

REVISTA LATINOAMERICANA DE PSICOFARMACOLOGÍA Y NEUROCIENCIA
Edición para la República Oriental del Uruguay // Año 9 - N°22 - Febrero de 2024
ISSN 2393-6932



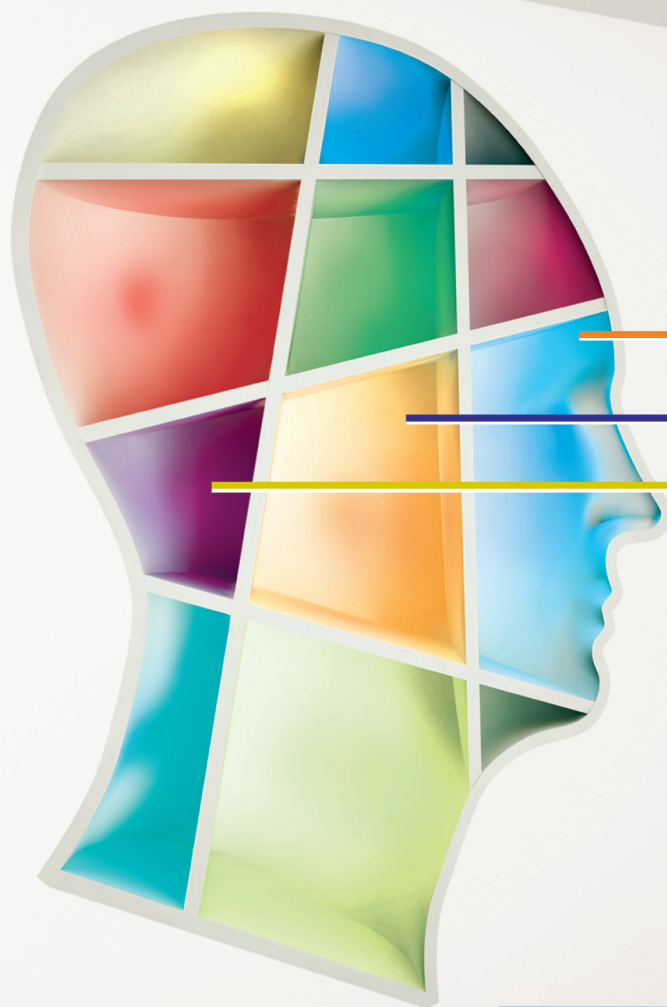
psicofarmacología 22



Un fármaco MULTIFACÉTICO

DIVALPREX[®]

DIVALPROATO DE SODIO 250 - 500 mg



**Estabilizador
del humor**

Antiepiléptico

**Prevención
de la migraña**



PRESENTACIONES:
Envases con 20 y 50 comp. recubiertos
de 250 y 500 mg de divalproato de sodio



 **Gador**

Psicofarmacología 22

Edición para la República Oriental del Uruguay

Revista Latinoamericana de Psicofarmacología y Neurociencia. 3 números anuales. Año 9, Número 22, Febrero de 2024.



Sumario

03 | Editorial

Exprofesora Agregada Dra. Laura Sarubbo

04 | Psicoterapia asistida con psilocibina: la esperanza de la integralidad

Lozano Frank, Apud Ismael, Carrera Ignacio, Vásquez Marta, Scuro Juan, Ramos Laura, Penengo María, Toledo Mauricio

12 | Actualización en psiconeurofarmacología: Esketamina

Mariano José Scolari

Editorial

por Laura Sarubbo

El uso de sustancias psicoactivas con diferentes propósitos ha sido una práctica que ha acompañado a los grupos humanos a lo largo de su existencia. Nunca fueron de uso masivo, y su administración fue regulada por un “poseedor de poder, prestigio y reconocimiento” a veces con fines recreativos y otras veces con fines medicinales.

En el siglo pasado comienza el interés de los investigadores por conocer sus propiedades para usos terapéuticos teniendo un gran auge en la década de 1940 cuando se identifican el cannabidiol (CBD) y el cannabinol (CBN). Entre las décadas de 1930 y 1950 se comienza a explorar un grupo más grande de sustancias entre ellas los hongos y en las décadas de 1950 y 1960 se llega a la experimentación en humanos. Latinoamérica no fue ajena a esta entusiasta investigación como tampoco lo fue nuestro país. Lamentablemente en la década de 1970 las políticas prohibicionistas arrasan con las investigaciones aduciendo su potencial efecto adictivo. Es luego de dos décadas que comienza nuevamente su investigación y otra vez nuestro país no es ajena a ella. Hoy queremos compartir con ustedes este trabajo hecho por un grupo de médicos, químicos, farmacólogos y antropólogos que han comenzado una investigación en el uso de psicoterapia asistida con psicodélicos. Hay mucho por investigar, pero para ello es necesario mantener nuestra mente abierta, curiosa e inquieta.

DIRECTOR

Prof. Dr. Luis María Zieher (†)

Exprofesor Regular Titular y Director del Curso de Médico Especialista en Farmacología, 1a Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA. Investigador Principal del CONICET. Director de la Maestría en Psiconeurofarmacología, Universidad Favaloro. Presidente del Comité Independiente de Ética para ensayos en Farmacología Clínica, FEFYM, Buenos Aires, Argentina.

CONSEJO EDITORIAL PARA LA REPÚBLICA ORIENTAL DEL URUGUAY

Dr. Rodolfo Ferrando Castagnetto. Profesor Agregado de Medicina Nuclear. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina - Universidad de la República.

Dra. María Teresa Pereyra. Exprofesora Adjunta de la Clínica Psiquiátrica de la Facultad de Medicina de la Universidad de la República Oriental del Uruguay.

Prof. Dr. Gustavo Tamosiunas. Director del departamento de farmacología y terapéutica,

Facultad de Medicina - Universidad de la República - Uruguay.

CONSEJO EDITORIAL PARA LA REPÚBLICA ARGENTINA

Dr. Diego Cohen. Docente Autorizado, Facultad de Medicina, UBA, Docente Investigador, categoría V, Facultad de Medicina, UBA, Argentina.

Dra. Federica Hansen. Médica de Planta del Servicio de Salud Mental del Hospital de Agudos Juan A. Fernández (CABA). Jefe de Trabajos Prácticos. Departamento de Salud Mental. UBA, Argentina.

EDITORIA PARA LA EDICIÓN URUGUAYA

Dra. Laura Sarubbo

Médica Psiquiatra. Exprofesora Agregada de la Clínica Psiquiátrica de la Facultad de Medicina Universidad de la República Oriental del Uruguay. Máster en Psiconeurofarmacología, Universidad Favaloro, Argentina. Diplomatura en Psicoterapia en Servicios de Salud. Psicoterapeuta psicoanalítica individual y vincular (FUPSI). Correspondencia: laurasarubbo@gmail.com

Dra. Adriana Sánchez Toranzo. Docente Adscripta y Jefa de Trabajos Prácticos Primera Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA, Argentina. Titular Docente Curso Superior de Médicos Psiquiatras. Facultad de Medicina, UBA, Argentina.

CONSEJO CIENTÍFICO ASESOR

Dr. Sebastián Alejandro Alvano - Argentina

Dra. María Cristina Brió - Argentina

Dra. Luciana D'Alessio - Argentina

Dra. María Norma Claudia Derito - Argentina

Dr. Daniel Fadel - Argentina

Dr. Gustavo Finvarb - Argentina

Dra. Ana María Genaro - Argentina

Dr. Fernando Martín Gómez - Argentina

Dr. Rafael Groisman - Argentina

Dra. Laura Guelman - Argentina

Dr. Gerhard Heinze M. - México

Dr. Néstor Marchand - Argentina

Prof. Dr. Jorge Medina - Argentina

Prof. Dr. Alberto Monchablon Espinoza - Argentina

Dra. Edith Serfaty - Argentina

Dr. Héctor Alejandro Serra - Argentina

Dr. Norberto Zelaschi - Argentina

SCIENS EDITORIAL // Av. Juan García del Río 2585 12° A - CABA - Argentina. Tel/Fax. (54 11) 2092 1646 / sciens.com.ar - info@sciens.com.ar

La revista Psicofarmacología es propiedad de Sciens SRL. // ISSN 2393-6932. Los materiales publicados (trabajos, cartas al editor, comentarios) en la revista Psicofarmacología representan la opinión de sus autores; no reflejan necesariamente la opinión o de la editorial de esta revista. La mención de productos o servicios en esta publicación no implica que el director o la editorial de la revista los aprueben o los recomienden, deslindando cualquier responsabilidad al respecto. Registro de propiedad intelectual en trámite.

Lozano Frank¹, Apud Ismael², Carrera Ignacio³, Vázquez Marta⁴,
Scuro Juan⁵, Ramos Laura⁶, Penengo María⁷, Toledo Mauricio⁸

Fecha de recepción: 15 de septiembre de 2023
Fecha de aceptación: 24 de octubre de 2023

1. Médico Psiquiatra. Asistente de la Clínica Psiquiátrica de la Facultad de Medicina de la Universidad de la República del Uruguay (Udelar). Correo: psiq.lozano@gmail.com.
2. Doctor en Antropología y Comunicación. Psicólogo. Profesor Adjunto Facultad de Psicología Udelar.
3. Doctor en Química. Profesor Adjunto del Departamento de Química Orgánica Facultad de Química Udelar.
4. Doctora en Química. Profesora Titular Libre del Área Biofarmacia y Terapéutica, Departamento de Ciencias Farmacéuticas; Facultad de Química - Udelar.
5. Doctor en Antropología Social. Profesor Adjunto del Departamento de Antropología Social Facultad de Humanidades y Ciencias de la Educación Udelar.
6. Médica Internista y Psiquiatra. Ex-Profesora Adjunta del departamento de Psicología Médica de la Facultad de Medicina - Udelar.
7. Doctora en Farmacología. Psicóloga. Profesora Asociada del Área de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad CLAEH (UCLAEH).
8. Médico Psiquiatra. Profesor Asociado del Área de Farmacología de la Facultad de Medicina UCLAEH.

