grande de fase 2, aleatorizado, doble ciego conducido por COMPASS Pathways, se tomó una muestra de 233 adultos en 10 países con trastorno depresivo refractario. Los participantes recibieron una de tres dosis aleatorizadas:

- 79 participantes recibieron 25mg de psilocibina
- 75 participantes recibieron 10mg de psilocibina
- 79 participantes recibieron 1mg de psilocibina (grupo control activo)

Todos los participantes recibieron psicoterapia asistida por psicodélicos, adicionalmente a la droga. La severidad de la depresión fue medida utilizando la Escala de Depresión Montgomery-Asberg (MADRS) al inicio y a las 3 semanas. La media de MADRS para el grupo que recibió 25mg de psilocibina fue al inicio de 31.9; para el grupo que recibió 10mg de psilocibina fue de 33.0; y para el grupo que recibió 1mg de psilocibina fue de 32.7. A las 3 semanas se presentó un cambio promedio de MADRS, en el grupo de 25mg de -12.0 puntos; en el grupo el de 10mg de -7.9 puntos; y en el grupo control de -5.4 puntos. Se concluyó que la dosis alta de psilocibina (25mg), pero no la dosis intermedia (10mg), resultó en una disminución estadísticamente confiable de los síntomas depresivos después de 3 semanas al compararlas con el grupo control. La incidencia de respuesta de la psilocibina a 25mg era de 37%, siendo numéricamente inferior a lo visto en otros estudios de depresión refractaria con otros antidepresivos, como por ejemplo la presentada por escitalopram (54,12%) (Kamal, 2023).

En otro estudio de fase 2, doble ciego, aleatorizado, controlado, se comparó la efectividad de escitalopram y psilocibina en pacientes con trastorno depresivo mayor moderado a severo. El grupo de psilocibina recibió 25mg de psilocibina más 6 semanas de placebo diario. El grupo de escitalopram recibió 1mg de psilocibina más 6 semanas de escitalopram diario. Como herramienta de medición se utilizó el QIDS-SR-16). El estudio no encontró ninguna diferencia significativa entre los efectos antidepresivos de escitalopram y psilocibina (Kamal, 2023).

Carhart- Harris y colegas realizaron un ensayo clínico abierto con 12 participantes que eran portadores de trastorno depresivo refractario. Los participantes recibieron 2 dosis oral de psilocibina (10mg y 25mg, con 1 semana de diferencia). Para la medición se utilizó el Inventario rápido de síntomas depresivos (QIDS) a la semana y 3 meses posterior de haber

iniciado el tratamiento. Se encontró que los síntomas depresivos se redujeron significativamente a la semana y 3 meses. Se nota una mejoría en la anhedonia y ansiedad. El grupo condujo un estudio de seguimiento en los que participaron 20 pacientes. Se valoraron durante 6 meses con el Inventario de Beck para depresión (BDI) y el QIDS-SR-16. Se observó una reducción sostenida en los síntomas depresivos durante el seguimiento de 6 meses (Kamal, 2023).

Eficacia de la Ayahuasca/ N,N-dimetiltriptamina en el tratamiento de la depresión refractaria

Palhano-Fontes y colegas realizaron un estudio controlado aleatorizado para investigar los efectos de la Ayahuasca en depresión refractaria en 29 pacientes. En el estudio 14 pacientes recibieron 0.36mg/kg de DMT y 15 pacientes recibieron placebo. Se utilizó la Escala de Depresión Montgomery-Asberg (MADRS) como medición, previo al uso del tratamiento y al día 1, día 2 y día 7 (posterior a la ingesta). Al compararlo con placebo, la Ayahuasca reportó efectos antidepresivos significativa en todas las mediciones de tiempo. Las tasas de respuesta y remisión también fueron mayores en el grupo de Ayahuasca (Kamal, 2023).

