

**Psicodélicos en el Tratamiento de la Depresión: una Revisión Sobre Eficacia y
Seguridad**

Jairo Rincones Pérez, Johana Grisales Gómez, Miguel Córdoba Barreneche y Sebastián

Iguarán Agudelo

Pregrado

Facultad de Psicología

Catalina Betancur Betancur

2021

Resumen

Introducción: la depresión es un padecimiento mundial, y se calcula que afecta a más de 300 millones de personas, tiene altos índices de recaídas, presenta refractariedad y poca adherencia al tratamiento, representando una problemática de salud pública. Por esto, diversos autores han buscado alternativas eficaces y seguras de tratamiento dentro de estas aparece la línea de investigación de los psicodélicos, los cuales poseen antecedentes que se remontan a la época de los 60s, mismo tiempo donde nace el estigma de su utilización y restringe su investigación. **Objetivo:** Describir los hallazgos científicos relacionados con la seguridad y eficacia del uso de psicodélicos como tratamiento para el diagnóstico de la depresión. **Metodología:** Se realizó una revisión bibliográfica guiada por la pregunta: ¿Es efectivo y seguro el uso de psicodélicos como tratamiento para trastornos depresivos? Posteriormente la información relevante fue ingresada en una matriz y analizada, diferenciada por sustancia y los hallazgos obtenidos. **Resultados:** se encuentra una relativa efectividad reflejada en la reducción de los síntomas - medidos en algunos casos con escalas psicométricas de depresión y neuroimagen -, mostrando un potencial de efectividad y seguridad que amerita investigaciones futuras con muestras más amplias y mayor rigurosidad. **Discusión:** existen retos respecto al contexto colombiano, donde no hay legislación ni preparación vigente para estas terapias, también, la necesidad de incluir procesos psicoterapéuticos, atención integral para esta índole de tratamientos y protocolos éticos basados en la evidencia.

Palabras claves

Depresión, psicodélicos, alucinógenos, disociativo, antidepresivos

Abstract

Introduction: depression is a worldwide illness, and it is estimated that it affects more than 300 million people, has high relapse rates, presents refractoriness and poor adherence to treatment, representing a public health problem. For this reason, several authors have searched for effective and safe treatment alternatives within these appears the research line of psychedelics, which have antecedents that date back to the 60s, the same time where the stigma of its use is born and restricts its research. **Objective:** To describe the scientific findings related to the safety and efficacy of the use of psychedelics as a treatment for the diagnosis of depression. **Methodology:** A literature review was conducted guided by the question: Is the use of psychedelics as a treatment for depressive disorders effective and safe? Subsequently, the relevant information was entered into a matrix and analyzed, differentiated by substance and the findings obtained. **Results:** we found a relative effectiveness reflected in the reduction of symptoms - measured in some cases with psychometric scales of depression and neuroimaging -, showing a potential for effectiveness and safety that merits future research with larger samples and greater rigor. **Discussion:** there are challenges in the Colombian context, where there is no legislation or preparation in place for these therapies, as well as the need to include psychotherapeutic processes, comprehensive care for this type of treatment and evidence-based ethical protocols.

Key words

Depression, psychedelics, hallucinogens, dissociative, antidepressants.

Introducción

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS, s.f.), “la depresión es un trastorno mental frecuente, que se caracteriza por la presencia de tristeza, pérdida de interés o placer, sentimientos de culpa o falta de autoestima, trastornos del sueño o del apetito, sensación de cansancio y falta de concentración” (Prr 1).

Por su parte, en el DSM 5 (Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales) de la Asociación Americana de Psicología (APA, 2013) se define que “los trastornos depresivos son el trastorno de desregulación del estado de ánimo, el depresivo mayor (incluido el episodio depresivo mayor), el trastorno depresivo persistente (distimia), trastorno disfórico premenstrual, trastorno depresivo inducido por sustancias/medicamentos, trastorno depresivo debido a otra condición médica, otro trastorno depresivo especificado y trastorno depresivo no especificado”(P. 155).

El CIE 10 (Clasificación internacional de enfermedades) describe que en los episodios depresivos leves, moderados o graves, hay presencia de decaimiento del ánimo, con reducción de la energía y disminución de su actividad; se deterioran la capacidad de disfrutar, el interés y la concentración, y es frecuente un cansancio importante, incluso después de la realización de esfuerzos mínimos (OMS, 2020); igualmente, refiere perturbaciones del sueño, disminución del apetito, pérdida de peso, afectación de la confianza y la autoestima, sentimientos de culpa e inutilidad, pérdida de interés y disminución de la libido, acompañados de un marcado retraso psicomotor.

El decaimiento del ánimo varía poco de un día al siguiente, es discordante con las circunstancias y puede acompañarse de los así llamados síntomas “somáticos”, tales como la pérdida del interés y de los sentimientos placenteros, el despertar matinal con varias horas de antelación a la hora habitual, el empeoramiento de la depresión por las mañanas, el marcado

retraso psicomotor, la agitación y la pérdida del apetito, de peso y de la libido. El episodio depresivo puede ser calificado como leve, moderado o grave, según la cantidad y gravedad de sus síntomas (OMS, 2020).

Según la OMS (2020) la depresión es una enfermedad frecuente alrededor de todo el mundo, y se calcula que afecta a más de 300 millones de personas; “aproximadamente el 50% de las personas que experimentan un episodio de depresión mayor tienen otro; el 70% de esos con dos tienen un tercero; y el 90% de aquellos con tres tienen un cuarto” (Depression Guideline Panel, citado por Vázquez, et al, 2000, p.562).

En Colombia, en 1997 se procesaron los datos de la primera encuesta nacional de salud mental y consumo de sustancias psicoactivas realizada en 1993; en esta participaron 25.135 personas, y se aplicó la escala Zung; los resultados mostraron que el 11,8% (n=2.965) de la población encuestada presentaba signos de depresión leve y el 4% (n=1.005,4) de depresión mayor (moderada o grave). El Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia (2017) refiere que de acuerdo con los registros del Sistema Integral de Información de la Protección Social (SISPRO), en el 2009 hubo un incremento de la atención por casos de depresión y se realizaron alrededor de 36.584 atenciones por depresión moderada, año en el que se presentó una cantidad mayor de personas con depresión en comparación con 1997. Para el 2014, el documento del análisis de situación de salud (ASIS) para la dimensión de convivencia social y salud mental, reportó a la depresión unipolar como la segunda mayor causa de años de vida perdidos (AVISAS) durante el 2010 con 106.656 años, cifra superior a la de enfermedades como caries (41.224), asma (17.658), esquizofrenia (14.719) y VIH (4.634) (Ministerio de salud y protección social, 2014); todo esto lleva a concebirlo como un problema de salud pública ya que según cifras recientes de la OMS, de los países suramericanos Colombia está en el séptimo lugar con un 4,7% de los ciudadanos sufriendo esta enfermedad (El Tiempo,

2017).

Este panorama ha llevado a considerar la cuestión de los tratamientos; el principal y más utilizado es el farmacológico que se compone por diferentes grupos de medicamentos como antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSN), antidepresivos tricíclicos y otros antidepresivos como el bupropión, mirtazapina, bloqueo NMDA, entre otros; también se encuentran otros tratamientos como las terapias de neuromodulación que se componen de la terapia electroconvulsiva, estimulación del nervio vago y la estimulación cerebral profunda, aplicadas especialmente en pacientes con depresión resistente al tratamiento (DRT); por último, se encuentran las medidas y tratamientos no farmacológicos como lo son el estilo de vida y dieta saludables y la psicoterapia (Álvarez-Mon et al., 2017).

Aunque los fármacos son la primera línea de acción contra la depresión y hay un número creciente de agentes antidepresivos disponibles para el tratamiento del trastorno, aproximadamente la mitad de los pacientes no responden al tratamiento y hasta dos tercios no logran la remisión después del tratamiento, además, se reportan efectos secundarios adversos no deseados; sugiriendo que esta alternativa terapéutica necesita ser reevaluada y se requiere encontrar un tratamiento más rápido y más eficaz en el logro de la remisión en pacientes con depresión resistente al tratamiento (Carhart-Harris, R. L., et al., 2018; Tamayo J, et al., 2011; Teixidó Fortó, A., 2018; Blackburn 2019, Duman, 2014 y Penn et al., 2012 citados por Dos Santos, et al., 2021).