Psicoterapia asistida con psilocibina: la esperanza de la integralidad

Revisión narrativa sobre sus potenciales usos clínicos en trastornos mentales

Resumen

La psilocibina es un psicodélico clásico presente en hongos del género *Psilocybe*, que ha sido objeto de un creciente interés, ya que se ha reconocido su potencial terapéutico en el marco del renacimiento de la investigación biomédica con psicodélicos.

Desde una perspectiva farmacológica, es administrada por vía oral y se convierte en psilocina en el organismo, influyendo en los sistemas de neurotransmisión para estimular la neuroplasticidad, desencadenando una experiencia que en las condiciones adecuadas puede resultar transformadora, lo que subyace a sus efectos terapéuticos. Su administración en investigación clínica se brinda en un formato de psicoterapia asistida para el tratamiento de diferentes trastornos mentales. La revisión de los ensayos publicados muestra resultados prometedores, especialmente en el tratamiento del trastorno depresivo, y trastornos de ansiedad en pacientes con enfermedad terminal, tras 1 o 2 sesiones se observan resultados de eficacia rápidos y duraderos, con un adecuado margen de seguridad. Sin embargo, aún estas investigaciones están en fase de desarrollo, las condiciones de estudio son estrictas, y no es posible extrapolar estos hallazgos. Además, coexisten con otras modalidades y usos de la sustancia en un campo heterogéneo.

Para incorporar los avances de la psiquiatría moderna en nuestra práctica clínica va a ser indispensable realizar investigación a nivel regional, y esta debe ser acompañada de una vigente actualización en el estado del arte, para cuyos fines ofrecemos el presente documento.

Palabras clave

Psilocibina – Psicoterapia asistida – Revisión – Depresión – Cáncer – Psicodélicos.

Lozano F, Apud I, Carrera I, Vázquez M, Scuro J, Ramos L, Penengo M, Toledo M. "Psicoterapia asistida con psilocibina: la esperanza de la integralidad". *Psicofarmacología* 2023;22:4-11.

Puede consultar otros artículos publicados por los autores en la revista *Psicofarmacología* en sciens.com.ar

1. Introducción

En la última década, la investigación biomédica en el campo de los psicodélicos ha tenido un desarrollo sustancial. Esta nueva ola de estudios se denomina renacimiento psicodélico,

puede ser un eslabón entre la medicina antigua y la medicina moderna. Los psicodélicos están en el camino de desarrollo de fármacos con potencial uso terapéutico. Las agencias reguladoras *Food and Drugs Administration* (FDA) y *European Medicines Agency* (EMA) le dieron el estatuto de terapia revo-

lucionaria y han permitido su avance en el proceso de aprobación hacia estudios de fase más avanzadas II/III. Pero es importante destacar que estas sustancias carecen de aprobación para su uso en la terapéutica hasta el momento actual. Su administración implica un proceso integral en el cual convergen la voluntad de los sujetos que buscan su administración, el acompañamiento de los agentes de salud y los efectos neuronales de la sustancia, en un momento sincrónico en el que sucede una experiencia compleja que atraviesa la conciencia en dimensiones físicas, psíquicas y espirituales.

El objetivo de esta revisión narrativa es brindar un breve estado del arte sobre el uso de psilocibina disponiendo de la mejor evidencia disponible.

2. Bases psicofarmacológicas

a. Nosografía

Psicodélico es un neologismo de etimología griega *psyche* «mente» y *delein* «develar» para connotar sustancias con la capacidad de producir un estado alterado de conciencia. Algunos de estos compuestos se consideran potencialmente terapéuticos y, aunque no existe una clasificación estandarizada, suscribimos a la propuesta de organizarlos en clásicos y atípicos como se ilustra en la tabla 1 (1, 2). En este marco, la psilocibina es un psicodélico clásico del grupo de las triptaminas, que se encuentra en los hongos del género *Psilocybe* spp entre otros.

b. Farmacocinética

La psilocibina es utilizada principalmente por vía oral. Es un profármaco que debe desfosforilarse a psilocina, a PH ácido a nivel estomacal o mediante la fosfatasa alcalina en otras regiones (intestino, sangre, etc.) (3).

La psilocina se distribuye difusamente y atraviesa la barrera hematoencefálica. En condiciones experimentales con 2 a 4 horas de ayuno previo, esta distribución se da relativamente rápido, siendo detectable en el plasma sanguíneo en unos 30 minutos. Su semivida de eliminación ($t_{1/2}$) es de aproximadamente 108 minutos (rango 66-132 min) (4). En la figura 1 se grafica la curva de concentraciones plasmáticas de psilocina versus tiempo tras la administración oral de una dosis de 25 mg de psilocibina. La concentración máxima ($C_{m\acute{a}x}$) que varía entre 18,7 a 20 ng/mL, se alcanza a un tiempo máximo ($T_{m\acute{a}x}$) de 120 min. El inicio de acción aparece a los 20-40 min, los efectos psicodélicos alcanzan su punto máximo alrededor de 60-90 minutos después de la administración y la duración de la experiencia suele ser de 4-6 horas (3–5). Aproximadamente el 80% de la psilocina circulante se metaboliza mediante glucuronidación hepática de fase II por las enzimas UGT1A10 y UGT1A9 en psilocina-O-glucurónido un metabolito inactivo que se elimina a través de los riñones, el restante 20% se excreta en las heces a través de la bilis. La eliminación completa generalmente ocurre dentro de las primeras 24 horas, principalmente en las primeras 8 horas (3, 6).

c. Farmacodinamia

Estudios en modelos animales y humanos han evidenciado que la psilocibina comparte con los otros psicodélicos típicos y ketamina el mecanismo de aumentar la transmisión en los sistemas cerebrales de serotonina y glutamato e indirectamente la plasticidad neuronal siendo la base de sus beneficios terapéuticos.

En el sistema serotoninérgico, la psilocina actúa principalmente mediante un agonismo parcial sobre el receptor 5-HT_{2A} y se extiende a otros receptores como el 5-HT_{2C} y 5-HT_{1A} pero su papel parece ser menos relevante (7, 8). El bloqueo experimental de este receptor con el antagonista ketanserina ha demostrado abolir sus efectos perceptivos en humanos. Al igual que para otros psicodélicos clásicos el efecto sobre el receptor 5HT_{2A} promueve la despolarización generando corrientes excitadoras postsinápticas en las neuronas piramidales de las capas profundas de la corteza, lo cual libera glutamato hacia los receptores postsinápticos de glutamato (NMDA y AMPA). Se postula que en especial la activación de los receptores AMPA podría promover la activación de la vía de señalización BDNF-mTOR, concretando un incremento de sinapto y espinogénesis (9, 10). De forma alternativa un estudio reciente muestra que la psilocina se une de forma directa al receptor del BDNF denominado TrkB, pudiendo inducir directamente los procesos de plasticidad mencionados. Dicho mecanismo sería compartido por otros fármacos como inhibidores de la recaptación de serotonina y ketamina, aunque con una menor afinidad por el receptor (11).

Por otra parte, hay evidencia de que la psilocina genera un incremento en la concentración de dopamina en el estriado, pero este sistema contribuye poco a sus efectos. Se ha referenciado que el haloperidol reduce sólo en un 30% los síntomas que genera y no demuestra afinidad por los receptores

Tabla 1

Clasificación de los psicodélicos potencialmente terapéuticos

Categoría	Nombre común	Fuente principal
Clásicos*		
Feniletilaminas	Mescalina	Lophophora williamsii (cactus peyote) Echinopsis spp. (cactus San Pedro)
	5-MeO DMT	Bufo alvarius (sapo)
Triptaminas	DMT	Psychotria viridis (planta)
	Psilocibina	Psilocybe spp. (hongo)
Ergolíneas	LSD	Claviceps purpurea (ergot) +
Atípicos**		
Empatógenos	MDMA (éxtasis)	Síntesis química
Oneirogénicos	Ayahuasca	Psychotria viridis + Banisteriopsis caapi (brebaje)
	Ibogaína	Tabernanthe iboga (raíz)
Disociativos	Ketamina	Síntesis química

*Clásicos o típicos por su mecanismo común serotoninérgico, subcategorías por estructura química. **Atípicos por sus múltiples mecanismos, subcategorías establecidas por la experiencia subjetiva.

+ Obtenido mediante semi-síntesis química.

D2 (7). Tampoco hay evidencia de ligadura en la región del núcleo accumbens, lo cual posiblemente explica su escaso potencial adictivo (12).

El receptor $5HT_{2A}$ se ubica predominantemente en el neocórtex, por lo cual se plantea que los efectos subjetivos de psilocibina se podrían explicar por una modulación sobre los mecanismos cognitivos que regulan el procesamiento sensorial de los estímulos generando una experiencia de sobrecarga que irrumpe en los bucles neuronales (13). A partir de estudios de neuroimagen se especula que ciertos patrones comportamientos maladaptativos subyacen precisamente en los bucles de la red por defecto del cerebro (DMN por sus siglas en inglés), la ingesta de dosis altas de psilocibina ha demostrado que induce en esta red una desactivación temporal, seguida de una eventual reorganización, lo que podría resultar en un estado mental pivote a partir del cual se genere un cambio en la conducta (14). Este es un modelo explicativo, pero aún no existe una teoría definitiva.

d. Efectos fisiológicos

El rango de los efectos farmacológicos de la psilocibina en humanos se explica a partir de la medición de constantes vitales y medidas psicométricas. Sus efectos físicos son producto de la activación simpática de leve a moderada intensidad, destacando incremento de la vigilancia, midriasis, hiperreflexia, aumento de frecuencia respiratoria, cardíaca, presión arterial y temperatura corporal. En criterios psíquicos genera alteraciones en la cognición, afectividad y percepción mediadas por una reestructuración del procesamiento visual con ilusiones y/o

alucinaciones predominantemente visuales y auditivas.