D'Souza y colegas realizaron un ensayo abierto, exploratorio, dosis escalonada (0.1mg/kg luego 0.3mg/kg) para investigar la seguridad, eficacia y tolerabilidad de DMT intravenosa en pacientes con trastorno depresivo mayor y sanos. El estudio fue realizado en un ambiente hospitalario, con mínima psicoterapia de soporte. Las 2 dosis fueron separadas por 48 de distancia. Se utilizó la Escala de Hamilton para valorar los síntomas depresivos previo al tratamiento y un día después de cada dosis. A pesar que no hubo reducción significativa en los síntomas depresivos posterior a la sesión de 0.1mg/kg en comparación con la base, si hubo una reducción en los resultados de severidad posterior a la sesión de 0.3mg/kg (Kamal, 2023).

LSD en el tratamiento de la depresión refractaria

No hay estudios controlados aleatorizados a la fecha de la eficacia de la LSD en la depresión refractaria. Un estudio piloto pequeño con 12 participantes comparando 2 dosis moderadas de LSD de 200µg con un placebo activo de LSD (20µg) en pacientes experimentando ansiedad asociada a enfermedades terminales. En total 7 de los 12 participantes tenían un trastorno depresivo comórbido. Comparado con placebo, la psicoterapia asistida por LSD estaba asociada a una reducción en las medias de La escala de ansiedad y depresión hospitalario a 2 meses post-intervención. Estos resultados se mantenían al seguimiento de los 12 meses. Las conclusiones que se obtuvieron en cuanto al beneficio de la psicoterapia asistida por LSD asociada a enfermedades terminales en síntomas depresivos resultaron ser limitadas (Kamal, 2023).

Eficacia de la MDMA en la depresión refractaria

No se han realizado estudios controlados aleatorizados para evaluar la eficacia de la MDMA en la depresión refractaria. La MDMA ha sido designada como una terapia innovadora en el tratamiento del TEPT por la FDA. A pesar que los trastornos ansiosos han sido el mayor enfoque, también se ha investigado la MDMA para trastornos depresivos. Wolfson y colegas realizaron un estudio controlado, aleatorizado, doble ciego con 18 participantes para investigar los efectos de la MDMA en los trastornos de ansiedad con el impacto de la depresión como una consecuencia secundaria. 13 recibieron MDMA y 5 placebo. 14 pacientes fueron diagnosticados con depresión. Para la medición se utilizó el Inventario de Beck para depresión (BDI) y la Escala de Depresión Montgomery-Asberg (MADRS) previo a recibir el tratamiento, después de las 2 sesiones, al salir del ensayo y posteriormente a los 6, 12 meses. No se encontró una diferencia clínica significativa en los síntomas depresivos posterior a las 2 sesiones experimentales al compararlo con el resultado de base. Si hubo una disminución significativa en los síntomas depresivos en las siguientes mediciones (salida del ensayo, seguimiento de 6 meses, seguimiento de 12 meses) (Kamal, 2023).

Capítulo 8. Conclusiones

Conclusiones

La información consultada para esta revisión bibliográfica permite tener un mejor conocimiento acerca de la historia de la investigación de los psicodélicos y sus potenciales usos terapéuticos.

Es importante destacar que por sí solos, los psicodélicos parecen no tener mayor utilidad en el tratamiento de las enfermedades mentales, su beneficio se ha visto cuando están acompañados de un proceso terapéutico.

En los últimos años se han levantado restricciones a nivel mundial, permitiendo que se puedan retomar estos estudios, que tuvieron resultados prometedores en el pasado. Con la llegada de la medicina nuclear, se han podido identificar áreas cerebrales que se activan con el uso de los psicodélicos. Se ha podido hipotetizar sobre un mecanismo de acción, donde se destaca el agonismo del receptor 5HT2A.

La evidencia actual más significativa parece encontrarse en los trastornos ansiosos relacionados con el fin de la vida, donde la eficacia de la psilocibina se compara a la de los ISRS como el Escitalopram.

Actualmente se están estudiando el uso de los psicodélicos en diferentes patologías: trastornos depresivos, trastorno por consumo de sustancias, trastorno obsesivo compulsivo. Se han obtenido resultados prometedores pero las muestras han sido pequeñas y se deben de ampliar estos estudios para poder validarlos.