Otro hecho a tener en cuenta es la inadecuada adherencia al tratamiento, llegando a ser del 50%, con causas relativas a “efectos adversos de los medicamentos, las múltiples tomas al día, el miedo a la dependencia o la falta de una explicación correcta del uso del fármaco, son las causas más frecuentes del incumplimiento”(Gótor, 2002, p. 1457), otros autores incluso

mencionan efectos adversos de índole adictivo, al detener el consumo de ISRS producen efectos parecidos a la abstinencia, llamado por los laboratorios como “síndrome de discontinuación” y, a largo plazo más efectos adversos que efectividad en un uso mayor a los 3-4 meses (Villa et al, 2003), entre ellos la disfunción eréctil que causa hasta 42% de deserción (Vercellino y Philippi, 2020). La segunda línea de acción para tratar la depresión es la psicoterapia que tiene efectos sobre los síntomas similares a los antidepresivos, no obstante “la eficacia de ésta en pacientes con DRT no ha sido fehacientemente demostrada y se requieren más estudios para recomendarla como primera línea de tratamiento” (Korman y Sarudiansky, 2011; Tamayo et al, 2011; Teruel, 2011). Por estas falencias de efectividad y seguridad, se hace necesaria la búsqueda de más alternativas para el tratamiento de una enfermedad tan grave como la depresión (Dos Santos, et al., 2021; Teixidó, 2018).

Los psicodélicos como tratamiento para la depresión emergen a partir de la dificultad para brindar remisión sintomatológica de la DRT, en otras palabras, como alternativa a los fármacos tradicionales que se basan en la perspectiva monoaminérgica y a otro tipo de intervención terapéutica como la terapia electroconvulsiva (Mora et al., 2017). El valor terapéutico de ciertos alucinógenos, específicamente ketamina y psilocibina, se encuentra en tratar síntomas persistentes como la ideación suicida y el estado de ánimo depresivo, a su vez que presentan efectos adversos leves o nulos posterior a su administración (Teixidó, 2018). Sin embargo los usos clandestinos y recreativos de los psicodélicos fueron asociados a desmanes sociales (locura, sectas y suicidios), movimientos contraculturales (hippismo) y delictivos (protestas contra la guerra de Vietnam), lo que acarrió como resultado la prohibición de estas sustancias en EE. UU. en 1966 y Canadá en 1967, conllevando al cese de las investigaciones terapéuticas que procedían en ese entonces (McLennan, 2005). En la actualidad los estudios para evaluar los psicodélicos se vieron favorecidos con la despenalización parcial en 1961 y definitiva en 1971 conocido como el renacimiento psicodélico, sin embargo, el estigma

alrededor de su uso abunda tanto en el escenario recreativo como en el terapéutico (Teixidó, 2018; Sessa, Tupper y Labate, Kotler, McGreal, citados por Bouso et al, 2018).

En el año 2002 el Dr. Charles S. Grob habló de la situación política sobre el MDMA desde el inicio de la War of Drugs (Grob C. S., 2002), y para el 2016 publicó un artículo sobre la terapia para trastornos psiquiátricos con MDMA y psilocibina bajo la luz de la psicofarmacología, donde no hubo eventos adversos graves relacionados con el fármaco, efectos neurocognitivos adversos o “aumentos clínicamente significativos de la presión arterial” (Grob C. S., 2016). En este orden de ideas se concibe la necesidad de profundizar en el uso terapéutico con psicodélicos, con la intención de explorar la eficacia que puedan tener estos en el tratamiento de la depresión, ya que, según la OMS, se concibe como la enfermedad más grave a nivel mundial llevando en los peores casos al suicidio (El Tiempo, 2017).

El uso de los psicodélicos como herramienta terapéutica para la depresión busca superar el reduccionismo biológico del tratamiento farmacológico tradicional, considerando no sólo el efecto bioquímico sino también la historia vital y los patrones conductuales de los pacientes, además del “set” (sujeto), esto es, personalidad, preparación antes de la experiencia, condición emocional y expectativas sobre la experiencia; el “setting”(ambiente), teniendo en cuenta el equipo interdisciplinar y la percepción social con estos, atmósfera emotivo-espacial y la ropa del paciente, y la “matrix” (estructura), entendida como las condiciones familiares institucionales de las que “sale” y a las que “regresa”, una especie de soporte social en la que se gesta la terapia, resultan fundamentales para poner de relieve el significado del tratamiento (Arroyo, 2011; Ballesteros, 2018).

Teniendo en cuenta estos antecedentes, el objetivo de esta revisión va enfocado a explorar la efectividad y seguridad de los psicodélicos como tratamiento para la depresión como nueva alternativa, además de discutir los retos a los que se enfrenta el estudio, aplicación

e implementación en el ámbito colombiano. Tanto investigadores como pacientes perciben la necesidad de develar resultados para avanzar en una perspectiva de tratamiento que posee antecedentes valiosos en cuanto a su eficacia; a esto se suma la actual ventaja tecnológica en investigación neurocientífica con la invención de distintas posibilidades para percibir la actividad cerebral o técnicas de neuroimagen, lo que permite observar los efectos de las sustancias psicodélicas en los pacientes (Arroyo, 2011; Timmermann, 2014).

Metodología

Para el desarrollo de este artículo de revisión se partió de la pregunta ¿Es efectivo y seguro el uso de psicodélicos como tratamiento de la depresión? Para la búsqueda se utilizó la herramienta de descriptores en ciencias de la salud (DECS); para obtener mejores resultados en la búsqueda, se optó por reemplazar el término “psicodélico” por su sinónimo “alucinógeno”. Por otro lado, se tuvo en cuenta la categoría principal de “depresión”. Adicional, se tuvieron en cuenta los operadores booleanos AND, OR, NOT para especificar la búsqueda, por ejemplo: “Alucinógenos” OR “psicodélicos” AND “Depression”; “Ketamina”, “psilocibina”, “MDMA”, “ayahuasca” AND “depresión”; NOT “cannabis”.

Una vez definidos estos ítems se limitó la búsqueda de artículos a máximo 10 años de antigüedad, recopilando información en español, inglés y portugués de países disponibles, se tuvieron en cuenta cuatro psicodélicos que son la psilocibina, Ketamina, MDMA y la ayahuasca; se incluyeron que cumplieran con los criterios ya mencionados. Para la recolección de la información se usaron los recursos electrónicos de las áreas de psicología y ciencias de la salud (incluyendo Dialnet, Scopus, elsevier, entre otras).

Se excluyeron artículos relacionados con el uso recreativo o de cualquier otra índole que no fuese exclusivamente para dar un uso al tratamiento de depresión clínica, no se tomaron en cuenta artículos que no estuvieran indexados, no fueran elaborados por profesionales de la

salud (médicos, psicólogos, químicos farmacéuticos, toxicólogos, etc) o, no hicieran parte de revistas, facultades y plataformas de publicación de medicina y/o salud. Se incluyeron los artículos que trataran específicamente los temas de terapia asistida con psicodélicos (Psilocibina, ketamina, MDMA, psilocibina) y se discutiera tanto sobre el margen de seguridad terapéutica como la eficacia final a corto, mediano y largo plazo.

Toda la información fue recolectada y plasmada dentro de una matriz teniendo en cuenta: título, autor/ autores, fecha de publicación, base de datos, metodología utilizada en la elaboración del artículo y recolección de la información, resultados, eficacia, seguridad y como se abordó la terapia; para su posterior análisis por medio de una matriz con las variables de: nombre, autor, fecha, metodología, objetivo, problema, neurobiología, psicofarmacología para presentar las bases, así como las variables centrales de esta revisión: la eficacia, seguridad, definida como un alto margen entre la dosis media y la dosis tóxica. (Hofmann, citado por Tartakowsky, 2014). Finalmente, un apartado de conclusiones halladas en los artículos con referencia a la terapia asistida con psicodélicos para el trastorno depresivo. La información de la matriz se organizó teniendo en cuenta las sustancias relacionadas, se identificaron los tipos de estudio, dosis, efectos favorables(efectividad) y desfavorables(seguridad), con base en lo anterior se organizaron los resultados en 5 categorías; neurobiología de la depresión, Ayahuasca, Ketamina, MDMA y psilocibina.