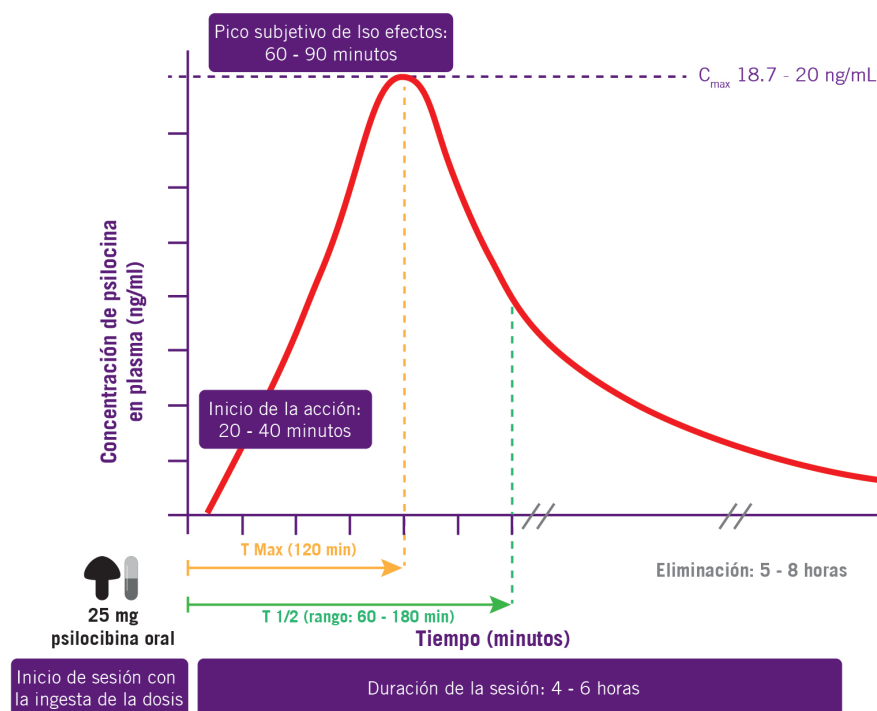
Sus efectos a nivel psíquico se manifiestan en un extremo como sentimientos de trascendencia, unidad, cualidad noética, sacralidad, inefabilidad, en lo que se denomina una experiencia mística, y en el otro como un mal viaje, caracterizado por la disolución ansiosa del ego, sentimientos de despersonalización, desrealización, ansiedad intensa y pérdida del control cognitivo (15, 16). En el marco terapéutico con psicodélicos, y sin importar la valencia de la experiencia, se ha encontrado una correlación entre la intensidad de esta y los beneficios reportados (17).

3. Evidencia Clínica

Diferentes tipos de hongos han tenido un lugar destacado en varias culturas desde tiempos remotos. Así lo sugiere, por ejemplo, la presencia de efigies de hongos antropomórficos en el arte cerámico de la civilización moche de Perú (400 A.C. al 500 D.C.). Las crónicas del siglo XVI de Bernardino de Sahagún describen el uso del famoso Teonanacatl (carne de los dioses) en México. El Teonanacatl fue identificado posteriormente como probable especie del género *psilocybe* (18). La relevancia cultural del uso de hongos que contienen psilocibina fue redescubierta por la cultura occidental entre 1930 a 1950 por los estudiosos de la micología Richard Schultes y Robert G. Wasson, siendo este último quien proveería al químico Albert Hofmann de las muestras de hongos *Psilocybe mexicana*. A partir de las mismas, Hofmann identificó sus compuestos psicoactivos y sintetizó la molécula de psilocibina

Figura 1

Concentración de psilocina durante una sesión utilizando una dosis estándar de psilocibina



Adaptado al español de MacCallum 2022 (6).

en 1958, comercializada bajo el nombre de Indocybin por la farmacéutica Sandoz. En estas décadas tuvo lugar la primera ola de investigaciones psicodélicas, que incluso alcanzó Latinoamérica, pero la molécula debió ser retirada por la política prohibicionista hacia 1970 y así también se canceló la experimentación formal (9, 19, 20). Dos décadas después, tras un período quiescente, resistido por la contracultura, se retomó la investigación preclínica que fue la base para una nueva ola de investigación en el actual renacimiento psicodélico (21).

A la fecha (septiembre, 2023) se encuentran registrados 85 ensayos clínicos con psilocibina en la base de datos estadounidense ClinicalTrials.gov de la *National Library of Medicine*. La mayoría de ellos se encuentran en curso, evaluando su potencial para el tratamiento de trastorno depresivo, distrés existencial relacionados con cáncer, trastorno obsesivo compulsivo, trastornos por consumo de sustancias (alcohol, tabaco, cocaína), anorexia nerviosa, trastorno de estrés postraumático y cefalea en racimos.

a. Generalidades

La intervención con psicodélicos se propicia acompañada de psicoterapia con un enfoque de sujeto y ambiente (*set y setting*), en el cual se reconocen el contexto físico, interpersonal, social y cultural (22). No existe un estándar, pero se cumple un proceso que exige un mínimo de cuatro etapas: evaluación, preparación, experiencia e integración, a cargo de un equipo interdisciplinario (23). Asimismo, coexisten diversos modelos para el uso de psicoterapia asistida con psicodélicos que varían en objetivos y temporalidad. Destacan el modelo psicolítico, bajo el cual se utilizan dosis moderadas de manera reiterada en el marco de una sesión de psicoterapia concomitante, buscando reducir defensas caracterológicas (24), y el emergente modelo psicoplastógeno, en el que se utilizan dosis sostenidas durante un período evitando activamente el estado alterado de conciencia e interviniendo terapéuticamente luego de la toma (25, 26).

La psicoterapia asistida con psilocibina (PAP) se utilizó en la primera ola de investigaciones en un modelo principalmente psicolítico que no ha sido retomado en el actual resurgimiento (24). Por otro lado, estudios observacionales actuales demuestran que está en auge su uso en microdosis (27), pero los únicos dos ensayos clínicos publicados hasta la fecha no demuestran una eficacia mayor al placebo (28, 29). A pesar de esto, en la actualidad se utilizan, sin sustento experimental, microdosis en el marco de ciertas psicoterapias empíricas en un diseño de uso compatible con el modelo psicoplastógeno.

Los ensayos clínicos actuales sobre PAP se realizan con dosis altas, buscando una experiencia trascendente para el sujeto, lo que se entiende como modelo psicodélico. En principio un psiquiatra evalúa a los participantes mediante un análisis de riesgo por el cual determina la exclusión de personas con antecedentes personales o familiares hasta el primer grado de psicosis o trastorno bipolar y en algunos casos trastorno grave de la personalidad de tipo límite. También una evaluación médica general descarta a personas con enfermedades

descompensadas neurológicas o cardiovasculares, y a mujeres embarazadas o en lactancia. Se evita el uso concomitante de otros psicofármacos y se evalúa activamente el riesgo suicida (23, 30). El sujeto elegido establece un vínculo en la preparación con al menos un terapeuta habitualmente habilitado en psicología, psiquiatría, enfermería o asistencia social, el cual además sirve como guía durante la experiencia mediante un soporte no directivo. La sesión tiene lugar en un sitio cómodo y seguro, acompañado de música seleccionada. En instancias posteriores se llevan a cabo entrevistas de integración individuales o grupales para describir los aspectos vivenciados. La intervención se da en una a tres sesiones, en las semanas que dura el seguimiento, y se cuenta con medidas para reducción o prevención de daños, como equipos de soporte vital o fármacos en caso de ser necesario (antihipertensivos, benzodiazepinas y antipsicóticos) (23, 30, 31).

b. Especificaciones

El conocimiento terapéutico que tenemos sobre la PAP se basa principalmente en 17 ensayos clínicos de fase I y II publicados, cuyas características se resumen en la tabla 2. Todos se llevan a cabo en un modelo psicodélico que ha ido madurando en centros de investigación de vanguardia, tras 17 años de la primera publicación. La dosificación ha variado en distintos esquemas, más la tendencia es hacia definir que el perfil farmacológico, la conveniencia y el menor costo de administrar psilocibina a una dosis fija supera cualquier ventaja potencial de la dosificación ajustada al peso (32). Para profundizar en su análisis los agruparemos a continuación según la patología:

Trastorno obsesivo compulsivo:

En 2006 el estudio pionero de Moreno et al. abrió la puerta. Se utilizaron dosis crecientes en un formato cuidado con un número bajo de participantes, pero en el cual aún no se había definido el tipo de psicoterapia. Obtuvieron respuesta favorable dada por una disminución media del 50% en los puntajes de la escala objetiva utilizada y un 11% de pacientes sostuvo mejoría a largo plazo. El único efecto adverso reportado fue aumento de la presión arterial leve y transitoria (33). Pese a estos hallazgos no han habido nuevas publicaciones en esta línea, pero hay estudios en curso.