Bibliografia

1. Abramson, H. A., Jarvik, M. E., Kaufman, M. R., Kornetsky, C., Levine, A., & Wagner, M. (1955). Lysergic acid diethylamide (LSD-25): I. Physiological and perceptual responses. *The Journal of Psychology*, 39(1), 3-60
2. Almeida, R. N. D., Galvão, A. C. D. M., Da Silva, F. S., Silva, E. A. D. S., Palhano-Fontes, F., Maia-de-Oliveira, J. P., ... & Galvão-Coelho, N. L. (2019). Modulation of serum brain-derived neurotrophic factor by a single dose of ayahuasca: observation from a randomized controlled trial. *Frontiers in psychology*, 10, 1234.
3. Barton, P., Reinartz, J., Stewart, C. L., Andrews, C. E., Risse, G., Bailey, P., ... & Dyck, E. Robert Greenfield (2006). *Timothy Leary: A Biography*.
4. Bartova, L., Dold, M., Kautzky, A., Fabbri, C., Spies, M., Serretti, A., ... & Kasper, S. (2019). Results of the European Group for the Study of Resistant Depression (GSRD)—basis for further research and clinical practice. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 20(6), 427-448
5. Baumeister, D., Barnes, G., Giaroli, G., & Tracy, D. (2014). Classical hallucinogens as antidepressants? A review of pharmacodynamics and putative clinical roles. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 4(4), 156-169.
6. Bedi, G., Phan, K. L., Angstadt, M., & De Wit, H. (2009). Effects of MDMA on sociability and neural response to social threat and social reward. *Psychopharmacology*, 207, 73-83.
7. Beliveau, V., Ganz, M., Feng, L., Ozenne, B., Højgaard, L., Fisher, P. M., ... & Knudsen, G. M. (2017). A high-resolution in vivo atlas of the human brain's serotonin system. *Journal of Neuroscience*, 37(1), 120-128.

8. Belouin, S. J., & Henningfield, J. E. (2018). Psychedelics: Where we are now, why we got here, what we must do. *Neuropharmacology*, 142, 7–19. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.02.018>
9. Bershad, A. K., Preller, K. H., Lee, R., Keedy, S., Wren-Jarvis, J., Bremmer, M. P., & de Wit, H. (2020). Preliminary report on the effects of a low dose of LSD on resting-state amygdala functional connectivity. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 5(4), 461-467
10. Bogenschutz, M. P., & Ross, S. (2018). Therapeutic applications of classic hallucinogens. *Behavioral neurobiology of psychedelic drugs*, 361-391.
11. Borbély, É., Simon, M., Fuchs, E., Wiborg, O., Czéh, B., & Helyes, Z. (2022). Novel drug developmental strategies for treatment-resistant depression. *British journal of pharmacology*, 179(6), 1146-1186
12. Bromet, E., Andrade, L. H., Hwang, I., Sampson, N. A., Alonso, J., De Girolamo, G., ... & Kessler, R. C. (2011). Cross-national epidemiology of DSM-IV major depressive episode. *BMC medicine*, 9, 1-16
13. Bruhn, J. G., De Smet, P. A., El-Seedi, H. R., & Beck, O. (2002). Mescaline use for 5700 years. *Lancet* (London, England), 359(9320), 1866. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)08701-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08701-9)
14. Carbonaro, T. M., Eshleman, A. J., Forster, M. J., Cheng, K., Rice, K. C., & Gatch, M. B. (2015). The role of 5-HT 2A, 5-HT 2C and mGlu2 receptors in the behavioral effects of tryptamine hallucinogens N, N-dimethyltryptamine and N, N-diisopropyltryptamine in rats and mice. *Psychopharmacology*, 232, 275-284.
15. Carhart-Harris R. L. (2018). The entropic brain - revisited. *Neuropharmacology*, 142, 167–178. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.03.010>

