

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS**

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**ESCUELA DE MEDICINA Y CIRUGÍA**



**TÍTULO:**

**Análisis de los tratamientos farmacoterapéuticos más recientes para la depresión unipolar resistente y trastornos de ansiedad, su implementación y aporte en la salud mental de personas adultas**

**Nombres de estudiantes:**

**Francisco Diago Herrero**

**Víctor Jesús Gaviño Belenguer**

**Tutor profesional:**

**Dr. Esteban Rosales**

**AÑO 2023**

## **I. Resumen**

La depresión y los trastornos de ansiedad son enfermedades mentales debilitantes que afectan a millones de personas en todo el mundo. A pesar de los avances en el tratamiento farmacológico y terapéutico, muchos pacientes no logran una remisión completa de sus síntomas. Esto ha llevado a la búsqueda de nuevos enfoques terapéuticos, y uno de los más prometedores es el uso de psicodélicos.

Los psicodélicos, como la psilocibina, la ayahuasca y el LSD han sido objeto de un renovado interés en la investigación médica y psicoterapéutica. Estas sustancias tienen la capacidad de inducir experiencias psicodélicas profundas y transformadoras, que pueden tener efectos terapéuticos significativos en pacientes con depresión.

Uno de los principales beneficios de los psicodélicos es su capacidad para producir cambios duraderos en la cognición, la emoción y la percepción. Estos cambios pueden ayudar a los pacientes a romper patrones de pensamiento negativos y rígidos, y a experimentar una mayor apertura y conexión con su entorno. Además, los psicodélicos pueden facilitar la introspección y la reflexión profunda, lo que puede ayudar a los pacientes a comprender y procesar las causas subyacentes de su depresión.

La investigación clínica ha demostrado resultados prometedores en el uso de psicodélicos en el tratamiento de la depresión. Estudios controlados han encontrado que la psilocibina, por ejemplo, puede producir mejoras significativas en los síntomas depresivos, así como en la calidad de vida y el bienestar psicológico de los pacientes. Además, se ha observado que los efectos terapéuticos de los psicodélicos pueden durar mucho tiempo después de la administración, lo que sugiere que pueden tener un impacto duradero en la salud mental de los pacientes.

## **II. Agradecimientos**

A la Universidad Internacional de las Américas, dirección de carrera, y en especial a nuestro tutor de tesis, por habernos apoyado y ayudado en cada paso del camino.

Gracias.

### **III. Dedicatoria**

A nuestras familias y amigos,  
por siempre acompañarnos en los momentos más difíciles.

## IV. Tabla de contenido

CAPÍTULO I- INTRODUCCIÓN	¡Error! Marcador no definido.
1.1 Introducción	¡Error! Marcador no definido.
1.2 Planteamiento del problema	¡Error! Marcador no definido.
1.3 Objetivos	¡Error! Marcador no definido.
1.3.1 Objetivo general	¡Error! Marcador no definido.
1.3.2 Objetivos específicos	¡Error! Marcador no definido.
1.4 Justificación	¡Error! Marcador no definido.
1.5 Antecedentes	¡Error! Marcador no definido.
1.5.1 Antecedentes históricos	¡Error! Marcador no definido.
1.5.2 Antecedentes internacionales	¡Error! Marcador no definido.
1.5.3 Antecedentes nacionales	¡Error! Marcador no definido.
CAPÍTULO II- MARCO TEÓRICO	¡Error! Marcador no definido.
2.1 Salud	¡Error! Marcador no definido.
2.2 Salud mental	¡Error! Marcador no definido.
2.2.1 Salud mental: Situación en América Latina y el Caribe	¡Error!
<b>Marcador no definido.</b>	
3. Trastorno depresivo	¡Error! Marcador no definido.
3.1 Definición	¡Error! Marcador no definido.
3.2 Tipos de depresión y sus criterios diagnósticos	¡Error! Marcador no definido.
<b>definido.</b>	
3.3. Fisiopatología de los trastornos depresivos	¡Error! Marcador no definido.
<b>definido.</b>	
3.4. Escalas en el cribado y evaluación de la depresión	¡Error! Marcador no definido.
<b>definido.</b>	

4. Trastornos de ansiedad	¡Error! Marcador no definido.
4.1. Fisiopatología de los trastornos de ansiedad	¡Error! Marcador no definido.
4.2. Escalas en el cribado y evaluación de los trastornos de ansiedad	¡Error! Marcador no definido.
5. Tratamiento farmacológico de la depresión	¡Error! Marcador no definido.
6. Tratamiento farmacológico de los trastornos de ansiedad	¡Error! Marcador no definido.
7. Depresión y su tratamiento con psicodélicos	¡Error! Marcador no definido.
7.1. Psilocibina	¡Error! Marcador no definido.
7.2. LSD	¡Error! Marcador no definido.
7.3. AYAHUASCA/DMT	¡Error! Marcador no definido.
7.4. Ketamina	¡Error! Marcador no definido.
8. Ansiedad y su tratamiento con psicodélicos	¡Error! Marcador no definido.
8.1. MDMA	¡Error! Marcador no definido.
CAPÍTULO III- MARCO METODOLÓGICO	¡Error! Marcador no definido.
3.1 Tipo de investigación (tipo, alcance y enfoque)	¡Error! Marcador no definido.
3.2 Fuentes de información	¡Error! Marcador no definido.
3.3 Criterios de búsqueda	¡Error! Marcador no definido.
3.4 Criterios de inclusión y exclusión	¡Error! Marcador no definido.
3.5 Análisis de la información	¡Error! Marcador no definido.
CAPÍTULO IV- ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS	¡Error! Marcador no definido.
CAPÍTULO V- CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	124
CAPÍTULO VI- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	127



## V. Lista de tablas

Tabla 1.....	85
Tabla 2.....	87
Tabla 3.....	89
Tabla 4.....	

## **CAPÍTULO I- INTRODUCCIÓN**

## **1.1 Introducción**

En esta investigación, se realizará una revisión bibliográfica a partir de fuentes internacionales, con el objetivo de conocer mejor los tratamientos farmacológicos más recientes y con mejores resultados, según la evidencia actual, para la depresión unipolar resistente y los trastornos de ansiedad. Esto se hará con el fin de aproximar las implicaciones que su uso tendría en el individuo, la salud mental y la sociedad como conjunto.

Por ello, en primer lugar, se desarrollará cuáles son los tratamientos utilizados convencionalmente en la medicina moderna para abordar estos trastornos, así como los resultados que su uso se ha evidenciado en diferentes estudios. En este apartado, se centrará en los fármacos de elección como primera línea para tratar estos trastornos. En segundo lugar, se describirá en detalle un grupo de fármacos que en los últimos años ha cobrado relevancia en el ámbito de la salud mental, con múltiples estudios e investigaciones llevadas a cabo alrededor del planeta, los psicodélicos. Se revisarán los resultados a partir de la evidencia actual, extraída de fuentes confiables, de las investigaciones más recientes llevadas a cabo en el ámbito internacional. Por último, a través del análisis de los datos recabados en la investigación, se determinará cuáles podrían ser los aportes de la implementación de estos fármacos en la salud mental de las personas que padecen de depresión unipolar resistente y trastornos de ansiedad.

Según datos de la Organización Mundial de la Salud, los trastornos depresivos y los trastornos de ansiedad fueron responsables de un total de más de 50 y 24.6 millones de años vividos con discapacidad, respectivamente, en el 2015. Durante años se han utilizado fármacos del grupo de los antidepresivos como tratamiento crónico, con remisiones parciales e incompletas en más de la mitad de los casos. En unos trastornos con una carga socioeconómica tan importante como la resaltada de acuerdo con los datos de la OMS, se hace necesaria ampliar la búsqueda de nuevas opciones terapéuticas<sup>1</sup>.

Al citar a De Gregorio et al., los psicodélicos arrojaron estudios prometedores en el manejo de trastornos de depresión y ansiedad en la década de 1970; sin embargo, este grupo farmacológico fue perseguido y criminalizado durante las décadas siguientes. Actualmente los individuos se encuentran en una época que algunos autores llaman el renacimiento de la investigación psicodélica; por ello, esta investigación aportará un nuevo enfoque al uso de psicodélicos en salud mental. Se evidenciará cuáles son las proyecciones actuales que este grupo de fármacos ofrecen a las personas con depresión unipolar resistente y trastornos de ansiedad.<sup>2</sup>

## **1.2 Planteamiento del problema**

Los trastornos psiquiátricos afectan a más de 350 millones de personas en todo el mundo, acarreando una dificultad económica y social importante en estos individuos. Sin embargo, el conocimiento sobre la etiología y los tratamientos de estas patologías se encuentran muy limitados en la actualidad. Según datos obtenidos por la OMS, la depresión afecta aproximadamente a 322 millones de personas, y se ha visto un aumento en su prevalencia del 18.4% en el periodo del 2005 al 2015<sup>1</sup>.

En esta investigación, se van a analizar las opciones terapéuticas más recientes y que ofrecen resultados prometedores en el manejo de la depresión unipolar resistente al tratamiento y los trastornos de ansiedad. Dentro de estos tratamientos, un grupo ha llamado particularmente la atención de los investigadores, y es el de los psicodélicos. Las sustancias psicodélicas actúan como agonistas serotoninérgicos de los receptores 5-HT<sub>2A</sub>. Las investigaciones, en los últimos años, parecen apuntar hacia un importante efecto antidepresivo y regulación del ánimo de la psilocibina y otros psicodélicos<sup>2</sup>.

Entre las décadas de 1950 y 1960, con la invención del LSD, se iniciaron múltiples estudios con los psicodélicos como tratamiento para trastornos mentales, los cuales demostraron resultados preliminares muy prometedores. Sin embargo, el uso de forma recreativa de estas sustancias y la asociación de su uso con la contracultura, desató un movimiento político opresor contra tales sustancias, incluido en el ámbito

científico. Afortunadamente, en los últimos años se ha despertado un nuevo interés en los usos terapéuticos de los psicodélicos y se han llevado a cabo múltiples estudios alrededor del globo<sup>2</sup>.

Por ello, la pregunta a la que se va a responder con esta investigación es: ¿Cuáles son las opciones farmacológicas más actualizadas en el manejo de la depresión unipolar resistente y los trastornos de ansiedad, así como los aportes que su implementación brindaría a la salud mental de las personas adultas?

### **1.3 Objetivos**

#### **1.3.1 Objetivo general**

Analizar los tratamientos farmacoterapéuticos más recientes para la depresión unipolar resistente y trastornos de ansiedad, su implementación y aportes a la salud mental de personas adultas, durante el I cuatrimestre del 2023.

#### **1.3.2 Objetivos específicos**

1. Describir las características generales de los tratamientos antidepresivos tradicionales, existentes en la medicina moderna para el manejo de depresión unipolar y trastornos de ansiedad en población adulta.

2. Identificar la farmacología de los fármacos psicodélicos y su implementación como tratamiento sobre la depresión unipolar y los trastornos de ansiedad en población adulta.

3. Determinar los aportes de los tratamientos farmacoterapéuticos más recientes en la salud mental de personas adultas con depresión unipolar y con trastornos de ansiedad.

### **1.4 Justificación**

Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el año 2019 cerca de mil millones de personas padecían alguna enfermedad mental, representando la principal causa de discapacidad en el planeta. Hay algunos riesgos descritos, como los abusos sexuales durante la infancia y el acoso por intimidación; sin embargo, muchos otros

factores como las desigualdades socioeconómicas, las guerras, las crisis climáticas y los problemas de salud pública podrían constituir un riesgo importante para la salud mental de personas de todo el globo<sup>3</sup>.

La Organización Mundial de la Salud resalta la susceptibilidad a la discriminación y la violación de los derechos humanos de las personas que sufren algún trastorno mental, siendo aquellas con menores recursos las que tienen mayoría de riesgo de desarrollar una enfermedad mental, y menor acceso a servicios de salud mental poseen. De hecho, al hablar de depresión, la OMS hace referencia a que solo el 23% de las personas con depresión en países de ingresos altos recibe abordaje formal por equipos de salud mental, en contraste con un 3% de aquellas personas que residen en países de moderados o bajos ingresos<sup>3</sup>.

Aunque el grupo farmacológico de primera línea de acción contra la depresión y los trastornos de ansiedad es el grupo de fármacos conocido como antidepresivos, aproximadamente la mitad de los pacientes no responden a este tratamiento, y hasta dos tercios no logran la remisión después del mismo. Además, se reportan efectos secundarios adversos no deseados tanto a corto como largo plazo, lo cual contribuye a la inadecuada adherencia al tratamiento, que es otro factor importante para tener en cuenta<sup>3</sup>.

Según los datos expuestos, se puede argumentar que estos trastornos son altamente prevalentes a nivel global. En cuanto al tratamiento farmacológico, los antidepresivos son los fármacos de elección; sin embargo, los mismos producen efectos indeseables en una proporción importante de los pacientes, y la respuesta no siempre es completa y se presenta una alta tasa de recurrencia tras la retirada del fármaco.