Resultados

Neurobiología de la depresión

La depresión es un trastorno del estado de ánimo que afecta a una porción significativa de la población, su manifestación se encuentra estrechamente relacionada con cambios anatómicos y funcionales en el sistema nervioso central; disminución de la materia gris a nivel de la corteza cerebral, en algunos estudios de resonancia magnética(RM) realizados a pacientes

con depresión se halla alteración (en comparación con grupo de control) estructural/funcional en áreas y circuitos involucrados en el procesamiento emocional, como la corteza cingulada anterior, específicamente en la zona infra límbica CG24, así mismo como en corteza prefrontal orbital e hipocampo; adicional, otros estudios indican una disfunción en áreas de la corteza y sistema límbico, a través de tomografía por emisión de positrones (PET) se corrobora hipo metabolismo en el área cortical prefrontal relacionado con las funciones ejecutivas, área dorsolateral (vinculada con la planeación y toma de decisiones), área medial y orbitofrontal (ligadas a la regulación de la experiencia emocional), adicional, se observa un hipermetabolismo en el área subgenual CG25(conectada con la experimentación de tristeza) y en la amígdala(conexa con la regulación emocional); mientras tanto, la literatura da cuenta de un decremento en la actividad de la corteza cingulada anterior y el área subgenual en sujetos depresivos posterior de un proceso de intervención(tratamiento farmacológico, psicoterapia, estimulación cerebral profunda y estimulación magnética transcraneal).

Actualmente se le da relevancia a la hipótesis monoaminérgica, la cual explica que el desarrollo de este trastorno del estado del ánimo se debe a una menor disponibilidad de monoaminas en el cerebro, lo que tiene concordancia con los efectos antidepresivos de algunos psicodélicos puesto los mecanismos de acción de tales están relacionados con cambios en el sistema serotoninérgico (Fontes, 2017; Hernández et al., 2016; Savalia et al., 2020; Sequeira y Fornaguera., 2009; Villa y González., 2012).

Psilocibina

Descubierta por la ciencia moderna en 1950, es una prodroga de la psilocina, siendo agonista de los receptores serotoninérgicos 2A (5-HT_{2A}); en la actualidad toma relevancia ya que tiene posibles efectos antidepresivos con un mecanismo distinto a los ISRS, además, en estudios actuales ha demostrado potencial en la reducción de síntomas depresivos con una o

dos tomas (Carhart-Harris et al., 2012, 2016). Autores recientes explican, por medio del uso de neuroimagen con “radiotracers”, que el efecto de esta sustancia es capaz de inducir cambios sustanciales en la cognición, percepción y el estado de ánimo por medio de su actuación en los receptores de la serotonina (De Jesús Ramos, et. al., 2019; Halberstadt, 2015; López-Giménez y González-Maeso, 2018; Marek, 2018; Nichols, 2004, 2016, citados por Dos Santos, 2021; Teixidó, 2018).

En estudios llevados a cabo con resonancia magnética funcional (fMRI) en sus modalidades de etiquetado de giro arterial (ASL) y nivel de dependencia de oxígeno en sangre (BOLD), se les dio dos tomas a 15 personas(5 mujeres), en la primera se les dio placebo (10 mL) y a los 6 minutos, principio activo de psilocibina (2 mg y 10 mL de solución salina), la psilocibina demuestra efectividad a través del efecto neurológico que ocasiona, directamente vinculado con el cambio interactivo del tálamo, la corteza cingulada anterior y posterior (ACC y PCC), áreas de la corteza cerebral vinculadas con la red neuronal por defecto (DMN), reduciendo la segregación funcional (Carhart-Harriss citado por Timmermann, 2014; dos Santos y Hallak, dos Santos et al., Nichols, Nutt et al., 2020 citado por dos Santos, 2021). En términos psicológicos, causa una disolución del ego, traducible en una mejoría del estado de ánimo (percepción más optimista de sí mismo, de los otros y de la vida) y reducción de la ideación suicida, reducción de la rumiación, menor atención a los síntomas depresivos y las implicaciones derivadas de tales (Goldberg, et al, 2020; Johnson & Griffiths, 2017; Teixidó, 2018).

En el libro “psicodélicos: fenomenología y química cerebral” de Nichols (2020) se describe un estudio llevado a cabo con fMRI BOLD enfocándose en la amígdala, a los sujetos (n=25) se les dio psilocibina (0.16 mg/Kg) mientras se les aplicaba un test modificado sobre la reactividad de la amígdala (discriminación de imágenes emotivas) intercalándolo con imágenes

neutrales como base; los resultados mostraron que efectivamente la psilocibina redujo la activación de la amígdala derecha a expresiones negativas, por esto, se concluye que puede ser una herramienta a estudiar frente la reducción de la hiperreactividad de los pacientes con depresión mayor, efecto que ha sido constatado por otros autores (de Jesús Ramos, et. al., 2019; Kraehenman et al, citada por Nichols, 2020).

En una revisión sistemática de artículos publicados entre 2017-2020 sobre el uso de microdosis de psicodélicos en depresión, se recopilan las respuestas de más de 3000 sujetos, varios autores mencionan las propiedades antidepressivas de la psilocibina autoadministrada en sucesivos días; por ejemplo, en una entrevista online semiestructurada (n=21, todos hombres) realizado por Johnstad (2018) halló reducción en síntomas depresivos, además de mejoras en la energía, estado de ánimo y cognición, dentro de los efectos colaterales, es decir, puntos en contra de la seguridad, se encontró: empeoramiento de los síntomas/condiciones, insomnio y sobreestimulación.

En el estudio observacional prospectivo de Polito & Stevenson (2019), realizado en un plazo de 6 semanas (n=93), más de la mitad de los sujetos (63) redujo depresión y estrés a largo plazo, como efecto secundario se presentó el “neuroticismo”, indicando que los participantes tendían a una experiencia de emociones negativas amplificadas, el cual se explica porque también pasa con las emociones positivas; en otro estudio, una encuesta online (N=2347) realizada por Cameron et al (2020) se reportó una reducción de síntomas depresivos en el 71.8% de los usuarios recientes y no activos actualmente (n=383), de los cuales el 26.18% (83) consumían psilocibina, sin embargo, también dentro de los efectos adversos se encuentra empeoramiento de los síntomas depresivos (4,75%), síntomas ansiosos (13.1%), afectación en la memoria (14.6%), concentración/atención (14.7%), habilidades sociales (11.1%). inconformidad física (31.25%)(Ona & Bouso, 2020). En estos estudios se observa una

efectividad reportada por los sujetos acerca de sus síntomas depresivos post toma de psilocibina, pese esto, son resultados que carecen de validez interna por la baja rigurosidad metodológica con respecto a dosis, tiempos y pruebas.

Finalmente, estudios enfocados en la psicoterapia con psilocibina. como un estudio piloto, a los pacientes con depresión unipolar moderada/severa se les dio psilocibina en dos ocasiones (10 mg y 25 mg, con 7 días de diferencia), sin grupo de control y con asistencia psicológica antes, durante y después de las sesiones; estos presentaron una efectiva reducción de los síntomas con respecto a la tasa base, medidos con el Quick Inventory of Depressive Symptoms (QIDS). Los efectos colaterales fueron: ansiedad, náusea, dolor de cabeza y confusión, todos transitorios y controlables en un espacio adecuado. (Carhart-Harris, 2016). Otro, de metodología doble ciego, con control de placebo, randomizado (psilocibina=0,3/mg/kg o niacina) llevado a cabo con pacientes terminales de cáncer con síntomas depresivos (n=29), el test de Beck Depression Inventory (BDI) dio una eficacia “inmediata, sustancial y sostenida” durante 6 meses después de la aplicación de psilocibina en aproximadamente el 60-80% de pacientes, además de tener un perfil fisiológico y psicológico seguro en pruebas humanas y en laboratorio, con los efectos secundario más comunes de migraña y náusea (Ross et al, 2016, Johnson et al., 2014 citado por Ross et al. 2016).