16. Carhart-Harris, R. L., Bolstridge, M., Day, C. M., Rucker, J., Watts, R., Erritzoe, D. E., ... & Nutt, D. J. (2018). Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: six-month follow-up. *Psychopharmacology*, 235, 399-408.
17. Cuijpers, P., Berking, M., Andersson, G., Quigley, L., Kleiboer, A., & Dobson, K. S. (2013). A meta-analysis of cognitive-behavioural therapy for adult depression, alone and in comparison with other treatments. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 58(7), 376-385.
18. Danforth, A. L., Struble, C. M., Yazar-Klosinski, B., & Grob, C. S. (2016). MDMA-assisted therapy: a new treatment model for social anxiety in autistic adults. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 64, 237-249.
19. De Gregorio, D., Inserra, A., Enns, J. P., Markopoulos, A., Pileggi, M., El Rahimy, Y., ... & Gobbi, G. (2022). Repeated lysergic acid diethylamide (LSD) reverses stress-induced anxiety-like behavior, cortical synaptogenesis deficits and serotonergic neurotransmission decline. *Neuropsychopharmacology*, 47(6), 1188-1198.
20. De Gregorio, D., Posa, L., Ochoa-Sanchez, R., McLaughlin, R., Maione, S., Comai, S., & Gobbi, G. (2016). The hallucinogen d-lysergic diethylamide (LSD) decreases dopamine firing activity through 5-HT1A, D2 and TAAR1 receptors. *Pharmacological Research*, 113, 81-91.
21. Doblin, R. (1991). Pahnke's "Good Friday experiment": A long-term follow-up and methodological critique. *Journal of Transpersonal Psychology*, 23(1), 1-28.
22. Döme, P., Kunovszki, P., Takacs, P., Feher, L., Balazs, T., Dede, K., ... & Rihmer, Z. (2021). Clinical characteristics of treatment-resistant depression in adults in Hungary: Real-world evidence from a 7-year-long retrospective data analysis. *PLoS One*, 16(1), e0245510.

23. Dos Santos, R. G., Balthazar, F. M., Bouso, J. C., & Hallak, J. E. (2016). The current state of research on ayahuasca: A systematic review of human studies assessing psychiatric symptoms, neuropsychological functioning, and neuroimaging. *Journal of psychopharmacology*, 30(12), 1230-1247
24. Duerler, P., Brem, S., Fraga-González, G., Neef, T., Allen, M., Zeidman, P., ... & Preller, K. H. (2022). Psilocybin Induces Aberrant Prediction Error Processing of Tactile Mismatch Responses—A Simultaneous EEG–fMRI Study. *Cerebral Cortex*, 32(1), 186-196.
25. Duerler, P., Vollenweider, F. X., & Preller, K. H. (2022). A neurobiological perspective on social influence: Serotonin and social adaptation. *Journal of Neurochemistry*, 162(1), 60-79.
26. Dumont, G. J., Sweep, F. C. G. J., Van der Steen, R., Hermsen, R., Donders, A. R. T., Touw, D. J., ... & Verkes, R. J. (2009). Increased oxytocin concentrations and prosocial feelings in humans after ecstasy (3, 4-methylenedioxymethamphetamine) administration. *Social neuroscience*, 4(4), 359-366.
27. Fadiman, J. (2011). *The psychedelic explorer's guide: Safe, therapeutic, and sacred journeys*. Simon and Schuster.
28. Flanagan, T. W., & Nichols, C. D. (2018). Psychedelics as anti-inflammatory agents. *International Review of Psychiatry*, 30(4), 363-375.
29. Garcia-Romeu, A., & Richards, W. A. (2018). Current perspectives on psychedelic therapy: use of serotonergic hallucinogens in clinical interventions. *International Review of Psychiatry*, 30(4), 291-316.
30. Gasser, P., Holstein, D., Michel, Y., Doblin, R., Yazar-Klosinski, B., Passie, T., & Brenneisen, R. (2014). Safety and efficacy of lysergic acid diethylamide-assisted