Trastornos relacionados con enfermedad terminal:

El distrés existencial generado por una enfermedad terminal puede desencadenar un síndrome de ansiedad y depresión con escasa respuesta a la intervención convencional (34). Esto junto con la experiencia acumulada desde la primera ola de investigación probablemente motivó a Grob et al., 2011 (35) a realizar un primer ensayo clínico aleatorio de PAP justamente en una población con diagnóstico de cáncer terminal. Después se sumaron en 2016 los centros de investigación de la Universidad de Nueva York (36) y Johns Hopkins (37) respectivamente, los cuales coinciden en que tras la administración de 1 o 2 sesiones de PAP en esta población se obtiene

Tabla 2

Ensayos clínicos publicados sobre psicoterapia asistida con psilocibina (PAP) en personas con trastornos mentales

Autor	Diseño	n	Población	Psicoterapia	Sesiones	Dosis	Control	Seguimiento	Afiliación
Moreno et. al (2006)	EC abierto	9	TOC	Vínculo terapéutico	3	0,1→0,2→0,3 mg/kg	No aplica	6 meses	Universidad de Arizona, EEUU.
Grob, et al. (2011)	ECA cruzado	12	Ca + TxA	SP	2	0,2mg/kg	Niacina 250mg	6 meses	University of California Los Angeles, EEUU
Johnson et al. (2014)	EC abierto	15	Tx TC	CBT + cesación tabáquica grupal	3	20→30 mg/70 kg (x2)	No aplica	12 meses	Johns Hopkins University, EEUU
Bogenschutz et al. (2015)	EC abierto	10	Tx OH	MET	2	0,3→0,4 mg/kg	No aplica	36 semanas	University of New México, EEUU
Carhart-Harris et al, (2016)	EC abierto	19	TRD	SP	2	10→20mg	No aplica	6 meses	Imperial College London, Reino Unido
Ross, et al. (2016)	ECA cruzado	29	Ca + TxAD	POE	1	0,3mg/kg	Niacina 250mg	6,5 meses	New York University, EEUU
Griffiths, et al. (2016)	ECA cruzado	51	Ca + TxAD	SP	1	30 o 22 mg/70 kg	Psilocibina 3 o 1 mg/kg	6 meses	Johns Hopkins University, EEUU
Davis et al, (2020)	ECA	24	MDD	SP	2	20→30 mg/70 kg	No aplica	4 semanas	Johns Hopkins University, EEUU
Anderson et al, (2020)	EC abierto	18	VIH OLTAS	SEGT	1	0,3 - 0,36 mg/kg	No aplica	3 meses	San Francisco University, EEUU
Carhart-Harris et al. (2021)	ECA	59	MDD	SP	2	25mg	Escitalopram 10mg	6 semanas	Imperial College London, Reino Unido.
Bogenschutz et al. (2022)	ECA	95	Tx OH	MET + CBT	2	25→25-40 mg/70 kg	Difenhidramin a 25mg→ 50-100mg	36 semanas	New York University, EEUU
Goodwin et al. (2022)	ECA multicén- trico	233	TRD	SP	1	25 mg o 10mg	Psilocibina 1mg	12 semanas	COMPASS Pathfinder, Reino Unido
Von Rotz et al. (2023)	ECA	52	MDD	SP	1	0,215 mg/kg	Manitol	2 semanas	University of Zurich, Suiza
Shnayder et al. (2023)	EC abierto	30	Ca + TDM	SP grupal	1	25 mg	No aplica	8 semanas	Sunstone therapies, EEUU
Sloshower et al. (2023)	EC cruzado	19	MDD	ACT	1	0,3 mg/kg	Celulosa	16 semanas	Yale University, EEUU
Raison et al. (2023)	ECA multicén- trico	104	MDD	SP	1	25 mg	Niacina 100mg	43 días	Usona Institute, EEUU

Diagnósticos: Trastorno (tx), Sin patología (SP), Trastorno de ansiedad (TxA), Trastorno mixto ansioso y depresivo (TxAD), Trastorno obsesivo compulsivo (TOC), Trastorno por consumo de alcohol (OH), Trastorno por consumo de tabaco (Tc), Trastorno depresivo mayor (MDD por sus siglas en inglés), Trastorno depresivo resistente (TRD por sus siglas en inglés), Ca (cáncer), Virus de inmunodeficiencia humana (VIH), Sobrevivientes a VIH a largo plazo (Older life time AIDS survivor (OLTAS)). Psicoterapias: Psicoterapia de apoyo (Supportive psychotherapy, SP), Terapia Motivacional (MET, Motivational enhancement therapy), Terapia cognitivo conductual (CBT Cognitive Behavioral Therapy), Psicoterapia de Orientación Existencial (POE), Terapia de apoyo grupal breve (SEGT, Brief Supportive Expressive Group Therapy), Terapia de aceptación y compromiso (ACT Acceptance and Commitment Therapy). Otros: EEUU Estados Unidos de Norteamérica.

una respuesta inicial significativa frente al grupo control dada por disminución de ansiedad, mejoría en estado de ánimo (35) e inclusive remisión sostenida de la patología mental, con efectos perdurables en el seguimiento entre 6 a 12 meses y evidencia de aumento en la calidad de vida y bienestar espiritual, sin eventos adversos serios o efectos graves inmediatos. Estos resultados están aparentemente correlacionados con la intensidad de la experiencia mística (36, 37).

Más adelante tuvieron lugar 2 ensayos abiertos para evaluar la intervención con PAP grupal, el primero en 2020 por Anderson et al. (38) en personas con desmoralización portadoras de VIH sobrevivientes a SIDA (OLTAS por sus siglas en inglés)

y otro en 2023 por Shnayder et al. (39) en pacientes con diagnóstico de cáncer y depresión. Ambos obtuvieron respuesta en sus medidas de eficacia primaria con disminución de la desmoralización y aumento del bienestar psicoespiritual respectivamente. Reportaron efectos adversos tales como reacción ansiosa, euforia, llanto, soliloquios, aumento de presión arterial, náuseas o cefalea únicamente leves y transitorios (38, 39). Estos resultados se encuentran resumidos en una reciente revisión sistemática que confirma estos hallazgos (40).

Trastornos por consumo:

Se ha estudiado para el trastorno por consumo de tabaco

(TxTC) y alcohol (TxOH), con resultados de eficacia rápidos y sostenidos, correlacionados con la intensidad de la experiencia, sin eventos adversos serios, ni el desarrollo de nuevas conductas adictivas (41–43). El equipo de Ross et al en 2016 aplicaron PAP para TxTC en un ensayo abierto para mejorar la cesación tabáquica, obteniendo una abstinencia en 80% de los participantes que se sostuvo hasta los 6 meses en 60% de ellos y una disminución en la magnitud del consumo incluso en los que recayeron (41).

Mientras que Bogenschutz et al. en 2015 hicieron un primer ensayo abierto piloto de PAP para Tx OH en el cual obtuvieron luego de 2 sesiones una disminución en el consumo explicada por un menor porcentaje de días de consumo excesivo y pesado (42). Con su experiencia en 2022 el grupo dirigido por este mismo investigador llevó a cabo un ensayo clínico aleatorio obteniendo también una disminución significativa del porcentaje de días de consumo excesivo y la cantidad diaria de consumo de alcohol en comparación con el placebo activo

durante el seguimiento de hasta 36 semanas. En este ensayo sí hubo eventos adversos serios, pero en el grupo control con 2 hospitalizaciones por causas relacionadas al consumo (43). Esto denota la necesidad de tratamientos efectivos en una patología grave y persistente.

Trastorno depresivo:

Los estudios de fase III avanzan en esta línea y probablemente sea la primera en ser aprobada para la PAP. Se utiliza con relativa seguridad en vista de que en la mayoría de estos ensayos reportan únicamente eventos adversos leves y transitorios esperables tales como ansiedad, cefalea, mareo, náuseas y aumento de la presión arterial (44–49), excepto en el estudio multicéntrico de Goodwin et al. en el cual hubo un aumento de la conducta e ideación suicida, sin diferencia entre los grupos de tratamiento y control activo, que derivó en una hospitalización en el grupo de 10 mg (50).

El primer estudio fue un ensayo clínico piloto de 2016 en

Figura 2

Usos y modelos de administración de psilocibina en función de la dosis

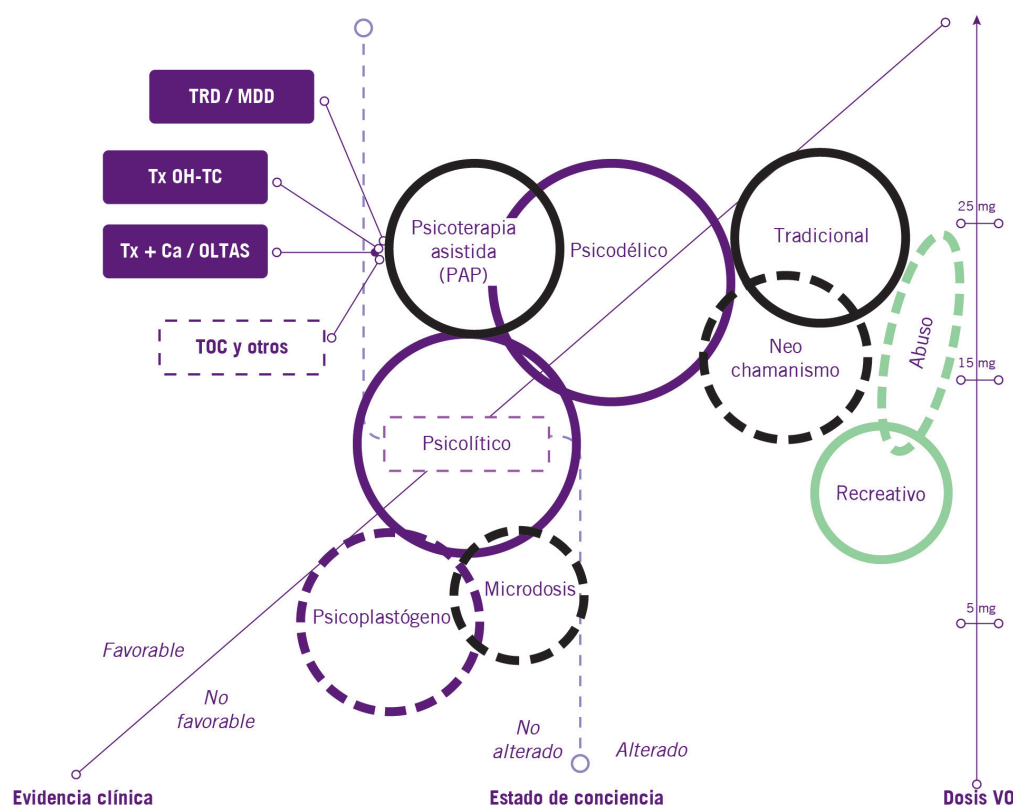


Diagrama de 3 ejes, primero de derecha a izquierda en línea sólida la dosis ascendente de psilocibina oral equivalente a rango bajo, intermedio y alto (5 mg podrían corresponder a 0,5 g de psilocybe seco a concentración exacta del 1%); segundo eje, línea entrecortada, para definir el estado de conciencia que se busca con la experiencia; tercer eje, evidencia clínica de los estudios experimentales actualmente publicados.