Por esta falta de efectividad y seguridad en los tratamientos tradicionales, y el surgimiento de nuevas opciones en el tratamiento de estos trastornos, se hace necesaria la búsqueda de más alternativas para el tratamiento de enfermedades tan prevalentes como la depresión y los trastornos de ansiedad. Con esta investigación se quiere encontrar nuevas medidas farmacológicas, con tratamientos que produzcan menor cantidad de efectos adversos, mayor tasa de respuesta completa y menores recurrencias una vez retirados los tratamientos.

De acuerdo con el Instituto de Investigaciones Psicológicas de la Universidad de Costa Rica, al citar la revista *TheLancet*, en el año 2020, Costa Rica presentó un incremento del 35.2% y del 35.6% en los trastornos depresivos y de ansiedad respectivamente, y los grupos más afectados fueron las mujeres y la población juvenil. En la misma publicación, el Instituto de Investigaciones Psicológicas menciona que el Hospital Nacional Psiquiátrico reportó un aumento en las solicitudes para intervenciones psicológicas y psiquiátricas desde mediados del año 2020<sup>4</sup>.

Según Sequeira-Cordero et al., al citar los datos del Centro Centroamericano de Población y el Instituto Nacional de Estadística y Censos, la depresión ha presentado una tendencia al alza en su prevalencia en los últimos años en Costa Rica, y la misma fue el triple de frecuente en mujeres que en hombres. Esta vez, cuando citan a Rojas-Carvajal et al., Sequeira-Cordero et al. exponen que la depresión también es más prevalente en áreas urbanas, atribuido probablemente a un estilo de vida cargado de estresores propios del hacinamiento por la alta densidad poblacional<sup>5</sup>.

Al citar los datos de una investigación llevada a cabo por Carazo et al. en Costa Rica durante el año 2020, Sequeira-Cordero et al. concluyeron que en el país hubo un incremento del 51% de las personas con sintomatología depresiva desde el inicio de la pandemia; un 7.6% mayor al estimado global<sup>5</sup>.

Según estos datos citados previamente sobre la situación de la depresión y los trastornos de ansiedad en Costa Rica, se puede llegar a algunas conclusiones sobre la situación actual en el medio: ambos trastornos se encuentran en incremento, tanto a nivel global como a nivel nacional; aquellas personas con mayor riesgo son las personas residentes en zonas urbanas, las mujeres y los jóvenes. También se observa que este incremento en la prevalencia ha afectado al sistema de salud, con un incremento de las intervenciones psicológicas y psiquiátricas por estos trastornos.

Este es un punto de partida interesante para la relevancia social que implica esta investigación. Un mejor conocimiento sobre la evidencia disponible a nivel internacional, de las más novedosas medidas terapéuticas para el manejo de estos trastornos, puede ser muy beneficioso; dando a conocer a los profesionales en salud mental y atención primaria

del medio estas medidas alternativas, con el fin de lograr una mejor respuesta terapéutica a este grupo tan grande de pacientes.

Chacón et al. describen los trastornos de ansiedad como un miedo y preocupación excesiva en las situaciones de la vida diaria, siendo situaciones que en realidad no representan un peligro real. Al citar a la OPS y a la OMS, Chacón et al. relatan que los trastornos de ansiedad ocupan el segundo lugar en el ranking de trastornos más incapacitantes en los países americanos. Según estos datos, en Costa Rica se observa una discapacidad del 4.1% debido a los trastornos de ansiedad<sup>6</sup>.

Chacón et al. resaltan que los antidepresivos representan la primera línea para la mayoría de los trastornos de ansiedad, excepto para las fobias específicas, aunque también son las benzodiazepinas altamente utilizadas y que, según el Consensus Statement on Social Anxiety Disorder del International Consensus Group on Depression and Anxiety, los antidepresivos pueden ayudar a prevenir síntomas ansiosos por su efecto sobre el sistema monoaminérgico. Exponen que existen determinados riesgos sobre la salud de los pacientes en el caso del sobretatamiento de estos trastornos, siendo uno de los principales el potencial adictivo de algunos de estos fármacos. Dentro de los riesgos descritos por la FDA se encuentran en riesgo de comportamiento, ideación suicida o automutilación<sup>6</sup>.

Esta vez hablando de las benzodiazepinas, Chacón et al. redactan que son ampliamente utilizadas para aliviar síntomas de los trastornos de ansiedad. Estas actúan sobre el sistema límbico, produciendo los efectos ansiolíticos y sedantes deseados; sin embargo, su uso no está exento de riesgo o complicaciones: ataxia, sedación, abstinencia, tolerancia, dependencia y alteraciones cognitivas son algunos de los efectos secundarios que pueden presentarse con su uso, no siendo recomendable por periodos mayores a 4-8 meses y usualmente presentando recurrencia de los síntomas, los cuales pueden ser peores a los iniciales, una vez discontinuado su uso<sup>6</sup>.

Al sintetizar la información brindada por Chacón et al. en su publicación Generalidades sobre el trastorno de ansiedad, este, al igual que la depresión, es un trastorno altamente prevalente en el medio costarricense, con una gran carga incapacitante sobre las personas que los padecen. En cuanto al tratamiento farmacológico de estos trastornos, se

basa principalmente en antidepresivos y benzodiacepinas, ambos con sus respectivos problemas relacionados con su uso y sin una tasa de curación significativa. Los datos obtenidos, a partir de esta publicación nacional, sustentan la idea de los investigadores de la necesidad de ampliar horizontes con lo que respecta al tratamiento farmacológico de los trastornos de ansiedad.

En resumen, los investigadores se encuentran ante dos entidades cuya prevalencia ha venido en aumento en las últimas décadas, y se ha intensificado desde la pandemia desatada por la COVID-19. El tratamiento farmacológico de ambas se centra en los antidepresivos y las benzodiacepinas principalmente, fármacos con alta tasa de efectos indeseables y una respuesta terapéutica no tan buena como se desearía frente a patologías tan prevalentes e incapacitantes como los son la depresión unipolar resistente y los trastornos de ansiedad. Por ello, la búsqueda de nuevas opciones terapéuticas es necesaria en la actualidad, y eso es lo que se va a realizar con esta revisión bibliográfica.

## **1.5 Antecedentes**

### **1.5.1 Antecedentes históricos**

En el capítulo History of depression, escrito por Horwitz et al., del libro Oxford handbook of mood disorders, los autores detallan la depresión y cómo se ha percibido a lo largo de la historia de la humanidad. Describen que, a diferencia de la mayoría de entidades psiquiátricas actuales, es fácil identificarla en escritos tan antiguos como aquellos de hace 2500 años en la Antigua Grecia<sup>7</sup>.

Al citar a Jackson et al., Horwitz et al. describen que en los escritos hipocráticos se definió la melancolía como un miedo o una tristeza de duración prolongada, acompañada de síntomas como aversión a la alimentación, abatimiento, somnolencia, irritabilidad e inquietud. Hipócrates usó pruebas diagnósticas para diferenciar la melancolía de una reacción normal a una situación, como es el caso del duelo, pérdida de la fortuna o desamor. También describen que Galeno observó que todos los pacientes melancólicos exhibían miedo o abatimiento<sup>7</sup>.

Por otro lado, los escritos hipocráticos rara vez se centran en causas externas como causantes de la melancolía; se fundaban en el principio de que la salud es un estado de equilibrio con el cuerpo y que la enfermedad aparece cuando este equilibrio se pierde. Un hecho llamativo de estos antiguos escritos es que tampoco distinguen la enfermedad mental de la física. Para ellos, el cuerpo estaba formado por cuatro humores: sangre, flema, bilis amarilla y bilis negra, y que tanto la enfermedad mental como la física surgen producto del exceso o déficit de uno de estos humores. Esta noción de la enfermedad sería utilizada dos milenios después en el siglo XX d.C. cuando la teoría del desbalance de neurotransmisores nace<sup>7</sup>.

Al citar nuevamente a Jackson et al., Horwitz et al. redactan que Aretaeus de Cappadocia, más de medio siglo después de Hipócrates, clasificó a los pacientes melancólicos en dos grupos: en primer lugar, a aquellos abatidos o aburridos irrazonablemente, sin causa aparente y, por otro lado, aquellos enojados o en duelo, con la mente embarcada en la tristeza. Otros autores de la Antigua Grecia reconocieron que las variantes en el temperamento hacían más susceptibles a algunos individuos a experimentar miedo o tristeza<sup>7</sup>.

Resulta muy interesante que desde hace dos milenios y medio, se viera la depresión con una mirada similar a la actual, con la excepción de incluir la ansiedad dentro de este cuadro, el resto de sintomatología y características, incluyendo tiempo y factores psicosociales asociados. Tanto la depresión como la ansiedad comparten fisiopatología y relación en la actualidad, por lo que no resulta tan descabellado que antaño ambas se incluyeran dentro de un mismo cuadro.

Esta vez, al citar a Burton, Horwitz et al. sintetizan la información descrita en el texto *The anatomy of melancholy* de 1621. En ella se ilustra la persistencia de la tradición clásica; Burton describe como componentes de la melancolía, el afecto, la cognición y los síntomas físicos. Él describió que solo los síntomas que ocurren sin causa alguna son suficientes para evidenciar el trastorno, y define estos síntomas como contrarios a la naturaleza<sup>7</sup>.

De acuerdo con Horwitz et al., en el siglo XVII hubo un cambio importante en la forma de ver la enfermedad y con ella debatieron la etiología de la depresión, atribuyendo la depresión a desbalances del cerebro y del sistema nervioso. Nuevas condiciones fueron introducidas y se separaron del único concepto de melancolía, se diferenciaron los conceptos de depresión melancólica y neurótica. Además, se demostró la organicidad de ciertos trastornos neurológicos y estos fueron separados de los trastornos mentales<sup>7</sup>.

Al seguir con el texto de Horwitz et al., en el año 1952 se publicó el DSM-I, en el que se agrupaban trastornos del afecto compatibles con la melancolía dentro de los trastornos psicóticos; sin embargo, los pacientes que recibían este diagnóstico padecían de una mala interpretación de la realidad evidente. En el DSM-II publicado en 1968, se veían los trastornos del ánimo como un mecanismo de defensa contra la ansiedad. Nuevas clasificaciones y teorías se desarrollaron en los siguientes años, hasta 1980, cuando se publicó el DSM-III, que revolucionó la forma en la que se ven los trastornos del estado de ánimo, y esa obra establecería las bases para las definiciones actuales<sup>7</sup>.

Horwitz et al. resumieron la información en el DSM-III, describen cómo por primera vez en 2500 años el diagnóstico médico es completamente diferente al hipocrático y se establecen los primeros ocho criterios, de los cuales cuatro deben estar presentes para hacer el diagnóstico del trastorno depresivo mayor. Esta estandarización medible aportada por los criterios permitió una forma confiable de medir y caracterizar la enfermedad. Pese a esto, los criterios no eran los más adecuados y llevaban a gran número de falsos positivos. Además de esta actualización tan importante, en la década de 1980, muy oportunamente, fueron introducidos en el mercado los inhibidores de la recaptura de serotonina, lo que motivó nuevas investigaciones y sistematización del abordaje de la depresión y la ansiedad, hasta el día de hoy<sup>7</sup>.

En los párrafos anteriores se sintetiza cómo ha evolucionado el concepto de enfermedad mental y depresión en los últimos 2500 años. Desde una definición arcaica y global, esta se ha ido caracterizando con mayor especificidad y separando de otras entidades como la ansiedad y los trastornos psicóticos. Por último, se habla sobre el empleo de los antidepresivos, que fueron introducidos en el mercado poco después de la publicación del DSM-III, hace casi medio siglo.

Por otro lado, López-Muñoz et al. describen que la introducción de los inhibidores de la recaptura de serotonina se remonta a la década de 1950. Previo a eso las opciones terapéuticas eran muy escasas, algunos ejemplos eran el hidrato de coral, los barbitúricos, anfetaminas e incluso opioides. Otras medidas más extremas fueron utilizadas durante la primera mitad del siglo XX como inducción de coma insulínico, terapia de shock química y eléctrica y las curas del sueño. Fue en la década de 1950 cuando ocurrió una revolución en la salud mental y se descubrieron numerosas drogas, importantes hasta el día de hoy, como el litio, la clorpromazina y los inhibidores de la recaptura de monoaminas<sup>8</sup>.

En cuanto a los inhibidores de la recaptura de monoaminas, su inicio se dio por el descubrimiento de los inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO), los cuales, con brevedad, fueron avanzados por los antidepresivos tricíclicos, debido a los efectos adversos de los MAOs documentados en los ensayos clínicos de la época. El descubrimiento de estos fármacos llevó al desarrollo de la teoría monoaminérgica de la depresión, donde se postuló la depresión como una deficiencia funcional de la neurotransmisión de noradrenalina y serotonina en ciertas áreas del cerebro<sup>8</sup>.

Posterior a estos fármacos y apoyados por la teoría serotoninérgica de la depresión, se desarrollaron los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina, el primero de ellos la fluoxetina, que apareció en una publicación por primera vez en el año 1974, al cual le siguieron múltiples inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina y otros inhibidores no selectivos<sup>8</sup>.