- psychotherapy for anxiety associated with life-threatening diseases. *The Journal of nervous and mental disease*, 202(7), 513-520
31. Gattuso, J. J., Perkins, D., Ruffell, S., Lawrence, A. J., Hoyer, D., Jacobson, L. H., ... & Sarris, J. (2023). Default mode network modulation by psychedelics: a systematic review. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 26(3), 155-188.
32. Geyer, M. A., & Vollenweider, F. X. (2008). Serotonin research: contributions to understanding psychoses. *Trends in pharmacological sciences*, 29(9), 445–453. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2008.06.006>
33. Goh, K. K., Chang, S. C., Chen, C. H., & Lu, M. L. (2020). Therapeutic strategies for treatment-resistant depression: state of the art and future perspectives. *Current Pharmaceutical Design*, 26(2), 244-252.
34. Goodwin, G. M., Aaronson, S. T., Alvarez, O., Arden, P. C., Baker, A., Bennett, J. C., ... & Malievskaia, E. (2022). Single-dose psilocybin for a treatment-resistant episode of major depression. *New England Journal of Medicine*, 387(18), 1637-1648.
35. Griffiths, R. R., Johnson, M. W., Carducci, M. A., Umbricht, A., Richards, W. A., Richards, B. D., ... & Klinedinst, M. A. (2016). Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial. *Journal of psychopharmacology*, 30(12), 1181-1197.
36. Grob, C. S., Danforth, A. L., Chopra, G. S., Hagerty, M., McKay, C. R., Halberstadt, A. L., & Greer, G. R. (2011). Pilot study of psilocybin treatment for anxiety in patients with advanced-stage cancer. *Archives of general psychiatry*, 68(1), 71-78

37. Grob, C. S., Poland, R. E., Chang, L., & Ernst, T. (1995). Psychobiologic effects of 3, 4-methylenedioxymethamphetamine in humans: methodological considerations and preliminary observations. *Behavioural brain research*, 73(1-2), 103-107.
38. Guss, J. (2013). The NYU training program for psychedelic psychotherapy [video]. In *Psychedelic Science 2013 conference*.
39. Halberstadt, A. L., & Geyer, M. A. (2011). Multiple receptors contribute to the behavioral effects of indoleamine hallucinogens. *Neuropharmacology*, 61(3), 364-381.
40. Hesselgrave, N., Troppoli, T. A., Wulff, A. B., Cole, A. B., & Thompson, S. M. (2021). Harnessing psilocybin: antidepressant-like behavioral and synaptic actions of psilocybin are independent of 5-HT_{2R} activation in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 118(17), e2022489118.
41. Holland, J. (Ed.). (2001). *Ecstasy: The complete guide: A comprehensive look at the risks and benefits of MDMA*. Inner Traditions/Bear & Co.
42. Holze, F., Vizeli, P., Ley, L., Müller, F., Dolder, P., Stocker, M., ... & Liechti, M. E. (2021). Acute dose-dependent effects of lysergic acid diethylamide in a double-blind placebo-controlled study in healthy subjects. *Neuropsychopharmacology*, 46(3), 537-544.
43. Hutten, N. R., Mason, N. L., Dolder, P. C., & Kuypers, K. P. (2019). Motives and side-effects of microdosing with psychedelics among users. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 22(7), 426-434.
44. Insera, A., De Gregorio, D., & Gobbi, G. (2021). Psychedelics in psychiatry: neuroplastic, immunomodulatory, and neurotransmitter mechanisms. *Pharmacological Reviews*, 73(1), 202-277

45. Johansen, P. Ø., & Krebs, T. S. (2015). Psychedelics not linked to mental health problems or suicidal behavior: A population study. *Journal of psychopharmacology*, 29(3), 270-279
46. Johnson, M. W., Hendricks, P. S., Barrett, F. S., & Griffiths, R. R. (2019). Classic psychedelics: An integrative review of epidemiology, therapeutics, mystical experience, and brain network function. *Pharmacology & therapeutics*, 197, 83-102.
47. Kamal, S., Jha, M. K., & Radhakrishnan, R. (2023). Role of Psychedelics in Treatment-Resistant Depression. *The Psychiatric clinics of North America*, 46(2), 291–305. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2023.02.004>
48. Kautzky, A., Dold, M., Bartova, L., Spies, M., Kranz, G. S., Souery, D., ... & Kasper, S. (2019). Clinical factors predicting treatment resistant depression: affirmative results from the European multicenter study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 139(1), 78-88
49. Kim, K., Che, T., Panova, O., DiBerto, J. F., Lyu, J., Krumm, B. E., ... & Roth, B. L. (2020). Structure of a hallucinogen-activated Gq-coupled 5-HT_{2A} serotonin receptor. *Cell*, 182(6), 1574-1588.
50. Kirkpatrick, M. G., Baggott, M. J., Mendelson, J. E., Galloway, G. P., Liechti, M. E., Hysek, C. M., & de Wit, H. (2014). MDMA effects consistent across laboratories. *Psychopharmacology*, 231, 3899-3905.
51. Kirkpatrick, M., Delton, A. W., Robertson, T. E., & de Wit, H. (2014). Prosocial effects of MDMA: A measure of generosity. *Journal of Psychopharmacology*, 29(6), 661-668