Círculos como categorías, cuyo color representa: en violeta, los modelos psicoplastógeno (emergente), psicolítico y psicodélico; en negro, los usos potencialmente terapéuticos; en verde, el uso no terapéutico.

La línea entrecortada sirve para plantear una alta incertidumbre respecto al planteo categórico. El solapamiento ilustra la posibilidad de combinaciones entre categorías, por ejemplo, psilocibina en microdosis podría ser usada evitando el estado alterado de conciencia, en un modelo psicoplastógeno de psicoterapia asistida, a pesar de no tener evidencia clínica favorable.

Siglas: TX: trastorno, TOC: trastorno obsesivo compulsivo, OH: alcohol, TC: tabaco, OLTAS: sobrevivientes a SIDA, CA: cáncer, MDD: trastorno depresivo mayor, TRD: trastorno depresivo resistente.

población con trastorno depresivo resistente (TRD por sus siglas en inglés), por el grupo del *Imperial College de Londres* que determinó un aumento significativo de la respuesta a dosis alta (20 mg) a las 5 semanas, con efectos sostenidos hasta los 6 meses (44). Luego Davis et al en 2020 demostraron que sus efectos son significativos contra placebo mediante un ensayo aleatorio en el que obtuvieron respuesta en el 71% y remisión en el 58% de pacientes desde la semana 1 a la 4. Estos resultados fueron confirmados por Von Rotz et al. en Suiza en un ensayo aleatorio con una dosis intermedia única, tras la cual obtuvieron respuesta significativa a corto plazo y remisión en el 54% de casos contra el 11% de control en el seguimiento. También Slosower et al. en 2023, quienes incluyeron para su modelo la orientación teórica de psicoterapia de aceptación y compromiso (ACT), obtuvieron aumento de respuesta frente a placebo de 66,7% vs 33,3% y remisión de 46,7% vs 20% respectivamente (48).

Además, en PAP 2 sesiones de 25 mg no difieren significativamente del tratamiento estándar con escitalopram, según lo demostraron Carhart-Harris et al. en 2021 en el primer ECA frente a tratamiento activo (45). Es destacable que se han publicado dos ensayos multicéntricos, el primero Goodwin et al. en 2022 en el cual se encontró que una dosis única de 25mg, pero no de 10mg, redujo significativamente las puntuaciones de depresión frente al control en TRD (50). El segundo de Raison et al. en 2023 coincide con estos beneficios para trastorno depresivo mayor reportando un aumento significativo de la respuesta hasta los 43 días de seguimiento, pero sin diferencia significativa en remisión (4).

4. Seguridad

Algunos aspectos marcan la forma de estos estudios que debe ser analizados críticamente durante su lectura: los determinantes económicos de la salud, la dificultad en cumplir en cegamiento por sus efectos psíquicos, las posibilidades de replicabilidad en nuestra región, el desconocimiento de los profesionales, y las expectativas de los pacientes por acceder a tratamientos integrales de calidad. Su discusión excede la presente revisión, por lo cual nos centraremos en los efectos adversos reportados en la investigación formal.

a. Riesgos empíricos

Una preocupación latente de los clínicos experimentados son los peligros observados del uso recreacional. Como hemos revisado en los diseños experimentales sus efectos adversos impresionan ser leves, reducidos por el enfoque cuidado de sujeto y ambiente (31). Pero vamos a reportar los riesgos empíricos

identificados en estudios observacionales, en contexto no terapéutico y escenarios donde las variables son indeterminadas.

Los riesgos agudos psiquiátricos se describen adecuadamente en el estudio descriptivo de Carbonaro et al. en 2016 quienes realizaron una encuesta a 1993 usuarios de psilocibina en el último año que tuvieron una experiencia negativa, dentro de los cuales identificaron 3 casos de episodios psicóticos y 3 de conducta suicida (15). Así también existe un reporte forense de caso en el que el uso aislado de psilocibina se asoció con suicidio consumado en una persona adulta joven sin aparentes antecedentes psiquiátricos previos (51).

Respecto de los efectos crónicos, destaca el trastorno perceptivo persistente inducido por alucinógenos (HPPD por sus siglas en inglés) un cuadro clínico debido probablemente a una alteración del influjo inhibitorio en el sistema cortical visual que genera alteraciones persistentes de la visión de larga duración inclusive por años, se estima que ocurre en 1 de cada 50.000 usuarios regulares de psicodélicos (52). Basados en un estudio sobre la encuesta nacional de salud y uso de drogas estadounidense de 2013 que incluyó a más de 130.000 personas, no se identificó asociación entre el uso de psicodélicos clásicos (LSD, peyote o psilocibina) y el HPPD (53).

La psilocibina se encuentra en la parte más baja del potencial de consumo nocivo cuando se la compara con otras sustancias de riesgo ya que genera taquifilaxia, puede producir experiencias displacenteras, no se asocia con un síndrome de abstinencia reconocido ni con un comportamiento compulsivo de búsqueda (54).

5. Conclusiones

La PAP en un modelo psicodélico es una intervención integral que cuenta con evidencia clínica de eficacia y seguridad para el estrés existencial y la ansiedad vinculada con enfermedad terminal, el trastorno por consumo de alcohol y el trastorno depresivo (para esta última indicación se encuentra en proceso de aprobación). Además, se ha utilizado con un buen desempeño en trastorno por consumo de tabaco, trastorno obsesivo compulsivo, y sobrevivientes a VIH con desmoralización, pero aún estas líneas de investigación están en desarrollo. En la figura 2 se resume la síntesis presentada a manera de un mapa sobre el conocimiento actual basado en sus diferentes usos y modelos.

Atravesamos un proceso habitual en el desarrollo de una nueva tecnología, y sobre la PAP nos encontramos en el pico de las expectativas, pero la burbuja estallará posiblemente dejando desilusión (55). Una vez superadas las urgencias de la época confiamos en que el rigor científico sirva para sostener un conocimiento estable que nos habilite a utilizar esta herramienta.

Bibliografía

- 1. Carrera Ignacio. Investigaciones contemporáneas sobre sustancias psicodélicas. UDELAR; 2021; Montevideo.
- 2. Naranjo C. Exploraciones psicodélicas: para la transformación colectiva de la conciencia. Barcelona: La Llave; 2016.
- 3. Passie T, Seifert J, Schneider U, Emrich HM.

The pharmacology of psilocybin. *Addict Biol.* octubre de 2002;7(4):357-64.

- 4. Becker AM, Holze F, Grandinetti T, Klaiber A, Toedtli VE, Kolaczynska KE, et al. Acute Effects of Psilocybin After Escitalopram or Placebo Pretreatment in a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study in Healthy Subjects. *Clin Pharmacol Ther.* abril de

2022;111(4):886-95.

- 5. Hasler F, Bourquin D, Brenneisen R, Bär T, Vollenweider FX. Determination of psilocin and 4-hydroxyindole-3-acetic acid in plasma by HPLC-ECD and pharmacokinetic profiles of oral and intravenous psilocybin in man. *Pharm Acta Helv.* junio de 1997;72(3):175-84.
- 6. MacCallum CA, Lo LA, Pistawka CA, Deol