Como se ha descrito en estos últimos párrafos, los antidepresivos fueron descubiertos hace más de medio siglo; sorprendentemente, estos fármacos siguen siendo la primera línea en el tratamiento farmacológico de la depresión y ansiedad.

Un grupo de drogas con historia ancestral en la medicina, y que en los últimos años han estado en el punto de mira de los estudios en el tratamiento de la depresión y la ansiedad, entre otros problemas de salud mental, son los psicodélicos. Carhart-Harris et al. describen que, desde el descubrimiento de la dietilamida de ácido lisérgico (LSD) en 1950, los psicodélicos fueron un arma terapéutica usada por los psiquiatras. Sin embargo, los estudios llevados a cabo en las décadas de 1950 y 1960 se estancaron debido a la

criminalización de tales sustancias, y no fue hasta la década de 1990 que se volvió a investigar ampliamente su uso en los problemas de salud mental<sup>9</sup>.

Esta brecha de un cuarto de siglo fue propulsada por una campaña alarmista que condenaba el uso de psicodélicos; no obstante, existen diferentes estudios observacionales y ensayos clínicos con reportes preliminares positivos sobre la seguridad y tolerancia de la psilocibina como tratamiento para el trastorno obsesivo-compulsivo, ansiedad por enfermedad terminal, adicciones y trastorno depresivo mayor, como describen Carhart-Harris et al., citando a varios autores. De hecho, un metaanálisis de 19 estudios sobre psicodélicos para el tratamiento de trastornos del ánimo, durante los años 1949-1973, demostró que el 79% de los participantes exhibieron mejora clínica posterior al tratamiento, describen Cahart-Harris et al., esta vez citando a Rucker et al.<sup>9</sup>.

Pese a estos resultados inicialmente prometedores, se deben tener en cuenta las limitaciones propias de la época con respecto a la aleatorización y control de los estudios. Sin embargo, en las últimas décadas se han desarrollado estudios con mayor control y un abordaje experimental más cuidadoso. Por ejemplo, al citar a Griffins et al., Cahart-Harris et al. describen que en el 2006 un estudio comparativo aleatorizado controlado y doble ciego fue llevado a cabo para determinar los efectos a corto y largo plazo del uso de psilocibina y metilfenidato en voluntarios sanos. El estudio resultó en que ambos grupos encontraron mejoría en su estado psicológico a los 2 meses, pero llama la atención que el grupo que recibió psilocibina describió esta experiencia como la más significativa de sus vidas<sup>9</sup>.

A partir de este momento, los estudios con psicodélicos se han centrado en su uso para el tratamiento de la depresión y la ansiedad. Diferentes estudios llevados a cabo durante las dos primeras décadas del siglo XXI, que usaron la psilocibina y otros psicodélicos como tratamiento para la depresión resistente y la ansiedad, arrojaron resultados prometedores, colocando a este grupo de fármacos en el punto de mira como potencial tratamiento para la depresión unipolar resistente y los trastornos de ansiedad<sup>9</sup>.

Los psicodélicos son un grupo de fármacos que han sido criminalizados durante un tiempo considerable; sin embargo, los estudios del pasado arrojaron un potencial inminente

de su uso en el tratamiento actual de los trastornos del estado de ánimo y de ansiedad. Son un arma a tener en cuenta para combatir la depresión unipolar resistente y los trastornos de ansiedad en la actualidad.

De acuerdo con Zuardi, de forma parecida a los psicodélicos, el cannabis fue utilizado en la medicina antigua, tuvo un impacto importante a mediados del siglo XX en los estudios psiquiátricos y este se frenó hasta la década de 1990, y desde entonces numerosos estudios se han llevado a cabo en todo el planeta sobre el uso del cannabis en la depresión y los trastornos de ansiedad, entre otras condiciones mentales y físicas<sup>10</sup>.

Zuardi describe que, en la época anterior a Cristo, el cannabis ya se usaba en Asia, especialmente en la India y el Tíbet, donde lleno de misticismo, se utilizaba como ansiolítico, hipnótico, ansiolítico y para el remedio de infecciones u otras afecciones físicas. En Asia, Oriente Medio y África se continuó usando como planta medicinal en diversos ámbitos de la salud. No fue hasta el siglo XIX que llegó a Europa y con su llegada aparecieron las primeras investigaciones con respecto a su uso en la salud mental, con la publicación de más de 100 artículos científicos acerca del cannabis en Estados Unidos de América y Europa<sup>10</sup>.

Zuardi afirma que uno de los principales obstáculos con el que batallaron los científicos del siglo XX fue la increíble variedad de cepas y diferentes efectos que estas tenían sobre los individuos, por lo que los estudios con el cannabis tuvieron una regresión y no fue hasta finales del siglo, que, con el aislamiento del principio activo, nuevos estudios más controlados se llevaron a cabo. Dos principales compuestos fueron identificados y han sido principio de estudio: El THC y el CBD, de estos el último ha llamado la atención su aplicabilidad para el tratamiento de los trastornos de ansiedad<sup>10</sup>.

En cuanto a una de las principales limitaciones que Zuardi encuentra, es que el uso de cannabis representa un factor de riesgo importante para el desarrollo de trastornos psicóticos y de la cognición en individuos jóvenes susceptibles. Sin embargo, aparte de esta limitación en los individuos más jóvenes, ha demostrado una seguridad y efectividad relativa en los estudios llevados a cabo durante el comienzo del siglo XXI<sup>10</sup>.

En resumen, la depresión y los trastornos de ansiedad han sido identificados tempranamente en la historia de la humanidad. Siempre se ha tomado en cuenta la influencia de los factores externos en el desarrollo de estas patologías; no obstante, era imprescindible separar estas entidades de un proceso adaptativo ante un evento estresante en la vida del individuo.

Por otro lado, en cuanto al tratamiento farmacológico de la depresión y la ansiedad, métodos rudimentarios, inseguros y poco efectivos fueron utilizados hasta el siglo XX, momento en el cual se empezó a estudiar la aplicabilidad de los inhibidores de la recaptación de las monoaminas, los psicodélicos y el cannabis, entre otros fármacos. Mientras que el uso de los inhibidores de la recaptura de monoaminas no supuso ningún problema social y su estudio y desarrollo se vio propulsado, los psicodélicos sufrieron una criminalización que detuvo las investigaciones durante más de un cuarto de siglo.

### **1.5.2 Antecedentes internacionales**

Después de haber realizado la búsqueda de antecedentes históricos, en los que los autores del presente trabajo investigativo se dan cuenta de que tanto la depresión como la ansiedad eran consideradas como una misma identidad y que algunos de los fármacos con potencial para su tratamiento fueron prohibidos y su investigación estuvo detenida, se puede ver que la realidad actual es muy diferente.

La depresión y los trastornos de ansiedad ahora son distintas entidades con múltiples subclasificaciones, las cuales se desarrollarán brevemente en los próximos párrafos. Además, en la actualidad se dispone de muchos estudios novedosos acerca de diferentes psicofármacos.

La Asociación Americana de Psiquiatría (APA), en el DSM-V define trastorno de depresión mayor como un conjunto de síntomas presentes al menos 2 semanas, que van acompañados de un cambio en el funcionamiento previo de la persona, ya sea a nivel social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento. Estos síntomas van a incluir: un estado de ánimo deprimido, pérdida de interés o placer, pérdida o aumento de peso, insomnio o hipersomnia, agitación o retraso psicomotor, fatiga o pérdida de energía, sentimiento de inutilidad o culpabilidad excesiva o inapropiada, disminución de la

capacidad para pensar o concentrarse, o para tomar decisiones, y pensamiento de muerte recurrente<sup>11</sup>.

En esta edición, APA separa los trastornos depresivos de otros trastornos, teniendo su propio capítulo. Dentro de los diagnósticos se encuentran: desregulación disruptiva del estado de ánimo, trastorno depresivo mayor, trastorno depresivo persistente, trastorno disfórico premenstrual, trastorno depresivo inducido por sustancia/medicamento u a otra afección médica y otros trastornos depresivos especificados o no. También recalca que es importante que se debe diferenciar entre la tristeza normal y la de un estado depresivo mayor. Además, se incluyó el trastorno depresivo prolongado o distimia, cuando un episodio depresivo dura más de dos años en adultos<sup>11</sup>.

Como se puede ver, en la última clasificación del DSM-V, los trastornos depresivos unipolares son separados de los trastornos del estado de ánimo bipolar. También la incorporación de una nueva categoría de depresión persistente, la distimia, habla de una cierta cronicidad en algunos pacientes.

Los trastornos de ansiedad también ocupan su propio capítulo en el DSM-V. Estos trastornos se caracterizan por un miedo desproporcional a una amenaza futura. También, aquí se hace énfasis en la necesidad de separar el miedo normal de una situación patológica. Dentro de este capítulo se incluyen: trastorno de ansiedad generalizada, por separación, mutismo selectivo, fobia específica, fobia social, trastorno de pánico, agorafobia, trastorno de ansiedad inducido por sustancias, medicamentos u otra afección médica y otros trastornos de ansiedad especificados o no<sup>12</sup>.

APA, en el DSM-V, define trastorno de ansiedad generalizada como una preocupación excesiva, que se produce más días de los que no ha estado presente, durante al menos 6 meses, todo relacionado con ciertos sucesos o actividades. La ansiedad se asocia a ciertos síntomas, entre ellos: inquietud, fatiga, dificultad para la concentración, irritabilidad, tensión muscular, problemas de sueño. Además, “la preocupación o los síntomas físicos causan malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento”<sup>12</sup>.

Como se puede ver, uno de los criterios para definir tanto depresión como ansiedad, según el DSM-V, es el deterioro del funcionamiento normal de esa persona, ya sea en el ámbito social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento, lo cual implica un ataque de gran peso a la salud de la persona que padece alguna de estas enfermedades, afectando gravemente a la calidad de vida o incluso a la propia vida de la persona. Además, según indica APA, la comorbilidad de ambas entidades es bastante frecuente, pero suele predominar los síntomas de una sobre las otra<sup>11,12</sup>.

En el 2019, se publicó la APA clinical practice guideline for the treatment of depression across three age cohorts. En ella, la APA reconoce que las intervenciones iniciales para los adultos con depresión serían la psicoterapia, o bien el uso de antidepresivos de segunda generación, como los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina o ambos métodos combinados. El mismo panel admite la falta de opciones y complementarias en el tratamiento de la depresión. En el caso de la no respuesta a una de estas medidas, se sugiere el cambio de una de estas medidas por la otra, que se implementen ambas o que se administre un antidepresivo distinto al previo. Ante la falta de evidencia para la depresión resistente al tratamiento, se recomienda que se realice la decisión compartida con el o la paciente<sup>13</sup>.

Las pocas alternativas al tratamiento de la depresión brindadas son cuanto menos llamativas. Incluso, la APA admite la falta de recursos para aquellos pacientes que no responden al tratamiento convencional, el cual no ha cambiado mucho en los últimos años.

En cuanto al tratamiento de los trastornos de ansiedad, existe poco consenso actualizado. Las guías internacionales han realizan actualizaciones; sin embargo, apenas han cambiado en la última década ante la falta de evidencia. Se tomarán las guías del NationalInstituteForHealth and CareExcellence (NICE) y las guías de la APA como referencia para el tratamiento de la ansiedad.

El NICE publicó, en el 2011, Generalized anxiety disorder and panic disorder in adults: management. Para el abordaje del trastorno de ansiedad generalizado recomiendan un modelo por pasos. El primer paso se centra en brindar educación al paciente sobre el trastorno y dar información sobre las opciones terapéuticas disponibles, dando un

seguimiento continuo al paciente. El segundo paso consta de intervenciones psicológicas de baja intensidad, como autoayuda o grupos psicoeducativos. En el tercer paso recomiendan terapia cognitivo-conductual (TCC) o iniciar tratamiento farmacológico. En el cuarto y último paso sería un abordaje especialista multidisciplinario<sup>14</sup>.

En cuanto al tratamiento farmacológico, la guía recomienda como primera línea sertralina, y como segunda otro inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina o uno dual (serotonina-noradrenalina). Si ninguno de estos tiene efecto, se recomienda ofrecer pregabalina. No recomiendan el uso de benzodiazepinas a menos que sea una medida a corto plazo durante una crisis. Los antipsicóticos tampoco se recomiendan en el abordaje de atención primaria. En cuanto al tratamiento del trastorno de pánico, las opciones de tratamiento son similares. Recomendamos iniciar con intervenciones psicológicas mínimas, seguidas de TCC y como última opción los antidepresivos previamente mencionados<sup>14</sup>.

En el 2013, la APA revisó su guía con respecto al tratamiento del trastorno obsesivo compulsivo y publicó Guideline watch (March 2013): practice guideline for the treatment of patients with obsessive-compulsive behaviour. La guía recomienda los inhibidores selectivos de serotonina o la TCC como primera línea. Como segunda línea recomienda la terapia combinada de ambas, y como tercera línea recomienda agregar un antipsicótico al régimen. En esta publicación enfatizan en la necesidad de tratamientos más eficaces para tratar este trastorno<sup>15</sup>.