52. Knauer, A., & Maloney, W. J. (1913). A preliminary note on the psychic action of mescaline, with special reference to the mechanism of visual hallucinations. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 40(7), 425-436
53. Kwan, A. C., Olson, D. E., Preller, K. H., & Roth, B. L. (2022). The neural basis of psychedelic action. *Nature neuroscience*, 25(11), 1407–1419. <https://doi.org/10.1038/s41593-022-01177-4>
54. Kyzar, E. J., Nichols, C. D., Gainetdinov, R. R., Nichols, D. E., & Kalueff, A. V. (2017). Psychedelic drugs in biomedicine. *Trends in pharmacological sciences*, 38(11), 992-1005.
55. LeGates, T. A., Kvarta, M. D., & Thompson, S. M. (2019). Sex differences in antidepressant efficacy. *Neuropsychopharmacology*, 44(1), 140-154.
56. Lowe, H., Toyang, N., Steele, B., Grant, J., Ali, A., Gordon, L., & Ngwa, W. (2022). Psychedelics: alternative and potential therapeutic options for treating mood and anxiety disorders. *Molecules*, 27(8), 2520
57. Ly, C., Greb, A. C., Cameron, L. P., Wong, J. M., Barragan, E. V., Wilson, P. C., ... & Olson, D. E. (2018). Psychedelics promote structural and functional neural plasticity. *Cell reports*, 23(11), 3170-3182.
58. Ma, Y. (2015). Neuropsychological mechanism underlying antidepressant effect: a systematic meta-analysis. *Molecular psychiatry*, 20(3), 311-319.
59. Madsen, M. K., Fisher, P. M., Burmester, D., Dyssegaard, A., Stenbæk, D. S., Kristiansen, S., ... & Knudsen, G. M. (2019). Psychedelic effects of psilocybin correlate with serotonin 2A receptor occupancy and plasma psilocin levels. *Neuropsychopharmacology*, 44(7), 1328-1334.

60. Marona-Lewicka, D., & 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(4), 453-461.
61. McClure-Begley, T. D., & Roth, B. L. (2022). The promises and perils of psychedelic pharmacology for psychiatry. *Nature Reviews Drug Discovery*, 21(6), 463-473
62. McKenna, D., & Riba, J. (2018). New world tryptamine hallucinogens and the neuroscience of ayahuasca. *Behavioral Neurobiology of Psychedelic Drugs*, 283-311.
63. Mithoefer, M. C., Mithoefer, A. T., Feduccia, A. A., Jerome, L., Wagner, M., Wymer, J., ... & Doblin, R. (2018). 3, 4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA)-assisted psychotherapy for post-traumatic stress disorder in military veterans, firefighters, and police officers: a randomised, double-blind, dose-response, phase 2 clinical trial. *The Lancet Psychiatry*, 5(6), 486-497.
64. Mithoefer, M. C., Wagner, M. T., Mithoefer, A. T., Jerome, L., & Doblin, R. (2011). The safety and efficacy of 3, 4-methylenedioxymethamphetamine-assisted psychotherapy in subjects with chronic, treatment-resistant posttraumatic stress disorder: the first randomized controlled pilot study. *Journal of psychopharmacology*, 25(4), 439-452
65. Mueller, F., Lenz, C., Dolder, P. C., Harder, S., Schmid, Y., Lang, U. E., ... & Borgwardt, S. (2017). Acute effects of LSD on amygdala activity during processing of fearful stimuli in healthy subjects. *Translational psychiatry*, 7(4), e1084-e1084
66. Nardou, R., Lewis, E. M., Rothhaas, R., Xu, R., Yang, A., Boyden, E., & Dölen, G. (2019). Oxytocin-dependent reopening of a social reward learning critical period with MDMA. *Nature*, 569(7754), 116-120.