- JK. Therapeutic use of psilocybin: Practical considerations for dosing and administration. *Front Psychiatry*. 2022;13.
- 7. Vollenweider FX, Kometer M. The neurobiology of psychedelic drugs: implications for the treatment of mood disorders. *Nat Rev Neurosci*. septiembre de 2010;11(9):642-51.
- 8. Stahl SM, editor. *Treatments for Mood Disorders: So-Called "Antidepressants" and "Mood Stabilizers"*. En: *Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications* [Internet]. Cambridge: Cambridge University Press; 2022 p. 283-358.
- 9. Ross S, Franco S, Collin R. Psilocybin. En: Grob CS, Grigsby J, Agin-Liebes G, editores. *Handbook of medical hallucinogens*. First. New York, NY: The Guilford Press; 2021.
- 10. López-Giménez JF, González-Maeso J. Hallucinogens and Serotonin 5-HT_{2A} Receptor-Mediated Signaling Pathways. En: Halberstadt AL, Vollenweider FX, Nichols DE, editores. *Behavioral Neurobiology of Psychedelic Drugs* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer; 2018 p. 45-73.
- 11. Moliner R, Giry M, Brunello CA, Kovaleva V, Biojone C, Enkavi G, et al. Psychedelics promote plasticity by directly binding to BDNF receptor TrkB. *Nat Neurosci*. junio de 2023;26(6):1032-41.
- 12. Vollenweider FX, Vontobel P, Hell D, Leenders KL. 5-HT Modulation of Dopamine Release in Basal Ganglia in Psilocybin-Induced Psychosis in Man—A PET Study with [¹¹C]raclopride. *Neuropsychopharmacology*. mayo de 1999;20(5):424-33.
- 13. Rucker JJ, Erritzoe D. Psilocybin. En: Nutt D, Castle D, editores. *Psychedelics as Psychiatric Medications*. Oxford University Press; 2023. p. 0
- 14. Carhart-Harris R, Friston KJ. REBUS and the Anarchic Brain: Toward a Unified Model of the Brain Action of Psychedelics. *Barker EL, editor. Pharmacol Rev*. 1 de julio de 2019;71(3):316-44.
- 15. Carbonaro TM, Bradstreet MP, Barrett FS, MacLean KA, Jesse R, Johnson MW, et al. Survey study of challenging experiences after ingesting psilocybin mushrooms: Acute and enduring positive and negative consequences. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. diciembre de 2016;30(12):1268-78.
- 16. Preller KH, Vollenweider FX. Phenomenology, Structure, and Dynamic of Psychedelic States. *Curr Top Behav Neurosci*. 2018;36:221-56.
- 17. Ko K, Knight G, Rucker JJ, Cleare AJ. Psychedelics, Mystical Experience, and Therapeutic Efficacy: A Systematic Review. *Front Psychiatry*. 2022;13.
- 18. Furst PT. Los alucinógenos y la cultura. *Fondo de Cultura Económica*; 1980. 343 p.
- 19. Hoffman A. *LSD My Problem Child* (4th Edition): Reflections on Sacred Drugs, Mysticism and Science. 4th edition. Santa Cruz, Calif.: Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies; 2017. 224 p.
- 20. Apud I, Carrera I, Scuro J, Montero F. ¿Es posible desarrollar investigaciones clínicas utilizando sustancias psicodélicas en Uruguay?: pasado y presente de las investigaciones sobre el potencial medicinal de los psicodélicos. *Rev Psiquiatr Urug*. 2021;63:76.
- 21. Nutt D. Psychedelic drugs a new era in psychiatry? *Dialogues Clin Neurosci*. 2019;21(2):139-47.
- 22. Weil AT. Drug, Set, and Setting: The Basis for Controlled Intoxicant Use. *J Psychoactive Drugs*. 1 de julio de 1984;16(3):271-271.
- 23. Yaden DB, Earp D, Graziosi M, Friedman-Wheeler D, Luoma JB, Johnson MW. Psychedelics and Psychotherapy: Cognitive-Behavioral Approaches as Default. *Front Psychol*. 23 de mayo de 2022;13:873279.
- 24. Passie T, Guss J, Krähenmann R. Lower-dose psycholytic therapy – A neglected approach. *Front Psychiatry*. 2022;13.
- 25. Olson DE. Psychoplastogens: A Promising Class of Plasticity-Promoting Neurotherapeutics. *J Exp Neurosci*. 19 de septiembre de 2018;12:1179069518800508.
- 26. Rasmussen K, Olson DE. Psychedelics as Standard of Care? Many Questions Remain. *Camb Q Health Ethics*. octubre de 2022;31(4):477-81.
- 27. Rootman JM, Kiraga M, Kryskow P, Harvey K, Stamets P, Santos-Brault E, et al. Psilocybin microdosers demonstrate greater observed improvements in mood and mental health at one month relative to non-microdosing controls. *Sci Rep*. 30 de junio de 2022;12(1):11091.
- 28. Cavanna F, Muller S, De La Fuente LA, Zamberlan F, Palmucci M, Janeckova L, et al. Microdosing with psilocybin mushrooms: a double-blind placebo-controlled study. *Transl Psychiatry*. 2 de agosto de 2022;12(1):307.
- 29. Marschall J, Fejer G, Lempe P, Prochazkova L, Kuchar M, Hajkova K, et al. Psilocybin microdosing does not affect emotion-related symptoms and processing: A preregistered field and lab-based study. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. enero de 2022;36(1):97-113.
- 30. Pearson C, Siegel J, Gold JA. Psilocybin-assisted psychotherapy for depression: Emerging research on a psychedelic compound with a rich history. *J Neurol Sci*. marzo de 2022;434:120096.
- 31. Johnson MW, Richards WA, Griffiths RR. Human Hallucinogen Research: Guidelines for Safety. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. agosto de 2008;22(6):603-20.
- 32. Garcia-Romeu A, Barrett FS, Carbonaro TM, Johnson MW, Griffiths RR. Optimal dosing for psilocybin pharmacotherapy: Considering weight-adjusted and fixed dosing approaches. *J Psychopharmacol (Oxf)*. 1 de abril de 2021;35(4):353-61.
- 33. Moreno FA, Wiegand CB, Taitano EK, Delgado PL. Safety, Tolerability, and Efficacy of Psilocybin in 9 Patients With Obsessive-Compulsive Disorder. *J Clin Psychiatry*. 15 de noviembre de 2006;67(11):18864.
- 34. Ross S, Agrawal M, Griffiths RR, Grob C, Berger A, Henningfield JE. Psychedelic-assisted psychotherapy to treat psychiatric and existential distress in life-threatening medical illnesses and palliative care. *Neuropharmacology*. septiembre de 2022;216:109174.
- 35. Grob CS, Danforth AL, Chopra GS, Hagerty M, McKay CR, Halberstadt AL, et al. Pilot study of psilocybin treatment for anxiety in patients with advanced-stage cancer. *Arch Gen Psychiatry*. enero de 2011;68(1):71-8.
- 36. Ross S, Bossis A, Guss J, Agin-Liebes G, Malone T, Cohen B, et al. Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with life-threatening cancer: a randomized controlled trial. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. diciembre de 2016;30(12):1165-80.
- 37. Griffiths RR, Johnson MW, Carducci MA, Umbricht A, Richards WA, Richards BD, et al. Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. diciembre de 2016;30(12):1181-97.
- 38. Anderson BT, Danforth A, Daroff PR, Stauffer C, Ekman E, Agin-Liebes G, et al. Psilocybin-assisted group therapy for demoralized older long-term AIDS survivor men: An open-label safety and feasibility pilot study. *eClinicalMedicine*. 1 de octubre de 2020;27.
- 39. Shnyder S, Ameli R, Sinaei N, Berger A, Agrawal M. Psilocybin-assisted therapy improves psycho-social-spiritual well-being in cancer patients. *J Affect Disord*. 15 de febrero de 2023;323:592-7.
- 40. Apud I, Montero F, Craig I. Revisión sistemática de la terapia con psilocibina en ansiedad y depresión de pacientes oncológicos. *Cuad Neuropsicol Panam J Neuropsychol [Internet]*. 2023 ;17(1).
- 41. Johnson MW, Garcia-Romeu A, Cosimano MP, Griffiths RR. Pilot study of the 5-HT_{2A} R agonist psilocybin in the treatment of tobacco addiction. *J Psychopharmacol (Oxf)*. noviembre de 2014;28(11):983-92.
- 42. Bogenschutz MP, Forcehimes AA, Pommy JA, Wilcox CE, Barbosa PCR, Strassman RJ. Psilocybin-assisted treatment for alcohol dependence: a proof-of-concept study. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. marzo de 2015;29(3):289-99.
- 43. Bogenschutz MP, Ross S, Bhatt S, Baron T, Forcehimes AA, Laska E, et al. Percentage of Heavy Drinking Days Following Psilocybin-Assisted Psychotherapy vs Placebo in the Treatment of Adult Patients With Alcohol Use Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 1 de octubre de 2022;79(10):953.
- 44. Carhart-Harris RL, Bolstridge M, Rucker J, Day CMJ, Erritzoe D, Kaelen M, et al. Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study. *Lancet Psychiatry*. julio de 2016;3(7):619-27.
- 45. Carhart-Harris R, Giribaldi B, Watts R, Baker-Jones M, Murphy-Beiner A, Murphy R, et al. Trial of Psilocybin versus Escitalopram for Depression. *N Engl J Med*. 15 de abril de 2021;384(15):1402-11.
- 46. Davis AK, Barrett FS, May DG, Cosimano MP, Sepeda ND, Johnson MW, et al. Effects of Psilocybin-Assisted Therapy on Major Depressive Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 1 de mayo de 2021;78(5):481.
- 47. Von Rotz R, Schindowski EM, Jungwirth J, Schuldt A, Rieser NM, Zahoransky K, et al. Single-dose psilocybin-assisted therapy in major depressive disorder: a placebo-controlled, double-blind, randomised clinical trial. *eClinicalMedicine*. febrero de 2023;56:101809.
- 48. Sloshower J, Skosnik PD, Safi-Aghdam H, Pathania S, Syed S, Pittman B, et al. Psilocybin-assisted therapy for major depressive disorder: An exploratory placebo-controlled, fixed-order trial. *J Psychopharmacol (Oxf)*. 1 de julio de 2023;37(7):698-706.
- 49. Raison CL, Sanacora G, Woolley J, Heinzerling K, Dunlop BW, Brown RT, et al. Single-Dose Psilocybin Treatment for Major Depressive Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 5 de septiembre de 2023;330(9):843.
- 50. Goodwin GM, Aaronson ST, Alvarez O, Arden PC, Baker A, Bennett JC, et al. Single-Dose Psilocybin for a Treatment-Resistant Episode of Major Depression. *N Engl J Med*. 3 de noviembre de 2022;387(18):1637-48.
- 51. Honyiglo E, Franchi A, Cartiser N, Bottinelli C, Advenier AS, Bévalot F, et al. Unpredictable Behavior Under the Influence of "Magic Mushrooms": A Case Report and Review of the Literature. *J Forensic Sci*. julio de 2019;64(4):1266-70.
- 52. Halpern JH, Lerner AG, Passie T. A Review of Hallucinogen Persisting Perception Disorder (HPPD) and an Exploratory Study of Subjects Claiming Symptoms of HPPD. *Curr Top Behav Neurosci*. 2018;36:333-60.
- 53. Krebs TS, Johansen PØ. Psychedelics and mental health: a population study. *PLoS One*. 2013;8(8):e63972.
- 54. Nutt DJ, King LA, Phillips LD. Drug harms in the UK: a multicriteria decision analysis. *The Lancet*. noviembre de 2010;376(9752):1558-65.
- 55. Yaden DB, Potash JB, Griffiths RR. Preparing for the Bursting of the Psychedelic Hype Bubble. *JAMA Psychiatry*. 1 de octubre de 2022;79(10):943.

Actualización en psiconeurofarmacología: Esketamina

Resumen

El trastorno depresivo mayor, una de las causas más importantes de discapacidad, afecta a 300 millones de personas a nivel mundial. Aunque el advenimiento de los antidepresivos de segunda y tercera generación, representaron un punto de inflexión en el tratamiento de los trastornos depresivos, la progresión de hasta el 30% de los pacientes con trastorno depresivo mayor hacia lo que se conoce como depresión resistente al tratamiento, ha establecido un desafío clínico mayúsculo. Esketamina, el isómero S de la ketamina racémica, posee un mecanismo de acción innovador que afecta la neurotransmisión glutamatérgica. En diferentes estudios, ha demostrado beneficios en el trastorno depresivo mayor y la depresión resistente al tratamiento, con un perfil aceptable de seguridad. En la presente reseña, se abordan los puntos clave sobre la farmacología y la experiencia clínica con esketamina.