También, publicado por el NICE, Social anxiety disorder: recognition, assessment and treatment, en el 2013, recomienda la TCC como primera línea de tratamiento para la fobia social, muy por encima del tratamiento farmacológico. En caso de necesitar terapia farmacológica, recomienda el uso de inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina, específicamente escitalopram o sertralina. Como alternativas sugiere el uso de otros antidepresivos como los duales o los IMAOs. En esta publicación se incluye unas muy breves recomendaciones en cuanto a la fobia específica y describen que no debe realizarse ninguna intervención, ni siquiera ofrecer TCC<sup>16</sup>.

Las guías internacionales son claras en cuanto al tratamiento de los trastornos de ansiedad: prácticamente solo un grupo de fármacos se puede utilizar, y su eficacia es

cuestionable. Nuevos fármacos deben ser desarrollados y estudiados para ampliar el arsenal de opciones contra estos trastornos.

### 1.5.3 Antecedentes nacionales

Sequeira-Cordero et al. argumentan que el estrés crónico puede llevar a la depresión y sugieren tratamientos alternativos, como el ejercicio, la interacción social y la exposición a entornos naturales, como estrategias efectivas para manejar la depresión y mejorar la salud en general. El artículo también presenta datos sobre la prevalencia de la depresión a nivel mundial y en Costa Rica. El factor principal que contribuye al desarrollo de la depresión es el estrés crónico, que activa el sistema nervioso simpático y el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal<sup>5</sup>.

El estrés crónico puede llevar a la depresión, causando hiperactividad en el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal y una deficiencia en la neurotransmisión, particularmente en la corteza prefrontal y el sistema límbico, lo cual puede resultar en síntomas como fatiga, alteración del apetito y peso, problemas de atención y concentración e ideación negativa. El estilo de vida moderno, los factores socioeconómicos y los estresores constantes de baja a moderada intensidad, pueden aumentar el riesgo de depresión. La inflamación causada por el estrés crónico también puede contribuir a la depresión y otros problemas de salud relacionados<sup>5</sup>.

Sequeira-Cordero et al. coinciden en que los tratamientos farmacológicos para la depresión no son efectivos para todos los pacientes, y que muchos abandonan el tratamiento debido a los efectos secundarios o la falta de mejoría. Por lo tanto, se plantea la necesidad de buscar fármacos antidepresivos más eficaces y de disponer de tratamientos no farmacológicos eficaces, de bajo costo y fácil aplicación. En este sentido, se menciona que el enriquecimiento ambiental es uno de los tratamientos no farmacológicos más estudiados en el ámbito preclínico y que puede prevenir la depresión<sup>5</sup>.

Por otro lado, Piñar et al., destacan que la depresión es la undécima causa de discapacidad y mortalidad en el mundo, según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS). La prevalencia de la depresión es alta en todo el mundo, siendo las mujeres dos veces más propensas a verse afectadas que los hombres. En Estados Unidos de

América, en el 2010, el costo anual por consecuencias del trastorno depresivo mayor excedió los 200 mil millones de dólares. Además, se mencionan algunos factores de riesgo comunes para el desarrollo de la depresión, como enfermedades médicas concomitantes, eventos de vida adversos, rasgos de personalidad, estatus económico bajo, entre otros. También se discute la relación entre la depresión y otros trastornos psiquiátricos y médicos<sup>17</sup>.

En cuanto al tratamiento para el trastorno depresivo mayor, Piñar et al. mencionan que la elección del tratamiento farmacológico se basa en una combinación de síntomas del paciente y efectos adversos que produce dicho fármaco, buscando la remisión total de los síntomas y la restauración de la funcionalidad del paciente, que son los objetivos principales de los tratamientos antidepresivos. Sin embargo, existen fármacos que no son bien tolerados por algunos pacientes. El tiempo de tratamiento de un primer episodio se debe extender aproximadamente 6 a 12 meses, antes de hablar de falla terapéutica<sup>17</sup>.

Según Chacón et al., los trastornos de ansiedad son patologías mentales comunes que pueden causar sufrimiento y discapacidad, y contribuyen a una carga significativa en los campos social y económico. Son más comunes en mujeres que en hombres. La ansiedad es una reacción emocional normal a situaciones amenazantes para el individuo, pero cuando estas reacciones se vuelven diarias y perturbadoras, deben evaluarse para detectar ansiedad patológica. La ansiedad y la depresión son comunes en la población general y pueden llevar a una menor calidad de vida, disfunción social y un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular<sup>6</sup>.

El artículo de Chacón et al. menciona que los antidepresivos son el tratamiento de primera línea para la mayoría de los trastornos de ansiedad, mientras que las benzodiazepinas también se utilizan, pero tienen efectos adversos potenciales y riesgo de dependencia con el uso a largo plazo. Es importante informar al paciente de su prescripción, inicio del tratamiento, efectos adversos, riesgo por discontinuidad o suspensión de este. El abordaje terapéutico para los trastornos de ansiedad debe ser integral, y el médico general debe evaluar a cada paciente de forma individual y seleccionar los casos para un manejo con un especialista en psiquiatría<sup>6</sup>.

Arce-Torres et al., en una revisión bibliográfica realizada para un trabajo en procesos biotecnológicos con el empleo de hongos de la carrera de Ingeniería en Biotecnología de la Escuela de Biología del Instituto Tecnológico de Costa Rica, muestra la cantidad de beneficios que los hongos pueden proporcionar al aplicarlos a nivel medicinal, para así combatir enfermedades muy comunes, como son las enfermedades mentales<sup>18</sup>.

En esta misma revisión, Arce-Torres et al. confirman que la estructura molecular de la psilocibina es muy similar a la de la serotonina (5-HT), y se ha encontrado que los efectos psicóticos resultan de su interacción con receptores 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2A</sub> y 5-HT<sub>2C</sub>. Su uso puede tener una influencia positiva durante sesiones de psicoterapia, lo cual ayuda a mejorar el humor y disminuir diferentes síntomas de enfermedades mentales, como el trastorno obsesivo compulsivo (TOC), la depresión, la ansiedad y las adicciones<sup>18</sup>.

En esta revisión, los autores muestran que, debido a la farmacodinamia de este compuesto, la psilocibina es un posible tratamiento con gran potencial para tratar trastornos del ánimo como son la depresión y los trastornos de ansiedad.

Las fuentes nacionales a nivel nacional sobre la depresión y ansiedad son escasas, en especial en cuanto a su tratamiento. Sin embargo, coinciden con las fuentes internacionales sobre la escasa respuesta terapéutica a los fármacos disponibles en la actualidad y en la cantidad de efectos indeseables. Nuevas referencias y estudios a nivel nacional son necesarios para proseguir con un mejor abordaje de ambas entidades.

## **CAPÍTULO II- MARCO TEÓRICO**

## 2.1 Salud

La Organización Mundial de la Salud (OMS), en la Constitución de la Organización Mundial de la Salud, publicada en la 48a edición de Documentos básicos, define la salud como: “un estado de completo bienestar físico, mental y social, y no solamente la ausencia de afecciones o enfermedades”<sup>19</sup>.

De acuerdo con Hurtado et al., la salud es un concepto que ha sido relacionado con la atención médica desde los orígenes de la Medicina y ha ido cambiando con la evolución sociopolítica y filosófica de la humanidad; en un principio definida por la OMS como “ausencia de enfermedad” hasta llegar a la definición actual que implica el bienestar del individuo consigo mismo y con el entorno que lo rodea. Los autores describen que sin importar la esfera del individuo que sufre el menoscabo, este repercute en lo que denomina “dimensión existencial”, es decir, la relación entre el ser humano y su hábitat<sup>20</sup>.

Hurtado et al. también exponen algunos de los conceptos expuesto en la Declaración Universal de los Derechos Humanos de la Organización de Naciones Unidas (ONU). En esta convocatoria se definió el principio de igualdad, en el que los derechos humanos afectan por igual todos los seres humanos, independientemente de sexo, etnia, nacionalidad o cualquier otra característica. Estos derechos se clasificaron de la siguiente forma: 1ª generación o de libertades clásicas; 2ª generación o sociales, culturales y económicos; 3ª generación o colectivos; y posteriormente se agregaron otros con respecto al cuidado de menores y familia, el hogar, entre otros<sup>20</sup>.

De acuerdo con las fuentes resumidas en los párrafos anteriores, la salud es un concepto complejo, que ha cambiado conforme la sociedad ha ido evolucionando. En un principio los autores del presente trabajo investigativo definieron la salud como la ausencia de enfermedad, hasta llegar a la definición actual, que no solo implica la ausencia de un mal, sino el bienestar del individuo, tanto en su esfera física y mental como en un entorno que permita ese bienestar. La ONU declaró una serie de derechos humanos, los cuales cada gobierno debe asegurar que se cumplan en sus respectivos países a nivel individual y colectivo; esto con el fin de garantizar un entorno en el que el individuo pueda desarrollar ese estado de bienestar, que se define como salud.

## **2.2 Salud mental**

En la última publicación sobre salud mental de la OPS, la salud mental se define como la interacción de una amplia variedad de factores biológicos, psicológicos, sociales, culturales, económicos, políticos y ambientales, que definen la salud mental a lo largo del curso de vida. Además, en este documento se presenta una política para mejorar la salud mental, que incluye diversas líneas de acción estratégicas. Se destaca la importancia de fortalecer el liderazgo y la gobernanza en el ámbito de la salud mental, así como de promover alianzas multisectoriales y la integración de la salud mental en todas las políticas<sup>21</sup>.

También se enfatiza la necesidad de impulsar estrategias y actividades de promoción y prevención a lo largo del curso de vida, y de incluir la salud mental y el consumo de sustancias psicoactivas en todas las políticas y estrategias, especialmente en las políticas educativas, económicas, laborales y de empleo, ambientales, de asuntos sociales, judiciales y para situaciones de emergencia o desastre. Se menciona que la interacción de una amplia variedad de factores biológicos, psicológicos, sociales, culturales, económicos, políticos y ambientales define la salud mental a lo largo del curso de vida, y que la promoción y la prevención son necesarias en todas las etapas de la vida<sup>21</sup>.

Por lo anteriormente expuesto, en el documento de la OPS se destaca la importancia de abordar los diferentes determinantes que influyen en la salud mental, y de que las intervenciones estén basadas en la evidencia, sean seguras y pertinentes desde un punto de vista cultural, estén formuladas con información provista por las comunidades afectadas, y sean multisectoriales. En resumen, el documento aborda la importancia de la salud mental y su relación con diversos aspectos de la vida, y propone una serie de estrategias para mejorarla.

### **2.2.1 Salud mental: Situación en América Latina y el Caribe**

De acuerdo con el documento de la Organización Panamericana de la Salud (OPS), el texto proporciona información sobre la situación de la salud mental en América Latina.

Se menciona que la evaluación desde una perspectiva histórica de los cambios ocurridos en los servicios de salud mental en América Latina y el Caribe, tomando como punto de referencia la Declaración de Caracas, revela avances notables en la mayoría de los países. Sin embargo, es indudable que aún falta un largo trecho por recorrer<sup>22</sup>.

El informe de la OPS/OMS “Salud en las Américas 2007” analiza diversos indicadores de la respuesta de los países a sus necesidades de salud mental. Casi el 73% de los países de la región cuentan con políticas explícitas de salud mental; no obstante, el gran reto en la actualidad es la implementación real y efectiva de esas políticas y planes nacionales. Asimismo, el 75% cuenta con legislación específica, si bien en la mayoría de los países no está actualizada y adecuada a los más modernos estándares en este campo<sup>22</sup>.

Otro problema importante es el relativo al financiamiento de los programas y servicios de salud mental. En América Latina y el Caribe, los trastornos mentales representan el 22% de la carga general de enfermedades; empero, el presupuesto dedicado a la salud mental es exiguu. La situación actual no es alentadora en muchos países del continente americano<sup>22</sup>.

La situación de la salud mental en América Latina es compleja y requiere de una atención prioritaria por parte de los gobiernos y la sociedad en general. Aunque se han logrado avances en la región, aún hay muchos desafíos por enfrentar, como la implementación efectiva de políticas y planes nacionales, la actualización de la legislación y la asignación de presupuestos adecuados para los programas y servicios de salud mental<sup>22</sup>.

De acuerdo con los datos de la OPS/OMS, se puede decir que la salud pública en la región no recibe la atención necesaria, y que las políticas actuales no son realmente efectivas y no tienen el alcance deseado.

La OMS/OPS hace énfasis en la necesidad de reconocer la importancia de los componentes psicológicos y sociales en la salud mental. La salud mental, la salud física y el funcionamiento social son componentes esenciales de la vida humana, que están estrechamente relacionados e interdependientes. Sin embargo, la salud mental a menudo se subestima en muchos países, en comparación con la salud física<sup>22</sup>.