67. Nichols D. E. (2016). Psychedelics. *Pharmacological reviews*, 68(2), 264–355.
<https://doi.org/10.1124/pr.115.011478>
68. Nichols, C. D., & Sanders-Bush, E. (2002). A single dose of lysergic acid diethylamide influences gene expression patterns within the mammalian brain. *Neuropsychopharmacology*, 26(5), 634-642
69. Nichols, D. E. (2018). Dark classics in chemical neuroscience: lysergic acid diethylamide (LSD). *ACS chemical neuroscience*, 9(10), 2331-2343
70. Nichols, D. E., Johnson, M. W., & Nichols, C. D. (2017). Psychedelics as medicines: an emerging new paradigm. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 101(2), 209-219.
71. Nielson, E. M., & Guss, J. (2018). The influence of therapists' first-hand experience with psychedelics on psychedelic-assisted psychotherapy research and therapist training. *Journal of Psychedelic Studies*, 2(2), 64-73
72. Nierenberg, A. A., & DeCecco, L. M. (2001). Definitions of antidepressant treatment response, remission, nonresponse, partial response, and other relevant outcomes: a focus on treatment-resistant depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, 62, 5-9
73. Nutt, D., & Carhart-Harris, R. (2021). The Current Status of Psychedelics in Psychiatry. *JAMA psychiatry*, 78(2), 121–122.
<https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.2171>
74. Olson, J. A., Suissa-Rochelleau, L., Lifshitz, M., Raz, A., & Veissière, S. P. (2020). Tripping on nothing: placebo psychedelics and contextual factors. *Psychopharmacology*, 237, 1371-1382.
75. Osório, F. D. L., Sanches, R. F., Macedo, L. R., Dos Santos, R. G., Maia-de-Oliveira, J. P., Wichert-Ana, L., ... & Hallak, J. E. (2015). Antidepressant effects of a single

- dose of ayahuasca in patients with recurrent depression: a preliminary report. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 37, 13-20.
76. Pearson, C., Siegel, J., & Gold, J. A. (2022). Psilocybin-assisted psychotherapy for depression: Emerging research on a psychedelic compound with a rich history. *Journal of the Neurological Sciences*, 434, 120096.
77. Pokorny, T., Preller, K. H., Kraehenmann, R., & Vollenweider, F. X. (2016). Modulatory effect of the 5-HT_{1A} agonist buspirone and the mixed non-hallucinogenic 5-HT_{1A/2A} agonist ergotamine on psilocybin-induced psychedelic experience. *European Neuropsychopharmacology*, 26(4), 756-766.
78. Psiuk, D., Nowak, E., Cholewa, K., Łopuszańska, U., & Samardakiewicz, M. (2021). The potential role of serotonergic hallucinogens in depression treatment. *Life*, 11(8), 765
79. Rankaduwa, S., & Owen, A. M. (2023). Psychedelics, entropic brain theory, and the taxonomy of conscious states: a summary of debates and perspectives. *Neuroscience of Consciousness*, 2023(1), niad001.
80. Reiff, C. M., Richman, E. E., Nemeroff, C. B., Carpenter, L. L., Widge, A. S., Rodriguez, C. I., Kalin, N. H., McDonald, W. M., & the Work Group on Biomarkers and Novel Treatments, a Division of the American Psychiatric Association Council of Research (2020). Psychedelics and Psychedelic-Assisted Psychotherapy. *The American journal of psychiatry*, 177(5), 391–410. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19010035>
81. Riba, J., Rodríguez-Fornells, A., Urbano, G., Morte, A., Antonijoan, R., Montero, M., ... & Barbanoj, M. J. (2001). Subjective effects and tolerability of the South American