Palabras clave

Esketamina – Antidepresivos – Trastorno depresivo mayor – Depresión resistente al tratamiento.

Scolari MJ. "Actualización en psiconeurofarmacología: Esketamina". *Psicofarmacología* 2023;22:12-14.

Puede consultar otros artículos publicados por los autores en la revista *Psicofarmacología* en sciens.com.ar

Introducción

El trastorno depresivo mayor (TDM) es una de las causas más importantes de discapacidad en el mundo. Según la Organización Mundial de la Salud, afecta alrededor de 300 millones de personas adultas a nivel mundial. Los pacientes con TDM poseen serias limitaciones en la interacción social, problemas laborales, deterioro del estado general de salud y del aseo personal, ideación suicida, entre otros signos y síntomas (1). Notablemente, alrededor del 30% de los pacientes con TDM, desarrollan síntomas resistentes a los tratamientos farmacológicos, desencadenando un síndrome conocido como depresión resistente al tratamiento (DRT). Gaynes y colaboradores (2) definieron la DRT como la ausencia de respuesta a dos o más antidepresivos orales indicados a las dosis y duración adecuadas.

Brevemente, los antidepresivos de tercera y cuarta generación (hoy de uso muy habitual) basan su mecanismo de acción en la inhibición de la recaptación de monoaminas (serotonina y/o noradrenalina) a nivel central. Entre ellos podemos mencionar: citalopram, escitalopram, fluoxetina, paroxetina, sertralina (inhibidores de la recaptación de serotonina); venlafaxina,

desvenlafaxina, duloxetine (inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina o duales); bupropion (inhibidor de la recaptación de noradrenalina) (Tabla 1). El incremento del tono monoaminérgico estaría relacionado con la reversión del deterioro de la red neuronal, típico en TDM, por aumento de la síntesis del factor neurotrófico derivado del cerebro, *brain derived neurotrophic factor* (BDNF), en inglés. Aunque este grupo de medicamentos representaron un punto de inflexión en el tratamiento de los trastornos depresivos, respecto de sus antepasados inhibidores de la monoamino oxidasa y los antidepresivos tricíclicos, la mejora en la signo sintomatología del paciente no se observa sino hasta pasadas, al menos, dos semanas de tratamiento continuo a dosis adecuadas.

En esta reseña, se describirán las características principales de una nueva estrategia terapéutica con un mecanismo de acción y forma farmacéutica novedosos para el tratamiento del TDM y DRT: Esketamina (ESK).

Indicaciones aprobadas

Según la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), la ESK, en combina-

Tabla 1

Comparación general de los distintos medicamentos en el tratamiento del TDM.

Medicamento	Mecanismo de acción	NT involucrado	Vía de administración
Citalopram, Escitalopram, paroxetina, fluoxetina.	Inhibición de la recaptación de serotonina	Serotonina	Oral
Venlafaxina, desvenlafaxina	Inhibición dual de la recaptación de monoaminas	Serotonina y noradrenalina	Oral
Bupropion	Inhibición de la recaptación de dopamina	Noradrenalina	Oral
Amitriptilina	Inhibidor tricíclico de la recaptación de monoaminas	Serotonina y noradrenalina	Oral
Esketamina	Antagonista NMDA	Glutamato	Nasal

NMDA: N-metil-D-aspartato. NT: neurotransmisor.

ción con uno o más antidepresivos orales, se encuentra aprobada para el tratamiento de:

- DRT en adultos.
- TDM en adultos con ideación y/o comportamiento suicida (3).

Bases neurocientíficas y mecanismo de acción

Para comprender el mecanismo de acción de la ESK, se debe, primeramente, describir los cambios morfológicos y bioquímicos en los circuitos cerebrales que ocurren en los pacientes con TDM. Factores ambientales tales como traumas y/o aquellos que exponen al paciente a un estrés elevado pueden incrementar el riesgo de padecer depresión, con evolución hacia TDM y/o DRT. En principio, estos factores físicos o psicosociales producen cambios en la morfología y funcionamiento cerebral por atrofia neuronal en el hipocampo y la corteza prefrontal (CPF). Demeanescu y colaboradores (4), demostraron una disminución del volumen hipocámpal y de la CPF en pacientes con depresión. Esta disminución parecería estar relacionada con la duración y severidad de la enfermedad y el momento en que se instaura el tratamiento. Notablemente, McEwen y otros (5) han sugerido que estos cambios serían reversibles una vez cesada la exposición al estrés. Las redes neurales principalmente afectadas en pacientes con TDM son la red de modo predeterminado (*default mode network*), responsable de la introspección y cavilación; la red prominente (*saliency network*) que procesa información de fuentes externas y la red ejecutiva central (*central executive network*) responsable de la memoria de trabajo y la atención.

Se propone que la alteración de la neurotransmisión excitatoria por glutamato y la inhibitoria por ácido γ -aminobutírico (GABA) estaría relacionada con los cambios de la información cerebral intrínseca y extrínseca compatibles con el TDM. Esta observación, le da a la neurotransmisión excitatoria e inhibitoria mediada por estas moléculas, una jerarquía superior a la modulación mediada por monoaminas, las cuales poseen roles más circunscriptos y proveen señales extrínsecas a la corteza cerebral. Estudios preclínicos han demostrado que el estrés crónico causa atrofia de las dendritas de neuronas piramidales en la CPF y el hipocampo, así como el descenso de proteínas necesarias para la síntesis y transporte vesicular de glutamato y GABA (6). Considerando estos hallazgos, es posible que la intervención farmacológica sobre estos sistemas de neurotransmisión contrarreste los cambios morfológicos y bioquímicos observados en TDM y DRT. Sin embargo, la implicancia a nivel global de tales neurotransmisores, presenta el desafío de la elevada probabilidad de ocurrencia de efectos adversos devenidos de su modulación con fármacos.

La ESK, corresponde al isómero S de la ketamina racémica. ESK se comporta como un antagonista del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) de glutamato. Dicho receptor es un pentámero que se comporta como un canal iónico. Cuando la membrana neuronal se encuentra en reposo, el receptor NMDA permanece cerrado a expensas del ion magnesio. Cuando ocurre el inicio de la despolarización neuronal, el magnesio se desprende del receptor y los cambios de posición generados por el glutamato producen la apertura del canal iónico, favoreciendo la entrada de calcio hacia el interior de la neurona. La corriente de calcio contribuye al mantenimiento del potencial de acción de entrada permitiendo que la neurona se excite completamente (7).

Considerando los cambios sobre la neurotransmisión gluta-

matérgica, descritos anteriormente, el bloqueo NMDA mediado por ESK parece contrapuesto a lo requerido para el tratamiento del TDM o la DRT. Sin embargo, la unión de ESK al receptor NMDA produce un *burst* o “estallido” paradójico de liberación de glutamato. Un punto importante, es que este *burst* posee pocos minutos de duración, lo cual es crítico para limitar la excitotoxicidad. Sin embargo, su efecto en la red neural se extiende hasta por 7 días (8). Se postula, que el bloqueo NMDA causado por ESK, en interneuronas GABAérgicas, lleva a la desinhibición de la transmisión mediada por glutamato. Finalmente, el *burst* glutamatérgico inducido por ESK (y ketamina) lleva la formación de nuevas sinapsis a expensas de los efectos mediados por BDNF y la vía de señalización mTORC1 (9).

Por lo antes descrito, ESK (en forma de spray nasal) recibió la vía de aprobación rápida (*fast track*) por la *Food and Drugs Administration* (FDA) y está disponible en Argentina.

Experiencia clínica

En 2019, Fedgchin y colaboradores (10) llevaron a cabo un estudio doble ciego, controlado y randomizado que estudió la eficacia y seguridad de la ESK en *spray* nasal a dosis fijas (TRANSFORM-1). Incluyeron 318 pacientes con diagnóstico de depresión moderada a severa o DRT. Fueron randomizados en relación 1:1:1 para recibir ESK 56mg bisemanal, ESK 84mg bisemanal o placebo. Todos los grupos recibieron, además, un tratamiento antidepresivo *de novo* durante 4 semanas. Este último fue asignado de manera no ciega por el investigador y podía tratarse de escitalopram, sertralina, duloxetina o venlafaxina de liberación sostenida. El desenlace principal del estudio fue el cambio al día 28 de tratamiento, desde la línea de base, del *Montgomery-Asberg Depression Rating Score* (MADRS). Si bien, los autores no lograron demostrar diferencias significativas entre los grupos, concluyeron que los efectos observados para los grupos tratados con ESK superaron aquellos reportados para otros tratamientos antidepresivos, comparados contra placebo, en pacientes similares. Los efectos adversos más comunes detectados en los grupos ESK fueron, náuseas, disociación, mareos, vértigo y cefalea.

En 2022, Martinotti y colaboradores (11) llevaron a cabo el ensayo REAL-ESK, un estudio observacional, multicéntrico y retrospectivo, sobre 116 pacientes con DRT. El objetivo fue determinar la eficacia y seguridad de la ESK en *spray* nasal. Para ello observaron el valor del MADRS y del *Hamilton Anxiety Rating Scale* (HAM-A) en tres momentos diferentes: línea de base (T0), a un mes de iniciado el tratamiento (T1) y a los tres meses (T2). Los autores hallaron un descenso significativo de los síntomas depresivos en T1 y T2 respecto de T0. Además, detectaron un incremento del 64,2% en la respuesta clínica al tratamiento con ESK y una tasa de remisión del 40,6% entre T1 y T2. Los efectos adversos observados fueron comparables a los reportados en estudios randomizados, sin que ninguno de ellos sea grave o inesperado.