Ketamina

La Ketamina es un derivado del ácido hidérgico, especialmente una acil-ciclo-hexidina, relacionada con la fenciclidina y la ciclohexamina(cloro 2 metilamino 2 ciclohexano) (Navarrete-Zuazo VM 2014), fue desarrollado como un anestésico. La ketamina da cuenta de su eficacia por medio de su actuación modificadora de la actividad glutamatérgica (acción antagonista en los receptores N-Metil-D-Aspartato) (Mora, et al., 2017; Pérez, 2020) y teniendo en cuenta que estudios recientes han demostrado que el sistema glutamatérgico,

particularmente, el receptor N-metil-d-aspartato (NMDA) está involucrado en la eficacia de los tratamientos antidepresivos (Artigas F. 2011), se han realizado numerosos ensayos clínicos encontrando una rápida y efectiva mejoría en los pacientes, reduciendo los pensamientos suicidas y mejorando el estado de ánimo del tratado, con efectos adversos mínimos y de corta duración que tienden a desaparecer al poco tiempo de la administración de la sustancia, entre los principales se hayan los síntomas disociativos, cambios hemodinámicos, fatiga y náuseas (McInnes, et al.,2017; Mora, et al., 2017; Murrough, et al 2013; Pérez, 2020).

Un estudio sobre la ketamina transmucosa como antidepresivo de acción rápida realizado por Nguyen L. et al (2015) que se realizó con 17 pacientes los cuales cumplían criterios de inclusión del trastorno depresivo mayor resistente al tratamiento, se evaluaron los datos demográficos de cada uno, la eficacia (reposición del fármaco, notas del médico), los efectos secundarios y la medicación concurrente; se encontró un beneficio de la ketamina transmucosa a dosis bajas en el 76% de los sujetos (edad media de 48 años, 88% mujeres), con una duración de la dosis de 7 a 14 días. También un estudio que habla sobre la rapidez y eficacia antidepresiva de la ketamina en la depresión mayor resistente al tratamiento, se realizó un ensayo controlado aleatorio en dos centros de salud, donde los pacientes con depresión mayor resistente al tratamiento que experimentaron un episodio depresivo mayor fueron asignados aleatoriamente en condiciones de doble ciego para recibir una única infusión intravenosa de ketamina o midazolam en una proporción de 2:1 (N=73); luego de 24 horas, fueron evaluados con la Escala de Calificación de la Depresión de Montgomery-Åsberg (MADRS), encontrando que el grupo de ketamina tuvo una mayor mejora en la puntuación de la MADRS que el grupo de midazolam (Murrough et al. 2013).

Otro estudio que igualmente habla de la eficacia y rapidez de la ketamina pero en la depresión bipolar resistente al tratamiento, en el que dieciocho pacientes con depresión bipolar

DSM-IV (resistente al tratamiento) recibieron una infusión intravenosa de clorhidrato de ketamina (0,5 mg/kg) o de placebo en dos días de prueba con dos semanas de diferencia, se utilizó la Escala de Calificación de la Depresión de Montgomery-Asberg para calificar a los sujetos en diferentes momentos, encontrando que a los 40 minutos, los síntomas depresivos mejoraron significativamente en los sujetos que recibieron ketamina en comparación con el placebo y esta mejora siguió siendo significativa hasta el tercer día (Diazgranados N, et al. 2010).

Además de esto Aan Het Rot. et al (2010) realizaron un estudio donde se revisaba la seguridad y eficacia de la ketamina intravenosa en dosis repetidas para la depresión resistente al tratamiento en donde 10 pacientes el primer día del estudio, recibieron una infusión intravenosa de 40 minutos de ketamina (0,5 mg/kg) en un entorno de hospitalización con monitorización continua de los signos vitales. Se registraron repetidamente los efectos psicotomiméticos y los acontecimientos adversos. La medida de eficacia primaria fue el cambio en la puntuación de la MADRS con respecto al valor inicial. Si los pacientes mostraban una reducción del 50% en las puntuaciones de la MADRS el día 2, recibían cinco infusiones adicionales de forma ambulatoria. Las visitas de seguimiento se realizaron dos veces por semana durante 4 semanas o hasta la recaída concluyendo que la viabilidad de las dosis repetidas de ketamina para el tratamiento agudo de la depresión persistente al tratamiento mostrando en vista de que los efectos secundarios durante y después de cada infusión de ketamina fueron generalmente leves, provocando mínimos síntomas psicóticos positivos y experimentaron síntomas disociativos significativos pero transitorios con una reducción media de las puntuaciones de la MADRS después de la sexta infusión del 85%.

Otra revisión retrospectiva de las historias clínicas de 31 pacientes hospitalizados que recibían ketamina para la depresión de forma clínica, fueron medidos con la Escala de

Impresión Clínica Global, que se utilizó para calificar la mejoría terapéutica, la mejoría global y los efectos secundarios de la ketamina de los sujetos durante 21 días, también se analizó el tiempo hasta el inicio del efecto terapéutico; se encontró que la ketamina fue significativamente efectiva terapéuticamente durante la primera semana después de la dosificación de ketamina ($p < 0,05$), con el 93% de los pacientes mostrando resultados positivos para los días 0-3 y el 80% para los días 4-7 después de la dosificación de ketamina. Los pacientes experimentaron una mejora global durante los 4 periodos de tiempo estudiados tras la administración de ketamina ($p < 0,05$). Un número significativamente mayor de pacientes no tuvo efectos secundarios o tuvo efectos secundarios que no perjudican significativamente el funcionamiento en cada uno de los 4 períodos de tiempo evaluados después de la dosificación de ketamina ($p < 0,05$); lo que sugiere que la ketamina puede ser un tratamiento seguro, eficaz y rápido para la depresión clínica en pacientes que reciben cuidados paliativos (Iglewicz, et al 2015).

Finalmente un estudio de psicoterapia asistida con ketamina (PAK), donde datos de 235 pacientes de tres consultas privadas de psiquiatría general que durante el tratamiento PAK recibieron ketamina intranasal (IN), sublingual (SL) o ambas durante su curso de tratamiento; la ketamina SL se administró en forma de comprimido de disolución rápida durante la sesión inicial en la consulta para determinar la sensibilidad y la dosis para el individuo. Se desarrollaron tres formularios para la recogida de datos por parte del Proyecto de Datos sobre la Ketamina de la Fundación de Investigación sobre la Ketamina, además de usar diferentes pruebas psicométricas que se utilizaron para evaluar las sesiones de PAK; encontrando que son un método eficaz para disminuir la depresión y la ansiedad en un entorno de práctica privada, especialmente para los pacientes de edad avanzada y los que tienen una carga sintomática grave; los efectos secundarios más comunes observados en la población son las náuseas, los vómitos y la agitación, que se producen sólo en un pequeño porcentaje de los pacientes, los cuales rara vez conducen a la interrupción del tratamiento, lo que sugiere una eficacia de PAK

para una amplia variedad de diagnósticos psiquiátricos, disminuyendo significativamente la depresión y aumentando el bienestar (Dore et al, 2019).

Ayahuasca

La ayahuasca o yagé es una preparación botánica realizada por la combinación de la liana *Banisteriopsis caapi*, que permite la acción en el organismo de la dimetiltriptamina (DMT); el DMT al tener una estructura farmacológica parecida a la serotonina y la psilocibina, genera efectos alucinógenos y a su vez cambios en el estado de ánimo por actuar en los mismos receptores que la serotonina (Hamill, et al., 2019; Spinella, 2001).

Diferentes estudios han buscado dar cuenta de la eficacia que tiene el uso de ayahuasca como tratamiento para la depresión mayor; en general, los hallazgos resultantes de dichas investigaciones refieren un efecto prometedor en cuanto a la eficacia terapéutica a corto plazo de la ayahuasca, encontrando que según las escalas evaluativas de depresión aplicadas posterior al uso del tratamiento, una sola dosis de la sustancia en cuestión es capaz de reducir algunos síntomas depresivos, principalmente, modificar el estado de ánimo del paciente, favoreciendo un estado eutímico en el tratado (Osório et al., 2015; Sanches et al., 2016; Palhano-Fontes et al., 2019).

Osório et al. (2015) investigaron sobre el potencial terapéutico de la ayahuasca en un ensayo abierto, con administración de dosis única de ayahuasca, el grupo de estudio estuvo formado por seis sujetos (cuatro mujeres y dos hombres, con una edad media de 44.16, desviación estándar (DE) 13.55 años); dos con episodio leve, tres con episodio moderado y uno con episodio severo.