- psychoactive beverage Ayahuasca in healthy volunteers. *Psychopharmacology*, 154, 85-95.
82. Rickli, A., Moning, O. D., Hoener, M. C., & Liechti, M. E. (2016). Receptor interaction profiles of novel psychoactive tryptamines compared with classic hallucinogens. *European Neuropsychopharmacology*, 26(8), 1327-1337.
83. Ross, S., Bossis, A., Guss, J., Agin-Liebes, G., Malone, T., Cohen, B., ... & Schmidt, B. L. (2016). Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with life-threatening cancer: a randomized controlled trial. *Journal of psychopharmacology*, 30(12), 1165-1180.
84. Sanches, R. F., de Lima Osório, F., Dos Santos, R. G., Macedo, L. R., Maia-de-Oliveira, J. P., Wichert-Ana, L., ... & Hallak, J. E. (2016). Antidepressant effects of a single dose of ayahuasca in patients with recurrent depression: a SPECT study. *Journal of clinical psychopharmacology*, 36(1), 77-81
85. Savalia, N. K., Shao, L. X., & Kwan, A. C. (2021). A dendrite-focused framework for understanding the actions of ketamine and psychedelics. *Trends in neurosciences*, 44(4), 260-275.
86. Schlag, A. K., Aday, J., Salam, I., Neill, J. C., & Nutt, D. J. (2022). Adverse effects of psychedelics: From anecdotes and misinformation to systematic science. *Journal of Psychopharmacology*, 36(3), 258-272
87. Schmid, Y., & Liechti, M. E. (2018). Long-lasting subjective effects of LSD in normal subjects. *Psychopharmacology*, 235, 535-545
88. Shanon, B. (2002). *The antipodes of the mind: Charting the phenomenology of the ayahuasca experience*. OUP UK.

89. Smith, C. M. (1958). A new adjunct to the treatment of alcoholism: the hallucinogenic drugs. *Quarterly journal of studies on alcohol*, 19(3), 406-417
90. Szigeti, B., Kartner, L., Blemings, A., Rosas, F., Feilding, A., Nutt, D. J., ... & Erritzoe, D. (2021). Self-blinding citizen science to explore psychedelic microdosing. *Elife*, 10, e62878.
91. Thase, M. E., Mahableshwarkar, A. R., Dragheim, M., Loft, H., & Vieta, E. (2016). A meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials of vortioxetine for the treatment of major depressive disorder in adults. *European Neuropsychopharmacology*, 26(6), 979-993
92. Thomas, K., Malcolm, B., & Lastra, D. (2017). Psilocybin-Assisted Therapy: A Review of a Novel Treatment for Psychiatric Disorders. *Journal of psychoactive drugs*, 49(5), 446–455. <https://doi.org/10.1080/02791072.2017.1320734>
93. Viol, A., Palhano-Fontes, F., Onias, H., De Araujo, D. B., & Viswanathan, G. M. (2017). Shannon entropy of brain functional complex networks under the influence of the psychedelic Ayahuasca. *Scientific reports*, 7(1), 7388
94. Vollenweider, F. X., & Kometer, M. (2010). The neurobiology of psychedelic drugs: implications for the treatment of mood disorders. *Nature Reviews Neuroscience*, 11(9), 642-651
95. Vollenweider, F. X., & Preller, K. H. (2020). Psychedelic drugs: neurobiology and potential for treatment of psychiatric disorders. *Nature Reviews Neuroscience*, 21(11), 611-624.
96. Vollenweider, F. X., Vontobel, P., Hell, D., & Leenders, K. L. (1999). 5-HT modulation of dopamine release in basal ganglia in psilocybin-induced psychosis in

- man—a PET study with [11C] raclopride. *Neuropsychopharmacology*, 20(5), 424-433.
97. Wasson, R. G. (1980). *The wondrous mushroom: mycolatry in Mesoamerica*. McGraw-Hill.
98. Wheeler, S. W., & Dyer, N. L. (2020). A systematic review of psychedelic-assisted psychotherapy for mental health: An evaluation of the current wave of research and suggestions for the future. *Psychology of Consciousness: Theory, Research, and Practice*, 7(3), 279.
99. World Health Organization. (2017). *Depression and other common mental disorders: global health estimates* (No. WHO/MSD/MER/2017.2). World Health Organization.
100. Nichols, D. E., & Walter, H. (2021). The history of psychedelics in psychiatry. *Pharmacopsychiatry*, 54(04), 151-166