En este mismo documento, afirman que la OMS define los trastornos mentales como un conjunto nosológico caracterizado por alguna combinación de alteraciones en los procesos de pensamiento, emociones, comportamiento y relaciones interpersonales. La salud mental de la población está influenciada por factores macrosociales y macroeconómicos fuera del sector de la salud. La pobreza, la urbanización caótica y no planificada, la falta de vivienda, el desempleo, las condiciones de trabajo, la educación y la legislación penal y el sistema penitenciario son algunos de los factores que afectan la salud mental<sup>22</sup>.

La respuesta o alternativa al hospital psiquiátrico no es simple y tiene aspectos éticos, técnicos, administrativos y financieros, entre otros, que deben ser analizados. La respuesta no consiste solo en mejorar las condiciones de vida de los pacientes o en la "desinstitucionalización" masiva de los pacientes hospitalizados. La desinstitucionalización implica el desarrollo de servicios alternativos ambulatorios y basados en la comunidad, así como la incorporación del componente psicosocial en la atención primaria de salud<sup>22</sup>.

De lo previamente expuesto, se puede entender que la salud mental aún recibe menor atención de la necesaria y que es un problema sociopolítico de los países de América Latina y el Caribe. Describe que algunos de los factores que aumentan el riesgo de una pobre salud mental son una situación socioeconómica vulnerable y la urbanización en expansión.

El modelo comunitario implica, en el campo de la salud mental, la implementación de políticas estatales coherentes con la reestructuración de los servicios. En este documento se discute el estado de la atención de salud mental en América Latina y el Caribe, destacando la falta de recursos y financiamiento para los servicios de salud mental basados en la comunidad, y concluye presentando un manual titulado "Salud mental en la comunidad", que tiene como objetivo proporcionar un marco básico para comprender los problemas de salud, el cual se va a desarrollar en los próximos párrafos<sup>22</sup>.

Como se ha mencionado previamente, la OMS insiste en la importancia de desarrollar políticas públicas para la salud mental comunitaria, que respondan a las necesidades de diferentes grupos de población en un país. La política debe basarse en experiencias nacionales e internacionales exitosas, e incorporar la protección de los

derechos de los usuarios, la equidad en la prestación de servicios y el control de los determinantes sociales de los trastornos mentales<sup>22</sup>.

En este documento, se destaca la necesidad de servicios de salud mental basados en la comunidad y la integración de la salud mental en la atención primaria. La participación social es particularmente importante en la formulación de políticas de salud mental comunitaria, ya que empodera a individuos, familias, grupos y comunidades para desempeñar un papel activo en su propia atención de salud mental. Sin embargo, la participación social a menudo es difícil de lograr, a pesar de su importancia en la promoción de la salud mental y en garantizar que las políticas sean receptivas a las realidades locales. La OPS describe tres modelos para alcanzar los objetivos con estas políticas<sup>22</sup>.

1. Modelo racional: este modelo establece que el desarrollo de políticas transcurre en tres etapas. La primera consiste en la identificación de los problemas de mayor magnitud e impacto social mediante la recolección sistemática de la información pertinente. En la segunda se definen las alternativas posibles para enfrentar cada uno de los problemas priorizados. Finalmente, en la tercera etapa se hace un análisis exhaustivo de las alternativas para la acción, sus consecuencias favorables y desfavorables, y los costos y beneficios involucrados, para llegar a decisiones concretas sobre su incorporación en las políticas públicas<sup>22</sup>.

2. Modelo de incrementos progresivos: este enfoque pretende resolver algunas de las dificultades que presenta el modelo racional, planteando que la formulación de políticas públicas tenga como punto de partida la situación existente y a partir de allí se realicen pequeñas modificaciones en forma gradual. De esta manera, se consideran para el análisis solo un número limitado de alternativas, las cuales incorporan cambios no demasiado importantes en relación con la situación precedente<sup>22</sup>.

3. Modelo de negociación: este modelo se basa en la negociación entre los diferentes actores involucrados en la formulación de políticas públicas. En este modelo, se busca llegar a acuerdos entre los diferentes grupos de interés, incluyendo a los usuarios, los profesionales de la salud, los políticos y los representantes de la sociedad civil. Este modelo

se enfoca en la construcción de consensos y en la búsqueda de soluciones que satisfagan a todas las partes involucradas<sup>22</sup>.

La OPS enfatiza en la necesidad de crear políticas públicas que mejoren directamente la salud mental de las personas; estas políticas deben ser desarrolladas por cada país basándose en la situación individual del país, así como de experiencias internacionales. Estas políticas deben ir dirigidas a la comunidad y estar integradas en la Atención Primaria.

En la actualidad, el uso de hongos psicodélicos con un enfoque terapéutico para ciertos trastornos mentales es una realidad cada vez más cercana.

Según la investigación de Teixido et al., donde hicieron una amplia revisión bibliográfica utilizando artículos que trataran específicamente de 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:

Estudios más recientes han probado que la psilocibina, a través de sus metabolitos, es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica y actuar como un agonista en los receptores 5HT<sub>2A</sub>, induciendo cambios sustanciales en la cognición y el estado de ánimo. Esto se corresponde con las profundas experiencias transformadoras y místicas que ya desde los orígenes de la humanidad describían diferentes culturas a través de sus distintas expresiones artísticas<sup>23</sup>.

Además, se han podido identificar centros funcionales que actúan como una red, a la que se la ha denominado como Default Mode Network (DMN), implicada en los procesos cognitivos que implican la percepción de uno mismo, así como la relación del individuo con su entorno como un ente separado del mismo. Observándose, como la organización jerárquica de estos centros, que permite el buen funcionamiento cognitivo, se ve seriamente afectada en patologías como la depresión. Algunos estudios, empiezan a mostrar un efecto beneficioso de la psilocibina en cuanto a la reorganización de los centros de la DMN, hecho que podría explicar las mejoras sustanciales, que se han podido objetivar en numerosos sujetos a lo largo de varios estudios recientes<sup>23</sup>.

Por otro lado, en una exhaustiva revisión bibliográfica relacionada con los psicodélicos y el trastorno depresivo mayor, realizada por Lorenzo a través de diferentes fuentes de información, incluyendo páginas web de organismos oficiales como la OMS o sobre el curso actual de ensayos clínicos, enciclopedias virtuales y libros y revistas científicas; se puede observar que:

La psilocibina reduce o inhibe la reactividad de la amígdala, lo que favorece un estado de ánimo positivo. Además de mejorar el estado de ánimo, también parece atenuar el reconocimiento de expresiones faciales negativas, es decir, la psilocibina se centra en señales positivas y atenúa o desecha las negativas<sup>24</sup>.

Por lo tanto, la psilocibina cambia el sesgo emocional a través de varios dominios psicológicos, aparte de ser por el efecto agonista en receptor serotoninérgico 5-HT<sub>2A</sub>, siendo muy interesante en la regulación del estado de ánimo.

Kuhathasan et al. afirman que las alteraciones del ciclo de sueño-vigilia son un componente principal en la fisiopatología de los trastornos del ánimo de la ansiedad. Determinan que los tratamientos considerados de primera línea para el tratamiento de la depresión y la ansiedad tienen poco efecto en el manejo del insomnio, por lo que resulta interesante explorar el uso de productos cannabinoides con fines medicinales. Por lo que decidieron llevar a cabo un estudio retrospectivo de cohortes, con el fin de conocer si los participantes con depresión, ansiedad o ambas percibían una mejoría en su insomnio. Se demostró un beneficio importante en los síntomas de los participantes con el uso de diferentes cepas de cannabis<sup>25</sup>.

Botsford et al., en el 2021 llevaron a cabo una revisión sistemática titulada: Cannabis and cannabinoids in mood and anxiety disorders: impact on illness onset and course, and assessment of therapeutic potential. Describen que el cannabis está compuesto por más de 140 cannabinoides, entre ellos el  $\Delta$ 9-tetrahydrocannabinol (THC) y cannabidiol (CBD), con propiedades psicoactivas y ansiolíticas respectivamente. Los cannabinoides interactúan con el sistema endocannabinoide, importante en el manejo de las emociones, la respuesta al estrés y la cognición; por ello es fácil imaginar que su uso tendrá un impacto importante en el curso de los trastornos mentales, por lo que se ha propuesto que el uso del dronabinol, nabilone y otros fármacos cannabinoides puedan ser usados en el tratamiento de los trastornos de la salud mental<sup>25</sup>.

Con esta revisión, Botsford et al. determinaron que era necesario realizar nuevas investigaciones para determinar la aplicabilidad del cannabis en el tratamiento de los trastornos de ansiedad y depresión unipolar. Para ello sugieren ensayos aleatorios que determinen con exactitud la efectividad y tolerancia. Por ejemplo, describen que existen

notables puntos a favor del uso de nabilone para aliviar las pesadillas en los pacientes con TEPT. También indican que es probable que el efecto del cannabis en los pacientes con ansiedad, depresión o ambas y un dolor crónico comórbido podría tener muy buenos resultados<sup>25</sup>.

Otros conceptos que se determinaron importantes explicar, para así comprender la depresión y la ansiedad, y como pueden contribuir positivamente estas nuevas drogas son los diferentes receptores y rutas de señalización alteradas en estos trastornos.

## **2.3 Trastornos depresivos**

### **2.3.1 Definición**

La depresión es un trastorno de salud mental caracterizado por sentimientos persistentes de tristeza, desesperanza y pérdida de interés o placer en las actividades. Se diagnostica con base en criterios específicos establecidos en el Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-5). Los síntomas de la depresión pueden incluir pérdida de placer en las actividades, falta de reactividad a estímulos placenteros, estado de ánimo deprimido, despertar temprano en la mañana, agitación o enlentecimiento psicomotor, anorexia o pérdida de peso, culpa excesiva y sentimientos de desesperanza o vacío. La depresión puede ocurrir como un trastorno primario o como resultado de otra condición médica<sup>26</sup>.

### **2.3.2 Tipos de depresión y sus criterios diagnósticos**

Kupferet al.<sup>26</sup> afirman que existen varios tipos de depresión, los cuales son:

1. Depresión mayor: También conocida como trastorno depresivo mayor, es el tipo más común de depresión. Se caracteriza por la presencia de al menos cinco síntomas depresivos durante mínimo dos semanas, además uno de esos cinco síntomas debe de incluir tristeza persistente y/o pérdida de interés o placer en actividades. Los síntomas se describen a continuación:

- Depresión del estado de ánimo: Una tristeza persistente y abrumadora que se experimenta la mayor parte del día, casi todos los días<sup>26</sup>.

- Pérdida de interés o placer en actividades: Una disminución significativa en el interés o disfrute de actividades que antes se consideraban placenteras<sup>26</sup>.
- Cambios en el apetito o peso: Puede haber una disminución o aumento significativo en el apetito, lo que puede llevar a una pérdida o ganancia de peso sin una intención específica<sup>26</sup>.
- Dificultades para dormir o dormir en exceso: Puede haber insomnio, dificultad para conciliar el sueño o mantenerlo, o puede haber hipersomnias, es decir, dormir en exceso<sup>26</sup>.
- Agitación o enlentecimiento psicomotor: Puede haber una agitación física o mental, como inquietud, incapacidad para quedarse quieto o hablar o moverse más lentamente de lo habitual<sup>26</sup>.
- Fatiga o pérdida de energía: Una sensación persistente de cansancio o falta de energía, incluso después de descansar adecuadamente<sup>26</sup>.
- Sentimientos de culpa o inutilidad: Sentimientos excesivos de culpa, inutilidad o autocrítica, incluso por cosas pequeñas o sin importancia<sup>26</sup>.
- Dificultades para concentrarse: Dificultad para enfocar la atención, tomar decisiones o recordar información<sup>26</sup>.
- Pensamientos recurrentes de muerte o suicidio: Pensamientos persistentes sobre la muerte, el deseo de morir o ideas suicidas<sup>26</sup>.

Para ser diagnosticado con depresión mayor, se deben cumplir los criterios mencionados anteriormente, y estos síntomas deben causar un malestar significativo o deterioro en el funcionamiento social, ocupacional u otras áreas importantes de la vida; no pueden ser atribuidos a los efectos directos de una sustancia o a una condición médica general, no pueden ser mejor explicados por otro trastorno mental; además, no pueden ocurrir exclusivamente durante un episodio de delirio<sup>26</sup>.

2. Trastorno distímico: también conocido como trastorno depresivo persistente, es un trastorno del estado de ánimo crónico y de larga duración que se caracteriza por una depresión persistente y de menor intensidad en comparación con la depresión mayor<sup>26</sup>.

Según el DSM-5, los criterios diagnósticos para el trastorno distímico son los siguientes<sup>26</sup>:

- Estado de ánimo deprimido la mayor parte del día, la mayoría de los días, durante al menos 2 años en adultos o 1 año en niños y adolescentes.
- Durante el período de depresión, se deben presentar al menos dos de los siguientes síntomas:
  - Pérdida o aumento de apetito.
  - Insomnio o hipersomnía.
  - Falta de energía o fatiga.
  - Baja autoestima.
  - Dificultad para concentrarse o tomar decisiones.
  - Sentimientos de desesperanza.
- Durante el período de 2 años (o 1 año en niños y adolescentes), los síntomas depresivos no deben haber estado ausentes por más de 2 meses consecutivos.
- Durante el período de 2 años (o 1 año en niños y adolescentes), no debe haber habido un episodio depresivo mayor.
- No se puede diagnosticar trastorno distímico si los síntomas son mejor explicados por la presencia de otro trastorno mental, como trastorno bipolar, trastorno psicótico o trastorno relacionado con sustancias.