Dos semanas antes de la administración de la sustancia los voluntarios fueron internados en una unidad psiquiátrica, con el propósito de evitar la influencia de medicamentos

psiquiátricos o drogas recreativas. La dosis de ayahuasca para cada sujeto fue de aproximadamente entre 120 y 200 ml (0.8 mg/ml DMT, 0.21 mg/ml harmina). Para evaluar los síntomas depresivos y maníacos se aplicó la escala Hamilton Rating Scale for Depression (HAM-D), MADRS y Young Mania Rating Scale (YMSR); las escalas fueron utilizadas 10 minutos antes de la administración, 40, 80, 140 y 180 minutos después. Así mismo, los voluntarios estuvieron en observación durante 24 horas después de ingerir la dosis y en un lapso de 21 días se continuó valorando los síntomas depresivos a través de las escalas ya mencionadas. Los resultados de las pruebas permitieron vislumbrar que la administración de la sustancia genera disminución de síntomas vinculados con la tristeza, negativismo, ideación suicida y dificultad atencional, en un rango de tiempo comprendido entre 40 minutos y 21 días después de la administración de ayahuasca, sin generar efectos maníacos. El estudio concluyó que la ayahuasca tiene un efecto antidepresivo agudo y significativo. La sustancia fue tolerada por todos los participantes, no hubo efectos adversos distintos al vómito (presentado en el 50% de los voluntarios) (Osório et al., 2015).

Sanches et al., (2016) realizaron un trabajo similar al anterior, con intención de evaluar el potencial antidepresivo de la ayahuasca en una muestra más amplia. El estudio estuvo conformado por 17 personas (14 mujeres, 3 hombres, con edad media de 42.71 y DE 12.11) diagnosticadas con depresión mayor (trece con actual episodio depresivo moderado, tres con episodio leve y uno con episodio moderado).

Se administró una única dosis, cada paciente ingirió aproximadamente entre 120 y 200 ml de ayahuasca, lo que equivale a 96-160 mg de DMT y 25-42 mg de harmina. Para valorar la sintomatología depresiva y sus cambios después de la administración de la sustancia, se aplicó las escalas depresivas HAM-D, MADRS, y la escala de ansiedad/depresión Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS); para estimar los síntomas disociativos y maníacos se usaron

los instrumentos Clinician Administered Dissociative State Scale(CADSS) e YMSR. La aplicación de las escalas se realizó 10 minutos antes de que el paciente recibiera la sustancia y en cuatro momentos entre los 40 y 180 minutos después de la dosis. Adicionalmente, se realizó un seguimiento respecto a la sintomatología depresiva durante 21 días después del consumo de la sustancia; del mismo modo, se indagó sobre los cambios de la perfusión sanguínea mediante SPECT, el paraclínico se aplicó antes de la ingesta del psicoactivo y 8 horas después de la misma (Sanches et al., 2016).

Dentro de los hallazgos de este estudio se encuentran cambios significativos asociados al tratamiento, reducción sintomatológica referida al estado depresivo, tristeza, ansiedad, sentimientos de culpa, ideación suicida y dificultad en la concentración en los 80 y 180 minutos posterior al consumo de la sustancia. De igual modo, persistencia de estos cambios favorables durante los 21 días de seguimiento. La escala CADSS encontró un aumento de síntomas disociativos en los 40 y 80 minutos después del tratamiento. La YMRS no identificó síntomas maníacos en ninguno de los momentos evaluados. El SPECT encontró perfusión sanguínea en zonas cerebrales relacionadas con la regulación emocional, núcleo accumbens, ínsula y área subgenual. Por otro lado, el único efecto adverso que se presentó en el estudio fue el vómito, reportado en 47% de los participantes (Sanches et al., 2016).

Palhano-Fontes et al. (2019) indagaron sobre los efectos antidepressivos rápidos de administración única de ayahuasca (1ml/kg, 0.36mg/kg N, N-DMT) en comparación a sustancia placebo (1ml/kg de líquido con sabor y color similar a la ayahuasca con capacidad de causar malestar gastrointestinal), por medio de un ensayo clínico, aleatorizado y a doble ciego. La muestra de dicho estudio consistió en 29 sujetos (9 mujeres y 21 hombres, en un rango de edad entre 28-56 años) que cumplían criterios diagnósticos de depresión mayor unipolar en el DSM IV. En un ambiente controlado, 14 de los sujetos tomaron ayahuasca y 15

la sustancia placebo. Para evaluar los síntomas depresivos se usaron las escalas MADRS (un día antes de la dosificación y los días 1, 2 y 7 después de tal) y HAM-D (un día antes de la dosis y el día 7 después). Mientras tanto, los efectos agudos de la sustancia fueron medidos a través de los instrumentos YMRS, CADSS, BPRS, 10 minutos antes de la ingesta, 1:40h, 2:40h, 4:00 horas después y por medio de Hallucinogenic Rating Scale (HRS) y Mystical Experience Questionnaire (MEQ) cuando cesaron los efectos psicodélicos.

Como resultado de dicho trabajo se evidenció que la ayahuasca producía un efecto antidepresivo rápido en comparación con el placebo, los hallazgos de los instrumentos de medición develaron que la gravedad sintomatológica se redujo significativamente en los pacientes que ingirieron ayahuasca, mientras que en los sujetos que tomaron placebo no se presentó un cambio relevante. Respecto a los efectos adversos, se reportó náuseas en la mayoría de los participantes y 57% experimentó vómito (Palhano-Fontes et al., 2019).

En un ensayo aleatorizado, a doble ciego, con uso de placebo, conformado por 24 pacientes (entre los 18-60 años, diagnosticados con depresión unipolar según el DSM IV), se buscó establecer los cambios en la actividad cerebral vinculada con el procesamiento emocional después de la ingesta de una única dosis de ayahuasca. En condiciones controladas, parte del grupo consumió ayahuasca (1ml/1kg N, N-DMT), mientras que el resto consumió una sustancia placebo (1ml/ml sustancia con color y sabor similar a la ayahuasca, así como con propiedades que inducían malestar gastrointestinal). Se evaluó la sintomatología depresiva a través de la escala MADRS (un día antes de la ingesta, 1, 2 y 7 días después de tal), se utilizó fMRI en dos momentos, pre y pos tratamiento (su aplicación consistió en tres tareas de procesamiento emocional, los sujetos tenían que realizar valoración de imágenes con connotación positiva, negativa y neutra mientras estaban en el resonador) (Palhano-Fontes et al., 2019). Coherente con los hallazgos de SPEC que describió Sanches et al. (2016)

(hiperperfusión sanguínea en el área subgenual), en este estudio se halló un incremento en la actividad subgenual izquierda, actividad que fue positivamente correlacionada con la reducción de síntomas depresivos en el instrumento MADRS.

Se observa una relación significativa entre los cambios en la actividad cerebral y la escala de depresión en el grupo que tomó ayahuasca. Los resultados de este estudio indican que la ayahuasca causa un cambio subagudo en la actividad de áreas del cerebro que están involucradas con el procesamiento emocional, específicamente, en el área subgenual (Fontes, 2017).

En cuanto a los efectos a largo plazo, Santos et al. (2018) realizaron un seguimiento cualitativo a pacientes que anterior a 5 años habían participado en un ensayo clínico con ayahuasca. En dicha investigación se llevó a cabo un seguimiento a 8 pacientes de los 17 pacientes que participaron en el estudio de Sanches et al. (2016), se practicaron entrevistas telefónicas con propósito de indagar respecto a la experiencia con ayahuasca. El estudio concluyó que la remisión sintomatológica depresiva tuvo una duración de pocas semanas, los pacientes mantuvieron la sintomatología depresiva (ninguno abandonó tratamiento farmacológico), sin embargo, a pesar del tiempo transcurrido desde el tratamiento, los participantes le otorgaban un gran valor subjetivo a la experiencia con la sustancia y reconocían que tuvo cierto impacto en su calidad de vida.