D’Andrea y colaboradores (12), realizaron un análisis *post-hoc*, del estudio REAL-ESK, recién descrito, focalizando la atención en los pacientes mayores de 65 años. La justificación para realizar dicho análisis fue el hecho de que del total de pacientes con TDM, los ancianos representan un 30% y que, además, el pronóstico en este grupo de etario es peor comparado con aquellos de menor edad. Se estudiaron 30 pacientes añosos con TDM expuestos a múltiples fármacos como tratamiento de base de esta patología (antidepresivos, benzo-

Tabla 2

Resumen de las características de los estudios descritos

Autor	Año	Diseño	Tratamiento evaluado	Pacientes incluidos	Resultados
Fedgchin y col. (TRANSFORM-1)	2019	Randomizado, controlado con placebo, doble ciego.	(ESK 58mg bisemanal o ESK 84mg bisemanal) + ATD inhibidor de la recaptación de monoaminas	318	Sin diferencias significativas en la reducción del MADRS
Martinotti y col. (REAL-ESK)	2022	Observacional, retrospectivo, multicéntrico.	ESK 58mg bisemanal o ESK 84mg bisemanal ± psicotrópicos	116	Reducción porcentual del MADRS y HAM-A
D Andrea y col.	2023	Análisis post-hoc del RE-AL-ESK (pacientes añosos)	ESK 58mg bisemanal o ESK 84mg bisemanal ± psicotrópicos	30	Reducción porcentual del MADRS y HAM-A

ESK: Esketamina. HAM-A: Hamilton Anxiety Rating Scale. MADRS: Montgomery-Asberg Depression Rating Score.

diacepinas, estabilizadores del ánimo y/o antipsicóticos). Se observó un descenso significativo del MADRS y HAM-A en T1 y T2 respecto de T0. Notablemente, los autores reportaron un abandono del 20% de los pacientes a lo largo del estudio. Los efectos adversos más frecuentemente detectados fueron: mareos, disociación, sedación y somnolencia (Tabla 2).

Finalmente, Echegaray y colaboradores (13) publicaron un trabajo, disparador de hipótesis, en el que evaluaron si la intensidad de la disociación producida por ESK y/o ketamina racémica predice el efecto antidepressivo 24 horas después de una dosis de uno u otro fármaco. Para entender los fundamentos de este estudio se debe remarcar que el *burst* glutamatergico producido por ESK o ketamina produciría un rápido y visible efecto antidepressivo luego de la administración. Realizaron un análisis secundario de los datos obtenidos de un estudio randomizado de dos ramas (14). Una de ellas recibió ESK y otra ketamina. Incluyeron 61 pacientes con diagnóstico de TDM mayores de 18 años y determinaron el estado de disociación mediante el *Clinician Administered Dissociative State Scale* (CADSS) y la eficacia usando MADRS. Los autores observaron que cuando el valor del CADSS era de 15 o menos, se detectaba que por cada unidad de descenso en dicho score se asoció media unidad de descenso del MADRS a las 24 horas de administradas las drogas.

Comentarios finales

La introducción de los antidepressivos de segunda y tercera generación ha revolucionado el tratamiento de los trastornos

depresivos, mediante la modulación de la neurotransmisión monoaminérgica. Si bien han mejorado la relación eficacia/seguridad respecto de los antidepressivos tricíclicos y los inhibidores de la monoaminoxidasa, poseen una latencia visible en la aparición de sus efectos terapéuticos. Esto es un punto importante que debe ser comunicado debidamente al paciente con TDM en los que el sentimiento de desesperanza y/o anhedonia pueden alterar la adherencia al tratamiento frente a esta demora. La aparición de la ESK, derivada de la ya conocida ketamina racémica, puede representar un aporte sustancial al arsenal terapéutico. Aunque por el momento es poco lo que se sabe de forma acabada sobre su eficacia y, particularmente, sobre su seguridad, los resultados de los ensayos clínicos parecen alentadores. La aparición “veloz” de sus efectos terapéuticos cuando se administra conjuntamente con otros antidepressivos representa su principal ventaja. Su baja frecuencia de administración (bisemanal el primer mes y semanal luego) podría representar un beneficio adicional (3). Sin embargo, se debe trabajar intensamente con el paciente y su entorno para evitar el olvido de la aplicación. La presentación de la ESK (*spray* nasal) es innovadora, pero requiere un pequeño período de aprendizaje para que el paciente se lo aplique correctamente.

En resumen, la introducción de la ESK al mercado posee el potencial de producir beneficios en patologías extremadamente discapacitantes como el TDM y la DRT, con un aparentemente aceptable perfil de seguridad. La experiencia venidera en el uso del fármaco brindará información concluyente para definir el posicionamiento de la ESK como parte del tratamiento de los trastornos antes mencionados.

Bibliografía

1. Depresión. Organización Mundial de la Salud. 2023. Disponible en URL: Depresión (who.int). Consultado: 12-11-2023.
2. Gaynes BN, Lux L, Gartlehner G, Asher G, Forman-Hoffman V, Green J, Boland E, Weber RP, Randolph C, Bann C, Coker-Schwimmer E, Viswanathan M, Lohr KN. Defining treatment-resistant depression. *Depress Anxiety*. 2020;37(2):134-145. doi: 10.1002/da.22968.
3. Prospecto SPRAVATO®. Spray nasal. Janssen – Cilag Pharmaceuticals.
4. Demeanescu LR, Colic L, Li M, Safran A, Biswal B, Metzger CD, Li S, Walter M. A spectroscopic approach toward depression diagnosis: local metabolism meets functional connectivity. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2017;267(2):95-105. doi: 10.1007/s00406-016-0726-1.
5. McEwen BS, Bowles NP, Gray JD, Hill MN, Hunter RG, Karatsoreos IN, Nasca C. Mechanisms of stress in the brain. *Nat Neurosci*. 2015;18(10):1353-63. doi: 10.1038/nn.4086.
6. Duman RS, Sanacora G, Krystal JH. Altered Connectivity in Depression: GABA and Glutamate Neurotransmitter Deficits and Reversal by Novel Treatments. *Neuron*. 2019;102(1):75-90. doi: 10.1016/j.neuron.2019.03.013.
7. Pittenger C, Sanacora G, Krystal JH. The NMDA receptor as a therapeutic target in major depressive disorder. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. 2007;6(2):101-15. doi: 10.2174/187152707780363267.
8. Zarate CA Jr, Singh JB, Carlson PJ, Brutsche NE, Ameli R, Luckenbaugh DA, Charney DS, Manji HK. A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(8):856-64. doi: 10.1001/archpsyc.63.8.856.
9. Duman RS, Aghajanian GK, Sanacora G, Krystal JH. Synaptic plasticity and depression: new insights from stress and rapid-acting antidepressants. *Nat Med*. 2016;22(3):238-49. doi: 10.1038/nm.4050.
10. Fedgchin M, Trivedi M, Daly EJ, Melkote R, Lane R, Lim P, et al. Efficacy and Safety of Fixed-Dose Esketamine Nasal Spray Combined With a New Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: Results of a Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Study (TRANSFORM-1). *Int J Neuropsychopharmacol*. 2019;22(10):616-630. doi: 10.1093/ijnp/pyz039.
11. Martinotti G, Vita A, Fagioli A, Maina G, Bertolino A, Dell'Osso B, et al. Real-world experience of esketamine use to manage treatment-resistant depression: A multicentric study on safety and effectiveness (REAL-ESK study). *J Affect Disord*. 2022;319:646-654. doi: 10.1016/j.jad.2022.09.043.
12. d'Andrea G, Chiappini S, McIntyre RS, Stefanelli G, Carullo R, Andriola I, et al. Investigating the Effectiveness and Tolerability of Intranasal Esketamine Among Older Adults With Treatment-Resistant Depression (TRD): A Post-hoc Analysis from the REAL-ESK Study Group. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2023;31(12):1032-1041. doi: 10.1016/j.jagp.2023.06.016.
13. Echegaray MVF, Mello RP, Magnavita GM, Leal GC, Correia-Melo FS, Jesus-Nunes AP, et al. Does the intensity of dissociation predict antidepressant effects 24 hours after infusion of racemic ketamine and esketamine in treatment-resistant depression? A secondary analysis from a randomized controlled trial. *Trends Psychiatry Psychother*. 2023. doi: 10.47626/2237-6089-2022-0593.
14. Correia-Melo FS, Leal GC, Vieira F, Jesus-Nunes AP, Mello RP, Magnavita G, et al. Efficacy and safety of adjunctive therapy using esketamine or racemic ketamine for adult treatment-resistant depression: A randomized, double-blind, non-inferiority study. *J Affect Disord*. 2020;264:527-534. doi: 10.1016/j.jad.2019.11.086.



Luradon[®]

Lurasidona 20-40-60-80 mg

Atípico con eficacia antidepressiva

- EPISODIOS DEPRESIVOS ASOCIADOS CON EL TRASTORNO BIPOLAR I (DSM IV)
- ESQUIZOFRENIA (DSM IV)

• Afinidad por las necesidades del paciente

- Diversidad de concentraciones para asegurar una dosificación adecuada



Información
para
prescribir



 Gador

Neuro- Psiquiatría



Gador



● **Alplacin[®]**
Alprazolam 1 y 2 mg

● **Clonazam[®]**
Clonazepam 2 mg

Clonazam[®] Gotas
Clonazepam 2,5 mg / 1 ml

● **Deslafax[®]**
Desvenlafaxina 50 y 100 mg

● **Divalprex[®]**
Divalproato de sodio 250-500 mg

● **Duxetin[®]**
Duloxetina 30 y 60 mg

● **Elafax[®]**
Venlafaxina 75 mg

Elafax LP[®]
Venlafaxina 37.5, 75 y 150 mg

● **Foxetin[®]**
Fluoxetina 20 mg

● **Gavin[®]**
Pregabalina 75, 150 y 300 mg

● **Lamocas[®]**
Lamotrigina 50 y 100 mg

● **Litinex[®]**
Carbonato de Litio 300 mg

● **Luradon[®]**
Lurasidona 20, 40, 60 y 80 mg

● **Recit[®]**
Atomoxetina 10, 18, 25 y 40 mg

● **Risperix[®]**
Risperidona 1 y 3 mg

Risperix[®] Gotas
Risperidona 1 mg/ml

● **Somit[®]**
Zolpidem 10 mg

● **Vanserin[®] 34 mg**
Pimavanserina 34 mg