- Los síntomas deben causar malestar clínicamente significativo o deterioro en el funcionamiento social, laboral u otras áreas importantes de la vida del individuo<sup>26</sup>.

El trastorno distímico se caracteriza por una persistencia prolongada de síntomas depresivos de menor intensidad, lo que puede llevar a que las personas afectadas lo consideren como su estado de ánimo "normal". Sin embargo, estos síntomas pueden tener un impacto significativo en la calidad de vida y el funcionamiento diario de la persona<sup>26</sup>.

3. Trastorno depresivo posparto: Este tipo de depresión ocurre después del parto y puede afectar tanto a las madres como a los padres. El trastorno depresivo posparto es un trastorno del estado de ánimo que afecta a algunas mujeres después de dar a luz. Se caracteriza por la presencia de síntomas depresivos que pueden variar en intensidad y duración<sup>26</sup>.

Este puede presentarse en diferentes momentos después del parto, desde unas pocas semanas hasta varios meses. Los síntomas pueden incluir tristeza persistente, llanto frecuente, falta de energía, cambios en el apetito y el sueño, sentimientos de culpa o inutilidad, dificultad para concentrarse y tomar decisiones, pérdida de interés en actividades previamente disfrutadas, irritabilidad, ansiedad y pensamientos recurrentes de muerte o suicidio<sup>26</sup>.

La prevalencia del trastorno depresivo posparto varía, pero se estima que afecta aproximadamente al 10-15% de las mujeres después del parto. Factores de riesgo como antecedentes de depresión, estrés durante el embarazo, falta de apoyo social, problemas de pareja, dificultades económicas y cambios hormonales pueden aumentar la probabilidad de desarrollar este trastorno<sup>26</sup>.

El diagnóstico del trastorno depresivo posparto se basa en la evaluación clínica de los síntomas y su duración. Es fundamental que las mujeres que experimentan síntomas depresivos después del parto busquen ayuda profesional. El tratamiento puede incluir terapia psicológica, apoyo emocional, cambios en el estilo de vida, medicación antidepressiva y terapia hormonal en casos específicos<sup>26</sup>.

4. Trastorno depresivo con características psicóticas: también conocido como depresión psicótica, es una forma grave de depresión en la que los síntomas depresivos se acompañan de síntomas psicóticos, como alucinaciones o delirios<sup>26</sup>.

En el trastorno depresivo con características psicóticas, los síntomas depresivos son similares a los de la depresión mayor, como tristeza profunda, pérdida de interés en actividades, cambios en el apetito y el sueño, fatiga y sentimientos de culpa o inutilidad. Sin embargo, lo que distingue a este trastorno es la presencia de síntomas psicóticos adicionales<sup>26</sup>.

Los síntomas psicóticos pueden incluir alucinaciones, que son percepciones sensoriales sin una base real, como escuchar voces o ver cosas que no están presentes. También pueden incluir delirios, que son creencias falsas y firmemente sostenidas, como creer que se es culpable de algo terrible o que se está siendo perseguido<sup>26</sup>.

Estos síntomas psicóticos pueden estar relacionados con el contenido de la depresión, como delirios de culpa o de ruina personal, o pueden ser incongruentes con el estado de ánimo depresivo, como delirios de grandeza o de referencia. Los síntomas psicóticos pueden variar en intensidad y pueden ser transitorios o persistentes<sup>26</sup>.

Estos son solo algunos ejemplos de los tipos de depresión que existen. Es importante destacar que cada persona puede experimentar la depresión de manera única y que el tratamiento adecuado debe ser individualizado.

### **2.3.3. Fisiopatología de los trastornos depresivos**

Como se nombró anteriormente, el trastorno de depresión mayor es una enfermedad multifactorial que depende de diferentes vías, por las cuales se desarrolla la patología. Una de estas vías es la neurobiológica, que se basa en la hipótesis monoaminérgica.

Cruzblancaet al., en un artículo de actualización sobre la neurobiología de la depresión mayor, describen cambios anatómicos y metabólicos en el cerebro de individuos con depresión mayor (DM). Estos cambios afectan diferentes áreas cerebrales, como la corteza prefrontal dorsolateral, que está relacionada con funciones cognitivas como el

razonamiento, la planificación y la toma de decisiones. Por otro lado, las áreas orbitofrontal y medial de la corteza prefrontal están involucradas en la regulación de la experiencia emocional y contribuyen al componente afectivo del síndrome<sup>27</sup>.

Cruzblancaet al., también describe cambios en el volumen cortical y subcortical en estudios con RM, los cuales han demostrado que en individuos con depresión mayor se observa una reducción en el volumen del hipocampo, tanto de forma bilateral como en uno de los hemisferios. Esta reducción puede ser más pronunciada en pacientes con episodios depresivos recurrentes, y se ha asociado con la duración de la enfermedad. Sin embargo, algunos estudios no han encontrado cambios significativos en el volumen hipocampal en pacientes con depresión mayor<sup>27</sup>.

En cuanto a otras áreas cerebrales, se ha observado una reducción en el volumen de la corteza prefrontal ventromedial, la cual está involucrada en la regulación de las emociones. También se ha encontrado una disminución en el volumen de la corteza orbitofrontal, que desempeña un papel importante en la toma de decisiones y la regulación del estado de ánimo. Además, se ha observado una reducción en el volumen de la corteza subgenual, que está relacionada con la experiencia emocional y puede contribuir a los síntomas depresivos<sup>27</sup>.

Estos cambios en el volumen cortical y subcortical pueden estar relacionados con desequilibrios en los neurotransmisores y la actividad metabólica en el cerebro de individuos con depresión mayor.

En este mismo artículo, Cruzblancaet al. describen estudios realizados con PET, donde demuestran la existencia de cambios funcionales cerebrales en individuos con depresión mayor. Por ejemplo, se ha encontrado una disminución en la actividad metabólica en el área cortical subgenual, que está asociada con la experiencia emocional y puede contribuir a los síntomas depresivos. Sin embargo, cuando se corrige la imagen por el menor volumen de esta área, se observa un hipermetabolismo, en comparación con individuos sanos. Además, se ha observado un aumento de la actividad en el área subgenual, cuando se provoca un sentimiento de tristeza profunda en individuos sanos. Los fármacos antidepresivos reducen la actividad en esta área<sup>27</sup>.

Por otro lado, se ha visto un aumento en la actividad metabólica en la amígdala en individuos con depresión mayor. Se ha encontrado evidencia de que el aumento de la actividad amigdalina precede a la recaída de la sintomatología depresiva en pacientes bajo el protocolo de depleción del triptófano<sup>27</sup>.

En cuanto a la neurobiología de la depresión mayor, es decir, los cambios en el cerebro de individuos con esta enfermedad, se han encontrado alteraciones en los receptores de serotonina, como una disminución en la densidad de los receptores 5-HT1A en áreas cerebrales como la corteza prefrontal y el hipocampo. Además, se ha observado una disminución en la neurogénesis en el hipocampo de individuos con depresión, lo que puede contribuir a los síntomas depresivos. También se ha encontrado una mayor expresión de la monoaminoxidasa A (MAO-A) en áreas cerebrales como la corteza prefrontal, el hipocampo y el núcleo accumbens en pacientes con depresión<sup>27</sup>.

Estos hallazgos respaldan la hipótesis monoaminérgica de la depresión, que sugiere que los desequilibrios en los neurotransmisores, como la serotonina y la noradrenalina, pueden contribuir al desarrollo de la enfermedad.

Además, se ha observado una disminución en la actividad metabólica en el área cortical subgenual, que está asociada con la experiencia emocional y puede contribuir a los síntomas depresivos<sup>27</sup>.

En resumen, la neurobiología de la depresión mayor implica cambios en los receptores de serotonina, la neurogénesis, la expresión de MAO-A y la actividad metabólica en áreas cerebrales específicas.

Otro punto importante en el entendimiento de la fisiopatología de la depresión mayor es la hipótesis neurotrófica, la cual propone que la depresión mayor está asociada con una disminución en la expresión del factor de crecimiento derivado del cerebro (BDNF) y su receptor TrkB, en áreas cerebrales como el hipocampo y la corteza prefrontal. Se sugiere que el estrés crónico puede inhibir la expresión del BDNF, lo que lleva a la atrofia neuronal y contribuye a los síntomas depresivos. Estudios post-mortem han respaldado esta hipótesis, al encontrar una menor expresión de BDNF y TrkB en pacientes con depresión, en comparación con individuos sin trastornos psiquiátricos<sup>27</sup>.

Cruzblanca et al. discuten en el artículo la posible relevancia fisiopatológica del receptor 5HT<sub>1A</sub>, ya que, “dependiendo de su densidad y localización pre- o post-sináptica tiene un impacto diferencial en el déficit de la transmisión serotoninérgica”<sup>27</sup>.

Por ejemplo, se ha encontrado una disminución en la densidad de los receptores 5-HT<sub>1A</sub> en áreas cerebrales como la corteza prefrontal y el hipocampo.

#### **2.3.4. Escalas en el cribado y evaluación de la depresión**

Algunas de las escalas que podrían resultar útiles en la evaluación de depresión son la Hamilton Rating Scale for Depression (HRSD), la Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS), el Cuestionario sobre la salud del paciente (PHQ-9) y el Inventario de depresión de Beck (BDI).

La Escala de Hamilton para la depresión (HDRS) es una herramienta de evaluación diseñada para medir la gravedad de los síntomas, y evaluar los cambios en pacientes diagnosticados con depresión. Actualmente consta de 17 ítems, cada ítem tiene entre tres y cinco posibles respuestas, con una puntuación total que va de 0 a 52. Se han establecido diferentes puntos de corte para clasificar el cuadro depresivo, desde no deprimido hasta depresión muy severa. Además, se utiliza para evaluar la respuesta al tratamiento, definiendo la respuesta como una disminución del 50% o más en la puntuación inicial. La remisión se considera con una puntuación igual o menor a 7. La escala evalúa diferentes aspectos de la depresión, como el humor depresivo, la ansiedad psíquica, la agitación psicomotora, los sentimientos de culpa, entre otros<sup>28</sup>.

El Beck Depression Inventory (BDI) es una escala utilizada para evaluar la presencia y gravedad de la sintomatología depresiva en individuos. Fue desarrollado por el psicólogo Aaron T. Beck en 1961. y ha sido ampliamente utilizado en la investigación y la práctica clínica. Este consta de 21 ítems que evalúan diferentes aspectos de la depresión, como tristeza, llanto, pérdida de placer, sentimientos de fracaso y culpa, pensamientos o deseos de suicidio, pesimismo, entre otros. Cada ítem tiene cuatro afirmaciones que describen circunstancias relacionadas con la sintomatología depresiva, y el evaluado debe seleccionar la opción que mejor se ajuste a su experiencia<sup>29</sup>.

La puntuación total del BDI puede variar de 0 a 63 puntos, y se utiliza para determinar el nivel de depresión. Puntuaciones más altas indican una mayor gravedad de los síntomas depresivos<sup>29</sup>.

El BDI ha demostrado tener una buena consistencia interna y validez concurrente con otros instrumentos que evalúan la depresión. También se ha encontrado que es sensible a los cambios en la sintomatología depresiva y tiene una buena validez diferencial<sup>29</sup>.

Es importante destacar que existen diferentes versiones del BDI, como el BDI-I y el BDI-II, que han sido adaptadas y actualizadas a lo largo del tiempo para mejorar su validez y utilidad clínica.

La escala MADRS (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale) consta de 10 ítems que evalúan diferentes aspectos de la depresión en pacientes con trastornos depresivos. Estos ítems son: el estado de ánimo deprimido, que evalúa la tristeza y la desesperanza; la sensación de desánimo, que evalúa la falta de motivación y la pérdida de interés en actividades; la iniciativa, que evalúa la falta de energía y la dificultad para iniciar actividades; la disminución del sueño, que evalúa la alteración del patrón de sueño, como insomnio o hipersomnia; el apetito, que evalúa los cambios en el apetito y el peso; la dificultad para concentrarse, que evalúa la dificultad para mantener la atención y concentrarse en tareas; la inquietud, que evalúa la agitación psicomotora; los sentimientos de inferioridad, que evalúa los sentimientos de culpa y la baja autoestima; el retardo psicomotor, que evalúa la lentitud en el pensamiento y en las respuestas motoras y, por último, los pensamientos suicidas, que evalúa la presencia de ideas o intenciones suicidas<sup>30</sup>.

Cada ítem se puntúa en una escala de 0 a 6, donde 0 indica la ausencia de síntomas y 6 indica la presencia de síntomas graves. La puntuación total de la escala puede variar de 0 a 60, siendo una puntuación más alta indicativa de una mayor gravedad de los síntomas depresivos<sup>30</sup>.