En cuanto a los efectos a largo plazo, Santos et al. (2018) realizaron un seguimiento cualitativo a pacientes que anterior a 5 años habían participado en un ensayo clínico con ayahuasca. En dicha investigación se llevó a cabo un seguimiento a 8 pacientes de los 17 pacientes que participaron en el estudio de Sanches, se practicaron entrevistas telefónicas con propósito de indagar respecto a la experiencia con ayahuasca. El estudio concluyó que la remisión sintomatológica depresiva tuvo una duración de pocas semanas, los pacientes

mantuvieron la sintomatología depresiva (ninguno abandonó tratamiento farmacológico), sin embargo, a pesar del tiempo transcurrido desde el tratamiento, los participantes le otorgaban un gran valor subjetivo a la experiencia con la sustancia y reconocían que tuvo cierto impacto en su calidad de vida (Santos et al., 2018).

MDMA

El MDMA “es un derivado anfetamínico perteneciente al grupo de las denominadas “drogas de síntesis” o “drogas de diseño”, ejerce mayor actividad sobre el sistema nervioso central (SNC)” (Izco, 2011, p. 15). Esta sustancia afecta las funciones del Sistema Nervioso (SN) central y periférico, principalmente el sistema monoaminérgico e interactúa con los transportadores de monoaminas, produciendo liberación de 5-HT, DA y noradrenalina (NA); la liberación de 5-HT inducida por MDMA ocurre en numerosas regiones cerebrales como el estriado, núcleo accumbens, hipocampo y corteza, los efectos producidos por la liberación de 5-HT a causa de la administración de MDMA se pueden bloquear utilizando inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (Roger, 2012).

Estudios realizados en humanos sobre los efectos de la MDMA utilizando dos dosis administradas en un intervalo de 24 horas encontraron que produce un estado afectivo que se caracteriza por una mejora del estado de ánimo y la empatía, mayor sensibilidad emocional que facilita la comunicación y la exploración de las relaciones, sensación de bienestar y energía, sentimientos de cercanía con otros, sociabilidad y confianza; disminución de la agresión, euforia, incremento de la actividad psicomotora, mayor conciencia sensorial, alteración del pensamiento, alteración en la percepción del tiempo, el espacio, los colores y el tacto, sin llegar a producir alucinaciones; igualmente produce una disminución en la sensación de fatiga y sueño (Izco, 2011; Roger, 2012).

Un estudio doble ciego sobre los efectos del MDMA realizado en 14 adultos sanos, con edades entre los 18 a 35 años que recibieron dos dosis de MDMA de 0,75 y 1,5 mg/kg respectivamente y una dosis de placebo; se encontró que el MDMA aumentó la calificación autoinformada de niveles de euforia, sentimientos de sociabilidad, amistad, alegría y perspicacia, los efectos se alcanzaron luego de transcurridos de 60 a 120 minutos desde la ingesta de la cápsula, se encontró además una alta correlación entre la dosis de MDMA y la actividad cardiovascular, a mayor dosis mayor respuesta cardiovascular (Kirkpatrick et al, 2014).

En un estudio doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo realizado para analizar el efecto del MDMA sobre las respuestas subjetivas a recuerdos autobiográficos, se realizaron dos resonancias magnéticas funcionales a los participantes, la primera después de la administración del MDMA y la segunda después del placebo. La muestra constó de 19 adultos sanos que proporcionaron recuerdos personales emocionalmente destacables, tanto alegres o positivos como negativos o tristes, posteriormente se administraron 100mg de MDMA y se procedió a hacer la asociación con los recuerdos; se encontró que la MDMA generó que los recuerdos positivos fueran significativamente más positivos, generó el aumento de la actividad cerebral en la corteza somatosensorial primaria, el giro temporal medio izquierdo y el lóbulo parietal inferior izquierdo; los recuerdos negativos también fueron considerados menos negativos y se redujo la actividad cerebral asociada a estos recuerdos (Carhart-Harris, et. al., 2014).

Conclusiones y Discusión

Después de realizar esta revisión se encuentra que, cada sustancia tiene su eficacia y seguridad particular: la psilocibina demostró una efectividad valorada cualitativamente en las encuestas autoadministradas y los test psicométricos, además, gracias al análisis de

neuroimagen se pueden conocer dianas terapéuticas (receptores buscados para generar efectos positivos) que especifiquen la efectividad en términos orgánicos; sin embargo, pese a tenerse resultados en encuestas con amplia población no se puede conocer qué efectos están asociados a la mejoría o empeoramiento de los síntomas ya que se desconoce el “setting”, “set” y “matrix” de los participantes; en casos con controles más rigurosos las experiencias religiosas fueron descritas como factores importantes de mejora cualitativa y cuantitativa. Por otra parte, demuestra seguridad, fisiológicamente presenta una leve alteración de la presión arterial con síntomas secundarios mayormente de tipo psicológico, es decir, es necesario indagar profundamente antecedentes psiquiátricos (psicosis especialmente) para evitar casos de iatrogenia y con esto se reitera la importancia de un acompañamiento psicoterapéutico.

La ketamina demostró una rápida y efectiva reducción de la sintomatología depresiva en diferentes estudios en los que se usaron tests psicológicos, cabe aclarar que los efectos de la ketamina son de rápida acción pero de corta duración en la sintomatología depresiva; en cuanto a la seguridad es una sustancia que se puede combinar con antidepresivos en caso de estar en tratamiento farmacológico y sus síntomas adversos son las sensaciones disociativas, que en combinación con una adecuada terapia pueden ser manejados, y fisiológicamente causa leves cambios hemodinámicos, fatiga y náuseas.

Los hallazgos respecto a la Ayahuasca develan que una sola administración de la sustancia posee un efecto antidepresivo a corto plazo, puesto según los instrumentos evaluativos de depresión utilizados; la persistencia de la reducción sintomatológica fue de 21 días (periodo máximo de los seguimientos). También se informaron cambios neuroestructurales y funcionales ligados a mejoría, sin embargo, parece que estos efectos no se mantienen con los años. Los únicos efectos no deseados registrados fueron malestar gastrointestinal y vómito. En síntesis, la ayahuasca demuestra una efectividad parcial porque

sus efectos se limitan a corto plazo y seguridad total debido a que no tiene efectos secundarios relevantes. Estos resultados sugieren que la ayahuasca puede servir para controlar episodios de crisis o críticos de la enfermedad. Se recomienda que en futuras investigaciones se tenga en cuenta ensayos con más de una administración de la sustancia, así mismo, incluir un proceso psicoterapéutico de acompañamiento que busque favorecer la remisión sintomatológica por un periodo más prolongado.

El MDMA mostró ser útil para la re significación de los recuerdos y exploración de las emociones en distintos estudios realizados, esta acción se refuerza gracias al acompañamiento psicoterapéutico; además se considera segura ya que la dosis utilizada es considerablemente menor a la dosis letal y los inhibidores selectivos de la receptación de serotonina ayudan a bloquear los efectos; a nivel fisiológico provoca alteración de la presión y el ritmo cardiaco haciéndola una sustancia riesgosa para personas propensas a padecimientos de este tipo, es por esto que se hace importante realizar el análisis adecuado antes de tomar la decisión de utilizar esta sustancia.

La investigación permitió también identificar que en el desarrollo de la investigación hallamos que factores como la neuroplasticidad, la flexibilidad cognitiva, cambios en la personalidad (DMN) y la psicoterapia son variables importantes en la efectividad para el caso de la psilocibina, ayahuasca y mdma; referente a la ketamina no se especifica nada sobre esto (Barrett y Griffiths, 2020; Bouso et al., 2018; Carhart-Harris, 2018; Dos Santos, et al. 2021; González y González, 2019; Hibicke et al., 2020; Kuypers et al., 2016; Nichols, 2020; Sabucedo, 2017; Ona y Bouso, 2020; Ross et al., 2016; Savalia, et al., 2020; Teixidó, 2018; Timmermann, 2014, Walsh y Thiessen, 2018, citados por Davis et al., 2020)

Teniendo en cuenta esto, es preciso indagar ¿Qué tan necesaria es la psicoterapia en este tipo de tratamientos asistidos con psicodélicos? ¿Cómo se podrían articular los staff

multidisciplinarios para reducir los riesgos y aumentar los beneficios? Respuestas que solo darán estudios basados en la evidencia pero que actualmente son necesidades que son reconocidas por varios autores (Avila& Poch, 1998, Consejo General de la Psicología de España, 2012, citado por Tartakowsky, 2014; Gómez-Jarabo, 2019; Teruel,2011).