La escala MADRS ha sido validada y utilizada en numerosos estudios clínicos, y se considera una herramienta útil para evaluar la gravedad de los síntomas depresivos en pacientes con trastornos depresivos.

La escala PHQ-9 consta de nueve ítems, que evalúan la presencia y gravedad de los síntomas depresivos en las últimas dos semanas. Los ítems se califican en una escala Likert de 0 a 3, donde 0 representa "nunca" y 3 representa "casi todos los días". Los ítems abordan diferentes aspectos de la depresión, como la tristeza, la falta de interés o placer en las actividades, la dificultad para dormir, la fatiga, los problemas de concentración, los cambios en el apetito y los pensamientos suicidas<sup>31</sup>.

Los puntajes de los ítems se suman para obtener un puntaje total que puede variar de 0 a 27. La gravedad de los síntomas se clasifica en categorías que van desde mínima hasta grave, con puntajes de corte recomendados entre 8 y 11 para un probable caso de depresión mayor<sup>31</sup>.

La escala PHQ-9 ha demostrado ser una herramienta útil para evaluar la gravedad de los síntomas depresivos y monitorear la respuesta al tratamiento en pacientes. Se ha utilizado en diversos contextos de atención médica y ha mostrado buenas propiedades psicométricas.

#### **2.4. Trastornos de ansiedad**

Los trastornos de ansiedad son un grupo de trastornos mentales caracterizados por la presencia de ansiedad excesiva, miedo o preocupación que causa malestar significativo y afecta el funcionamiento diario de una persona. Estos trastornos se diferencian de los miedos y ansiedades normales por ser desproporcionados, persistentes y durar más allá de los períodos apropiados para el desarrollo. Los trastornos de ansiedad incluyen el trastorno de ansiedad generalizada, el trastorno de pánico, el trastorno de ansiedad social, el trastorno de ansiedad por separación, el trastorno de ansiedad de enfermedad, el trastorno de estrés postraumático y otros trastornos relacionados<sup>26</sup>.

Kupfer et al., en el DSM-V, describen el trastorno de ansiedad generalizada (TAG) como un trastorno mental caracterizado por una preocupación y ansiedad excesiva y persistente sobre una amplia gama de eventos o actividades cotidianas<sup>26</sup>.

Los criterios diagnósticos para el TAG, según el Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-5) de la Asociación Americana de Psiquiatría, son los siguientes:

- Preocupación excesiva y persistente: La persona experimenta una preocupación excesiva y difícil de controlar la mayor parte del tiempo durante al menos seis meses. Esta preocupación se centra en diversos eventos o actividades cotidianas, como el trabajo, la salud, las finanzas, el rendimiento escolar, entre otros<sup>26</sup>.
- Dificultad para controlar la preocupación: La persona encuentra difícil controlar la preocupación y evitar que interfiera con su atención y concentración en las tareas diarias<sup>26</sup>.
- Ansiedad y preocupación desproporcionadas: La intensidad, duración y frecuencia de la ansiedad y la preocupación son desproporcionadas en relación con la situación real. La persona tiende a anticipar lo peor y a exagerar las consecuencias negativas de los eventos<sup>26</sup>.
- Síntomas adicionales: Además de la preocupación excesiva, el TAG se acompaña de al menos tres de los siguientes síntomas adicionales (solo uno en niños): inquietud o sensación de estar nervioso o al borde, fatiga, dificultad para concentrarse o tener la mente en blanco, irritabilidad, tensión muscular y trastornos del sueño (dificultad para conciliar o mantener el sueño, o sueño inquieto e insatisfactorio)<sup>26</sup>.
- Malestar significativo o deterioro en el funcionamiento: La preocupación y la ansiedad causan malestar clínicamente significativo o deterioro en áreas importantes de la vida de la persona, como el trabajo, las relaciones personales o el rendimiento académico<sup>26</sup>.

Además, los síntomas de ansiedad no pueden ser mejor explicados por los efectos fisiológicos de una sustancia o una condición médica.

En el DSM-V se define el trastorno de pánico como un trastorno de ansiedad caracterizado por la presencia recurrente de ataques de pánico inesperados, y la preocupación persistente acerca de tener más ataques de pánico<sup>26</sup>.

Los criterios diagnósticos para el trastorno de pánico, según el Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-5) de la Asociación Americana de Psiquiatría, son los siguientes:

- Ataques de pánico recurrentes e inesperados: La persona experimenta ataques de pánico recurrentes, que son episodios repentinos de miedo intenso o malestar intenso que alcanzan su punto máximo en minutos. Durante un ataque de pánico, se presentan al menos cuatro síntomas físicos y/o cognitivos, como palpitaciones, sudoración, temblores, sensación de falta de aire, mareos, miedo a perder el control o a morir, entre otros<sup>26</sup>.

Al menos, uno de los ataques, ha seguido de un mes sintiendo una o dos de las siguientes situaciones:

- Preocupación persistente por tener más ataques de pánico: La persona está preocupada de manera persistente acerca de tener más ataques de pánico en el futuro. Esta preocupación puede llevar a cambios en el comportamiento, como evitar ciertos lugares o situaciones por temor a desencadenar un ataque de pánico<sup>26</sup>.
- Cambios en el comportamiento maladaptativos: La preocupación por los ataques de pánico y el miedo a tenerlos pueden llevar a cambios en el comportamiento de la persona, como evitar actividades físicas o lugares donde han ocurrido ataques de pánico previos<sup>26</sup>.

Además, los síntomas de los ataques de pánico no pueden ser mejor explicados por los efectos fisiológicos de una sustancia o una condición médica, como el consumo de drogas o un trastorno médico<sup>26</sup>.

Es importante destacar que los ataques de pánico pueden ocurrir en el contexto de otros trastornos de ansiedad, como el trastorno de ansiedad generalizada, el trastorno de estrés postraumático o el trastorno de ansiedad social.

Según Kupfer et al., el trastorno de ansiedad social, también conocido como fobia social, es un trastorno de ansiedad caracterizado por un miedo intenso y persistente a situaciones sociales en las que la persona teme ser juzgada o evaluada negativamente por los demás<sup>26</sup>.

Los criterios diagnósticos para el trastorno de ansiedad social, según el Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-5) de la Asociación Americana de Psiquiatría, son los siguientes:

- Miedo o ansiedad intensa acerca de una o más situaciones sociales en las que la persona está expuesta a posibles escrutinios por parte de los demás. Estas situaciones pueden incluir interacciones sociales, ser observado mientras come o bebe, hablar en público, entre otras<sup>26</sup>.
- Miedo a actuar o mostrar síntomas de ansiedad que puedan ser evaluados negativamente por los demás, lo cual puede llevar a evitar o soportar con ansiedad intensa las situaciones sociales temidas<sup>26</sup>.
- El miedo o la ansiedad es desproporcionado al peligro real que representan las situaciones sociales y al contexto sociocultural<sup>26</sup>.
- El miedo, la ansiedad o la evitación son persistentes, generalmente durando al menos 6 meses<sup>26</sup>.
- El miedo, la ansiedad o la evitación causan un malestar clínicamente significativo o deterioro en áreas importantes de funcionamiento, como lo social, laboral u otras áreas importantes<sup>26</sup>.

Es importante destacar que el trastorno de ansiedad social puede manifestarse en diferentes formas, como el miedo a hablar en público, el miedo a comer o beber en público, el miedo a interactuar con personas desconocidas, entre otros. Además, puede coexistir con

otros trastornos de ansiedad, como el trastorno de pánico o el trastorno de ansiedad generalizada.

El trastorno de estrés postraumático (TEPT) es un trastorno mental que se desarrolla después de la exposición a uno o más eventos traumáticos<sup>26</sup>.

Los criterios diagnósticos del trastorno de estrés postraumático (TEPT), según el Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-5), son los siguientes:

- Exposición a un evento traumático: La persona debe haber estado expuesta a un evento traumático que involucre la muerte, lesiones graves o violencia sexual, ya sea que haya sido experimentado directamente, presenciado en persona o aprendido que le ocurrió a un ser querido cercano<sup>26</sup>.
- La persona experimenta recuerdos recurrentes e involuntarios del evento traumático, sueños perturbadores relacionados con el evento, flashbacks o reacciones físicas y emocionales intensas cuando se expone a estímulos que recuerdan el evento<sup>26</sup>.
- La persona evita activamente pensamientos, sentimientos, conversaciones, lugares o personas que le recuerden el evento traumático<sup>26</sup>.
- Alteraciones negativas en el estado de ánimo y cognición: La persona experimenta sentimientos persistentes de culpa, vergüenza, miedo, ira o tristeza relacionados con el evento traumático. También puede tener dificultades para recordar detalles importantes del evento o tener creencias negativas sobre sí mismo, los demás o el mundo<sup>26</sup>.
- Hiperactividad y reactividad: La persona muestra una respuesta exagerada de sobresalto, irritabilidad, dificultades para concentrarse, problemas de sueño y comportamientos autodestructivos o imprudentes<sup>26</sup>.
- Estos criterios deben estar presentes durante al menos un mes y causar un malestar significativo o deterioro en el funcionamiento social, laboral u otras áreas importantes de la vida de la persona<sup>26</sup>.

### **2.4.1. Fisiopatología de los trastornos de ansiedad**

Penninx et al. describen que la fisiopatología de los trastornos de ansiedad implica una combinación de factores genéticos, neurobiológicos y ambientales. Se ha demostrado que existe una heredabilidad variable para los trastornos de ansiedad, con estimaciones que oscilan entre el 35% y el 50%, dependiendo del trastorno específico. Esto sugiere que hay una predisposición genética que puede aumentar la vulnerabilidad a desarrollar trastornos de ansiedad<sup>32</sup>.

En términos neurobiológicos, se ha encontrado que los trastornos de ansiedad están asociados con alteraciones en los sistemas de neurotransmisores, como el sistema serotoninérgico, el sistema noradrenérgico y el sistema GABAérgico. Estos sistemas están involucrados en la regulación del estado de ánimo, la respuesta al estrés y la inhibición de la actividad neuronal. Las alteraciones en estos sistemas pueden contribuir a la aparición y mantenimiento de los síntomas de ansiedad<sup>32</sup>.

Además, se ha observado que los trastornos de ansiedad están asociados con cambios en la estructura y función del cerebro. Estudios de neuroimagen han mostrado diferencias en la actividad y conectividad de las regiones cerebrales involucradas en la regulación emocional, como la amígdala, la corteza prefrontal y el hipocampo. Estas alteraciones pueden afectar la forma en que el cerebro procesa y responde a las señales de peligro, lo que contribuye a la experiencia de ansiedad excesiva<sup>32</sup>.

En cuanto a los factores ambientales, se ha encontrado que el estrés crónico y los eventos traumáticos pueden aumentar el riesgo de desarrollar trastornos de ansiedad. El estrés crónico puede desencadenar respuestas de estrés exageradas y alterar la regulación emocional, lo que puede contribuir a la aparición de la ansiedad. Los eventos traumáticos, como abuso o violencia, pueden tener un impacto duradero en el funcionamiento del sistema nervioso y aumentar la vulnerabilidad a los trastornos de ansiedad<sup>32</sup>.

#### **2.4.2. Escalas en el cribado y evaluación de los trastornos de ansiedad**

Actualmente, existen diversas escalas e instrumentos para evaluar la presencia y los niveles de ansiedad en las personas. Entre las más utilizadas se encuentran la escala de ansiedad de Hamilton (HARS), el Inventario de Situaciones y Respuestas de Ansiedad (ISRA), el Cuestionario de ansiedad estado-rasgo (STAI) o el Inventario de ansiedad de Beck (BAI).

Arias et al. describen la Escala de ansiedad de Hamilton (HARS) como una herramienta utilizada para medir la ansiedad en individuos. Consiste en un cuestionario que consta de 21 ítems que evalúan diferentes síntomas de ansiedad. Estos síntomas incluyen hormigueo o entumecimiento, sensación de calor intenso, debilidad en las piernas, incapacidad para relajarse, miedo a que pase lo peor, mareos o vértigos, palpitaciones o taquicardia, entre otros<sup>33</sup>.

Esta es una herramienta confiable y válida para medir la ansiedad en diferentes poblaciones, y se utiliza para evaluar la presencia y gravedad de los síntomas de ansiedad en los individuos evaluados.

Cano-Vindel et al. explican el Inventario de Situaciones y Respuestas de Ansiedad Breve (ISRA-B) como un instrumento de evaluación de la ansiedad, que ha sido desarrollado para medir tanto la ansiedad general como los diferentes sistemas de respuesta (cognitivo, fisiológico y motor) en diferentes situaciones. Ha demostrado tener propiedades psicométricas confiables y válidas, tanto a nivel global como en la evaluación de los sistemas de respuesta y diferentes situaciones. Además, ha mostrado una buena capacidad de discriminación entre grupos clínicos y de población general<sup>34</sup>.

El instrumento consta de 46 elementos en total, que se dividen en 24 elementos para evaluar las respuestas de ansiedad y 22 elementos para evaluar las diferentes situaciones. Las subescalas de respuestas de ansiedad (cognitivo, fisiológico y motor) y situaciones (evaluación, interpersonal, fóbicas y cotidianas) también han demostrado tener propiedades psicométricas confiables<sup>34</sup>.