A nivel legal, actualmente los psicoactivos tales como DMT, psilocibina, Ketamina y MDMA, son penalizados en su uso recreativo a nivel mundial por la Comisión de Estupefacientes del Consejo Económico y Social y a la Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes (JIFE). Colombia, al adherirse a esta junta, promueve también su prohibición; recientemente según la resolución 315 del 2 de marzo del 2020, estas sustancias son sometidas a fiscalización en el país en cualquier escenario, exceptuando a la ketamina, que recientemente fue aprobada por la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA, 2020).

Por su parte, la psilocibina fue aprobada en Oregon (EEUU) por medio de la moción 109: cultivo, administración y venta de hongos con psilocibina en instalaciones autorizadas destinadas para el tratamiento psicoterapéutico de forma legal, este plan tendrá dos años de supervisión; sumado a esto, la sustancia cuenta con estudios gubernamentales en estado de pruebas clínicas en tratamiento para la dependencia de alcohol, nicotina, y cocaína. En el sector empresarial/académico organizaciones como Mindmed y Numinus Wellness Inc.(Canadá), Imperial College y COMPASS Pathways (Londres), Rise Wellness Retreat (Jamaica), entre otras, han hecho grandes avances en la implementación legal de la terapia asistida con psicodélicos como tener permisos para el tratamiento, investigación e inversión legalmente permitida, ganándose la confianza institucional en sus países de origen. Aun así, quedan preguntas sobre si ¿Estas institucionalizaciones serán posibles en un futuro previsible en el contexto colombiano, considerando su historia con “la guerra contra las drogas” interna?

Esta investigación permitió reconocer que es necesario llevar a cabo investigaciones de mayor alcance, contando con muestras representativas y con grupos de control, para así poder avanzar en esta línea de investigación dejando al margen sesgos morales o culturales, mientras se mantienen altos estándares éticos; todo esto deberá ser dialogado para avances legales no draconianos que permitan una protección jurídica para los actores implicados (Personal de la salud, pacientes, empresarios, etc.).

Referencias

- Aan Het Rot, M., Collins, K. A., Murrough, J. W., Perez, A. M., Reich, D. L., Charney, D. S., & Mathew, S. J. (2010). Safety and efficacy of repeated-dose intravenous ketamine for treatment-resistant depression. *Biological psychiatry*, 67(2), 139-145.
- Álvarez-Mon, M. A., Pereira, V., & Ortuño, F. (2017). Tratamiento de la depresión. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 12(46), 2731-2742
- Arroyo, M. D. P. G. (2011). Enteógenos: nuevos usos para viejas drogas. *Apuntes de Ciencia*, (4), 29-37.
- Artigas, F. (2011). ¿Antidepresivos glutamatérgicos? Las sorprendentes propiedades antidepresivas de la quetamina. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*, 4(4), 183-186.
- Asociación Americana de Psiquiatría, Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM 5. Arlington, VA, Asociación Americana de Psiquiatría, 2013
- Ballesteros, V. (2018). La metafísica tras la farmacoterapia: tratando la depresión con fármacos convencionales y psicodélicos. *Psicología, Conocimiento y Sociedad*, 8(2), 5-24.

- Bouso, J. C., Dos Santos, R. G., Alcázar-Córcoles, M. Á., & Hallak, J. E. (2018). Serotonergic psychedelics and personality: A systematic review of contemporary research. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 87, 118-132.
- Cameron, L. P., Nazarian, A., & Olson, D. E. (2020). Psychedelic microdosing: prevalence and subjective effects. *Journal of psychoactive drugs*, 52(2), 113-122.
- Carhart-Harris, R. L. (2018). Serotonin, psychedelics and psychiatry. *World Psychiatry*, 17(3), 358.
- Carhart-Harris, R. L., Bolstridge, M., Day, C. M. J., Rucker, J., Watts, R., Erritzoe, D. E., ... & Nutt, D. J. (2016). Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: six-month follow-up. *Psychopharmacology*, 235(2), 399-408.
- Carhart-Harris, R. L., Erritzoe, D., Williams, T., Stone, J. M., Reed, L. J., Colasanti, A., ... & Nutt, D. J. (2012). Neural correlates of the psychedelic state as determined by fMRI studies with psilocybin. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(6), 2138-2143
- Carhart-Harris, R. L., Wall, M. B., Erritzoe, D., Kaelen, M., Ferguson, B., De Meer, I., ... & Nutt, D. J. (2014). The effect of acutely administered MDMA on subjective and BOLD-fMRI responses to favourite and worst autobiographical memories. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 17(4), 527-540.
- De Jesús Ramos, A., Dols, A. N., & Arranz, A. R. (2019). Serotonina: un neurotransmisor que impacta nuestras emociones. *RD-ICUAP*, 5(13)

- Diazgranados, N., Ibrahim, L., Brutsche, N. E., Newberg, A., Kronstein, P., Khalife, S., ... & Zarate, C. A. (2010). A randomized add-on trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant bipolar depression. *Archives of general psychiatry*, 67(8), 793-802.
- Dore, J., Turnipseed, B., Dwyer, S., Turnipseed, A., Andries, J., Ascani, G., ... & Wolfson, P. (2019). Ketamine assisted psychotherapy (KAP): patient demographics, clinical data and outcomes in three large practices administering ketamine with psychotherapy. *Journal of psychoactive drugs*, 51(2), 189-198. DOI: [10.1080/02791072.2019.1587556](https://doi.org/10.1080/02791072.2019.1587556)
- Dos Santos, R. G., Hallak, J. E., Baker, G., & Dursun, S. (2021). Hallucinogenic/psychedelic 5HT2A receptor agonists as rapid antidepressant therapeutics: Evidence and mechanisms of action. *Journal of Psychopharmacology*, 35(4), 453-458. DOI: 0269881120986422.
- Fontes, F. P. X. D. (2017). Os efeitos antidepressivos da ayahuasca, suas bases neurais e relação com a experiência psicodélica.
- Goldberg, S. B., Pace, B. T., Nicholas, C. R., Raison, C. L., & Hutson, P. R. (2020). The experimental effects of psilocybin on symptoms of anxiety and depression: A meta-analysis. *Psychiatry research*, 284, 112749.
- Gómez-Jarabo, G. A. (2019). Narcoterapia y derechos humanos. Una encrucijada entre la Salud y la Justicia. *Anales de la Fundación Canis Majoris*, 134.
- González, S. B., & González Vallejo, J. B. (2019) La psilocibina en el tratamiento de la depresión resistente. *Interpsiquis: XX congreso virtual internacional de psiquiatría, psicología y salud mental*.
- Gótor Martínez, Laura. (2002). Tratamiento farmacológico de las depresiones resistentes. *Revista de la Asociación Española de Neuropsiquiatría*, (82), 43-55.

- Grob, C. S., (2002). The Politics of Ecstasy, *Journal of Psychoactive Drugs*, 34:2, 143-144, DOI: 10.1080/02791072.2002.10399948
- Hamill, J., Hallak, J., Dursun, S. M., & Baker, G. (2019). Ayahuasca: psychological and physiologic effects, pharmacology and potential uses in addiction and mental illness. *Current neuropharmacology*, 17(2), 108-128. <https://doi.org/10.2174/1570159X16666180125095902>
- Hernández, H. C., Coronel, P. L., Aguilar, J. C., & Rodríguez, E. C. (2016). Neurobiology of major depression and its pharmacologic treatment. *Salud Mental*, 39(1), 47-58.
- Hibicke, M., Landry, A. N., Kramer, H. M., Talman, Z. K., & Nichols, C. D. (2020). Psychedelics, but not ketamine, produce persistent antidepressant-like effects in a rodent experimental system for the study of depression. *ACS chemical neuroscience*, 11(6), 864-871.
- Iglewicz, A., Morrison, K., Nelesen, R. A., Zhan, T., Iglewicz, B., Fairman, N., ... & Irwin, S. A. (2015). Ketamine for the treatment of depression in patients receiving hospice care: a retrospective medical record review of thirty-one cases. *Psychosomatics*, 56(4), 329-337.
- Izco Gaviria, M. (2011). *Interacciones neuroquímicas y comportamentales entre 3, 4-metilenodioximetanfetamina (MDMA) y etanol: implicación en la neurotoxicidad de MDMA y en el consumo de etanol en roedores*. Universidad Complutense de Madrid, Servicio de Publicaciones.j
- Johnson, M. W., & Griffiths, R. R. (2017). Potential therapeutic effects of psilocybin. *Neurotherapeutics*, 14(3), 734-740.

- Johnstad, P. G. (2018). Powerful substances in tiny amounts: an interview study of psychedelic microdosing. *Nordic Studies on Alcohol and Drugs*, 35(1), 39-51.
- Kirkpatrick, M. G., Francis, S. M., Lee, R., De Wit, H., & Jacob, S. (2014). Plasma oxytocin concentrations following MDMA or intranasal oxytocin in humans. *Psychoneuroendocrinology*, 46, 23-31. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2014.04.006>
- Korman, G. P., Sarudiansky, M. (2011). Modelos teóricos y clínicos para la conceptualización y tratamiento de la depresión. *Subjetividad y procesos cognitivos*, 15(1), 119-145.
- McInnes, L. A., Spesny, S. L., & Muñoz, M. R. (2017). El Papel de la Ketamina como Antidepresivo, un Artículo de Revisión. *Revista Cúpula*, 31(1), 8-17.
- McLennan, G. (Director). (2005). *The Psychedelic Pioneers*. Kahani Entertainment Productions. [Youtube]. De: <https://www.youtube.com/watch?v=WnOOvTSXPwE>
- Minsalud.gov.co. 2014. Análisis de Situación de Salud: Dimensión Convivencia Social y Salud Mental Colombia, 2014 Dirección de Epidemiología y Demografía. [online]
- Mora, R., López, S., Villar, M., Palmer, R., Rubio, B. (2017). Ketamina en el tratamiento de la ideación suicida asociada a depresión resistente. A propósito de un caso. *Psiquiatría Biológica*, 24(1), 24-27.
- Murrough, J. W., Iosifescu, D. V., Chang, L. C., Al Jurdi, R. K., Green, C. E., Perez, A. M., ... & Mathew, S. J. (2013). Antidepressant efficacy of ketamine in treatment-resistant major depression: a two-site randomized controlled trial. *American Journal of Psychiatry*, 170(10), 1134-1142.
- Murrough, J. W., Perez, A. M., Pillemer, S., Stern, J., Parides, M. K., aan het Rot, M., ... & Iosifescu, D. V. (2013). Rapid and longer-term antidepressant effects of repeated

ketamine infusions in treatment-resistant major depression. *Biological psychiatry*, 74(4), 250-256.

Nguyen, L., Marshalek, P. J., Weaver, C. B., Cramer, K. J., Pollard, S. E., & Matsumoto, R. R. (2015). Off-label use of transmucosal ketamine as a rapid-acting antidepressant: a retrospective chart review. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 11, 2667.

Nichols, D. E. (2020). *Psicodélicos: Fenomenología y química cerebral*. Lunaria Ediciones.

OMS | Depresión. (s. f.). WHO; World Health Organization.

Ona, G. y Bouso, J. C. (2020). Potential safety, benefits, and influence of the placebo effect in microdosing psychedelic drugs: A systematic review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*.

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(1), 13-20. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2014-1496>

Palhano-Fontes, F., Barreto, D., Onias, H., Andrade, K. C., Novaes, M. M., Pessoa, J. A., Mota-Rolim, S. A., Osório, F. L., Sanches, R., Santos, R. G. dos, Tófoli, L. F., Silveira, G. de O., Yonamine, M., Riba, J., Santos, F. R., Silva-Junior, A. A., Alchieri, J. C., Galvão-Coelho, N. L., Lobão-Soares, B., ... Araújo, D. B. (2019). Rapid antidepressant effects of the psychedelic ayahuasca in treatment-resistant depression: A randomized placebo-controlled trial. *Psychological Medicine*, 49(4), 655-663. <https://doi.org/10.1017/S0033291718001356>

- Pérez-Esparza, R., Kobayashi-Romero, L. F., García-Mendoza, A. M., Lamas-Aguilar, R. M., Vargas-Sosa, M., Encarnación-Martínez, M., ... & Fonseca-Perezamador, A. (2020). Ketamina, un nuevo agente terapéutico para la depresión. *Revista de la Facultad de Medicina (México)*, 63(1), 6-13.
- Polito, V., & Stevenson, R. J. (2019). A systematic study of microdosing psychedelics. *PloS one*, 14(2), e0211023.
- Roger Sánchez, C. (2012). Implicación del sistema serotoninérgico y dopaminérgico en los efectos reforzantes de la MDMA.
- 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.
- Sanches, R. F., de Lima Osório, F., Dos Santos, R. G., Macedo, L. R. H., Maia-de-Oliveira, J. P., Wichert-Ana, L., de Araujo, D. B., Riba, J., Crippa, J. A. S., & Hallak, J. E. C. (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. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000436>
- Santos, R. G. D., Sanches, R. F., Osório, F. D. L., & Hallak, J. E. (2018). Long-term effects of ayahuasca in patients with recurrent depression: a 5-year qualitative follow-up. *Archives of Clinical Psychiatry (São Paulo)*, 45(1), 22-24. <https://doi.org/10.1590/0101-60830000000149>
- Savalia, N. K., Shao, L. X., & Kwan, A. C. (2020). A Dendrite-Focused Framework for Understanding the Actions of Ketamine and Psychedelics. *Trends in Neurosciences*.

- Sequeira Cordero, A., & Fornaguera Trías, J. (2009). Neurobiología de la depresión.
- Spinella, M. (2001). Herbal Medicines and Epilepsy: The Potential for Benefit and Adverse Effects. *Epilepsy & Behavior*, 2(6), 524-532. <https://doi.org/10.1006/ebeh.2001.0281>
- Tamayo, J. M., Rosales-Barrera, J. I., Villaseñor-Bayardo, S. J., & Rojas-Malpica, C. (2011). Revisión de la literatura médica sobre el manejo de las depresiones resistentes/refractarias al tratamiento. *Salud mental*, 34(3), 257-266.
- Tartakowsky López, I. (2014). Psicoterapia asistida con LSD, Psilocibina y MDMA. Descripciones realizadas por los terapeutas en torno a los procesos clínicos.
- Teixidó Fortó, Albert; Casas Brugué, Miguel, dir. (2018). Nuevos enfoques en el tratamiento de la depresión mayor resistente : propuesta de estudio piloto de tratamiento con Psilocibina. Universidad Autónoma de Barcelona, Facultad de medicina. 29 pag. (1192 Grau en Medicina)
- Teruel, A. F. (2011). Psicofarmacología, terapias psicológicas y tratamientos combinados. Editorial UOC.
- Tiempo, R. E. L. (2017, 23 febrero). La depresión es un mal que crece en el mundo. El Tiempo. <https://www.eltiempo.com/archivo/documento/CMS-16826965>
- Timmermann S, Christopher. (2014). Neurociencias y aplicaciones psicoterapéuticas en el renacimiento de la investigación con psicodélicos. *Revista chilena de neuro-psiquiatría*, 52(2), 93-102. <https://dx.doi.org/10.4067/S0717-92272014000200005>
- U.S. Food and Drugs Administration (FDA).(2020). Drug Approval Process.

- Vázquez, F. L., Muñoz, R. F., Becoña, E. (2000). ¿ Qué tratamientos son eficaces para tratar la depresión: psicológicos, médicos o combinados. *Psicología Conductual*, 8(3), 561-591.
- Vercellino, Magda, & Philippi, Rodolfo. (2020). A comprehensive review of the use of antidepressants drugs in Major Depressive Disorder and Sexuality. *Revista chilena de neuro-psiquiatría*, 58(4), 400-412. <https://dx.doi.org/10.4067/S0717-92272020000400400>
- Villa, B. A. D., & González, C. G. (2012). Actualidades en neurobiología de la depresión. *Revista latinoamericana de psiquiatría*, 11(3), 106-115.
- Villa, R. S., García, E. R., Barbero, J. V., Hermida, J. R. F., Seco, G. V., & García, J. M. J. (2003). El consumo de psicofármacos en pacientes que acuden a Atención Primaria en el Principado de Asturias (España). *Psicothema*, 15(4), 650-655.