En resumen, el ISRA-B es un instrumento válido y confiable para medir la ansiedad en diferentes contextos y sistemas de respuesta, y ha demostrado ser útil tanto en la evaluación clínica como en la investigación.

Del Río et al. hablan sobre el Cuestionario de ansiedad estado rasgo (STAI), el cual es un instrumento diseñado específicamente para medir la ansiedad. Consiste en dos escalas de autoevaluación, que miden dos conceptos independientes de la ansiedad: estado y rasgo. La ansiedad estado se refiere a una condición emocional transitoria del organismo, caracterizada por sentimientos subjetivos de tensión y aprensión. La ansiedad rasgo, por otro lado, se define como una propensión ansiosa estable que hace que las personas perciban a sí mismas ya las situaciones como amenazadoras, lo que aumenta la ansiedad. Este cuestionario consta de 20 ítems en cada escala, que se puntúan en una escala tipo Likert con cuatro opciones de respuesta (de 0 a 3)<sup>35</sup>.

Según Vizioli et al., otra escala utilizada es El Inventario de ansiedad de Beck (BAI), el cual es un instrumento autoadministrable que se utiliza para medir los síntomas característicos de la ansiedad. Consiste en 21 ítems que se puntúan en una escala Likert de 4 opciones, que van desde 0 ("Para nada") hasta 3 ("Severamente - Me molestó mucho"). Se ha encontrado que el BAI tiene una estructura unidimensional compuesta por factores somáticos y afectivo-cognitivos. Una característica importante del BAI es que evalúa los síntomas que no se comparten con la depresión, lo que facilita la discriminación entre ambos trastornos<sup>36</sup>.

## **2.5. Tratamiento farmacológico de la depresión**

La elección del tratamiento farmacológico del Trastorno Depresivo Mayor (TDM) se basa en una combinación de síntomas del paciente y los efectos adversos que produce el fármaco. El objetivo principal de los tratamientos antidepresivos es lograr la remisión total de los síntomas y restaurar la funcionalidad del paciente. Sin embargo, se debe tener en cuenta que la efectividad de los tratamientos antidepresivos en alcanzar la remisión es de aproximadamente el 67%<sup>27</sup>.

El tiempo de tratamiento de un primer episodio de TDM se recomienda que sea de aproximadamente 6 a 12 meses antes de hablar de falla terapéutica. Esto se debe a que se busca evitar la recurrencia de los síntomas. No existe un punto fijo establecido para hablar de resistencia al tratamiento, pero algunos autores sugieren este periodo de tiempo como un intervalo prudencial para esperar una respuesta adecuada al fármaco<sup>27</sup>.

Cruzblanca et al. afirman que los fármacos antidepresivos actúan a través de varios mecanismos para aliviar los síntomas de la depresión. Estos mecanismos incluyen:

1. Aumento de la neurogénesis: Algunos antidepresivos, como la fluoxetina, han demostrado aumentar la neurogénesis en el hipocampo, lo que puede contribuir a sus efectos antidepresivos<sup>27</sup>.

2. Modulación de los receptores de serotonina: Los antidepresivos pueden regular la función de los receptores de serotonina, como el receptor 5-HT<sub>1B</sub> y el receptor 5-HT<sub>1A</sub>. Estos receptores están implicados en la regulación del estado de ánimo y la respuesta al estrés<sup>27</sup>.

3. Inhibición de la ciclooxigenasa-2 (COX-2): Algunos estudios han demostrado que los inhibidores de la COX-2, como el celecoxib, tienen efectos terapéuticos en la depresión mayor<sup>27</sup>.

4. Modulación de las proteínas G: Los antidepresivos pueden regular la actividad y expresión de las proteínas G, que son importantes en la transducción de señales intracelulares. Estos cambios pueden afectar la función de los receptores de serotonina y otros sistemas de señalización<sup>27</sup>.

5. Modulación de la actividad de la quinasa: Algunos antidepresivos pueden regular la actividad de la quinasa, como la quinasa B y la quinasa GSK-3 $\beta$ , que están implicadas en la regulación del estado de ánimo y la plasticidad neuronal<sup>27</sup>.

6. Modulación de la expresión génica: Los antidepresivos pueden regular la expresión de genes relacionados con la plasticidad neuronal y la respuesta al estrés, como el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y el factor de transcripción CREB<sup>27</sup>.

Piñar et al., en una actualización sobre el trastorno depresivo mayor, documentan que existen diferentes tipos de fármacos utilizados en el tratamiento del TDM. Algunos de los más comúnmente utilizados son:

1. Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): Son los fármacos de primera elección en el tratamiento del TDM. Actúan bloqueando la recaptación de serotonina en la sinapsis, lo que aumenta la disponibilidad de este neurotransmisor. Algunos ejemplos de ISRS son la fluoxetina, sertralina, y escitalopram<sup>37</sup>.

2. Los IRSN (Inhibidores de la Recaptación de Serotonina y Norepinefrina), como la venlafaxina y la duloxetina, bloquean la recaptación de serotonina y norepinefrina en la sinapsis, lo que aumenta la disponibilidad de estos neurotransmisores. Esto ayuda a mejorar el estado de ánimo y reducir los síntomas depresivos. Los IRSN también pueden tener efectos sobre otros receptores, como los receptores alfa-2 adrenérgicos, lo que puede contribuir a su eficacia antidepressiva<sup>37</sup>.

3. Los IRND (Inhibidores de la Recaptación de Noradrenalina y Dopamina), como el bupropión, bloquean la recaptación de noradrenalina y dopamina en la sinapsis. Esto aumenta la disponibilidad de estos neurotransmisores, lo que puede tener un efecto estimulante y activador en el estado de ánimo. Los IRND no tienen un efecto directo sobre la serotonina, por lo que no suelen causar disfunción sexual, un efecto secundario común de otros antidepressivos<sup>37</sup>.

4. Los ISRN (Inhibidores de la Recaptación de Serotonina y Norepinefrina) son un grupo de antidepressivos que actúan bloqueando la recaptación de serotonina y norepinefrina en la sinapsis, lo que aumenta la disponibilidad de estos neurotransmisores. Algunos ejemplos de ISRN son la venlafaxina, la duloxetina y la desvenlafaxina<sup>37</sup>.

5. Los agonistas de melatonina son fármacos que actúan como agonistas de los receptores de melatonina en el cerebro. Estos fármacos se utilizan

en el tratamiento de los trastornos del sueño asociados con el trastorno depresivo mayor. Algunos ejemplos de agonistas de melatonina son la agomelatina y la ramelteon<sup>37</sup>.

6. Los antagonistas alfa-2 son fármacos que bloquean los receptores alfa-2 adrenérgicos en el cerebro. Estos receptores están involucrados en la regulación de la liberación de norepinefrina y serotonina. Al bloquear estos receptores, los antagonistas alfa-2 aumentan la disponibilidad de estos neurotransmisores en la sinapsis. Algunos ejemplos de antagonistas alfa-2 son la mirtazapina y la mianserina<sup>37</sup>.

7. Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO): Fueron los primeros antidepresivos en ser descubiertos. Su mecanismo de acción consiste en bloquear la enzima MAO-A, lo que aumenta el tiempo de disponibilidad de neurotransmisores como la serotonina, noradrenalina y dopamina en la sinapsis. Sin embargo, su uso ha disminuido debido a su potencial de generar crisis hipertensivas. El representante más utilizado actualmente es la isocarboxazid<sup>37</sup>.

8. Moduladores de serotonina son aquellos que actúan sobre el sistema serotoninérgico en el cerebro, regulando la disponibilidad y actividad de la serotonina. Estos fármacos incluyen la nefazodona, trazodona y vilazodona. Estos actúan principalmente como agonistas del receptor 5-HT<sub>1A</sub>, aumentando la disponibilidad de serotonina en la sinapsis, y como antagonista de receptores 5-HT<sub>2A</sub> y 5-HT<sub>2C</sub>. Además, la trazodona tiene efectos sobre los receptores alfa-1 adrenérgicos<sup>37</sup>.

9. Los antidepresivos tricíclicos (ATC) son un grupo de fármacos que se caracterizan por su estructura química de tres anillos de benceno. Estos fármacos, como la amitriptilina y la nortriptilina, actúan bloqueando la recaptación de serotonina y norepinefrina en la sinapsis, lo que aumenta la disponibilidad de estos neurotransmisores. Además, los ATC también tienen efectos sobre otros receptores, como los receptores H<sub>1</sub> de histamina y los receptores alfa-1 adrenérgicos. Sin embargo, debido a su amplio perfil de acción, los ATC pueden tener más efectos adversos y ser menos tolerados en comparación con otros antidepresivos<sup>37</sup>.

10. Los antidepresivos multimodales son fármacos que actúan sobre múltiples sistemas de neurotransmisores en el cerebro. Estos fármacos, como la mirtazapina y la agomelatina, tienen efectos sobre los receptores de serotonina, noradrenalina y/o dopamina. La mirtazapina, por ejemplo, bloquea los receptores alfa-2 adrenérgicos, lo que aumenta la disponibilidad de noradrenalina y serotonina en la sinapsis. La agomelatina, por otro lado, actúa como agonista de los receptores de melatonina y como antagonista de los receptores de serotonina, lo que modula la actividad de estos neurotransmisores<sup>37</sup>.

Es importante destacar que el tratamiento de la depresión no se limita solo al uso de fármacos antidepresivos, sino que también puede incluir terapia psicológica, cambios en el estilo de vida y el apoyo social. También la elección del tratamiento adecuado de las características individuales de cada paciente y de la gravedad de la depresión.

Además, aunque los fármacos antidepresivos son eficaces en muchos casos, es importante tener en cuenta que pueden tener efectos secundarios y que la respuesta al tratamiento puede variar de un individuo a otro, existiendo muchos casos de pacientes con resistencia a tratamiento.

## **2.6. Tratamiento farmacológico de los trastornos de ansiedad**

La farmacoterapia es el uso de medicamentos para tratar trastornos de ansiedad. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSN) son los medicamentos de primera línea recomendados para el tratamiento de los trastornos de ansiedad. No hay una clara superioridad de un medicamento sobre otro en términos de eficacia, por lo que la selección del medicamento debe basarse en las interacciones y el perfil de efectos secundarios. Los medicamentos más nuevos, como la venlafaxina, el escitalopram o la sertralina, se consideran los más beneficiosos en términos de relación riesgo-beneficio y se recomienda que se administren como tratamiento de primera línea<sup>38</sup>.

Además, es importante informar a los pacientes sobre los posibles efectos secundarios y la latencia de efecto de 2 a 4 semanas. El tratamiento debe comenzar con la dosis más baja y aumentarse gradualmente. En casos de comorbilidad y polifarmacia, especialmente en pacientes mayores de 65 años, se debe tener precaución al iniciar el tratamiento y evaluar cuidadosamente las interacciones medicamentosas. Se recomienda continuar el tratamiento farmacológico durante al menos 12 meses para evitar recaídas<sup>38</sup>.

Según Melargo, en una revisión bibliográfica donde examinó la evidencia de los diferentes tratamientos psicofarmacológicos utilizados en los diferentes trastornos de ansiedad, afirma que el tratamiento de primera línea generalmente comienza con un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS), como sertralina o escitalopram. Estos medicamentos han demostrado eficacia en el TAG y tienen un menor potencial de interacciones medicamentosas o efectos adversos idiosincrásicos. en comparación con otros agentes aprobados por la FDA. Sin embargo, en pacientes con comorbilidades específicas como fibromialgia o dolor crónico, un inhibidor de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN) como duloxetina puede ser una opción lógica de primera línea. En casos de preocupación significativa por los efectos secundarios sexuales de los ISRS<sup>38</sup>.

Además de los ISRS y los IRSN, se han investigado otros medicamentos para el tratamiento del TAG. Algunos estudios han demostrado que la pregabalina, un anticonvulsivo, puede ser efectivo en el tratamiento del TAG. También se ha investigado el uso de benzodiazepinas como el clonazepam en el tratamiento a largo plazo del TAG, aunque su uso prolongado puede llevar a la escalada de dosis ya la dependencia. Otros antidepresivos tricíclicos, como la imipramina y la clomipramina, también han mostrado eficacia en el tratamiento del TAG<sup>38</sup>.

En casos de TAG refractario o en presencia de comorbilidades específicas, se pueden considerar antipsicóticos atípicos como la risperidona, ziprasidona o aripiprazol como opciones de tratamiento adyuvante. Sin embargo, se debe tener en cuenta que estos medicamentos tienen efectos secundarios significativos y deben ser utilizados con precaución<sup>38</sup>.

En cuanto al tratamiento farmacológico del trastorno de pánico, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) son considerados la primera línea de tratamiento. Medicamentos como la sertralina, fluoxetina y paroxetina han demostrado eficacia en el tratamiento del trastorno de pánico. Estos medicamentos ayudan a reducir los síntomas de ansiedad y previenen la aparición de ataques de pánico. Además, los antidepresivos tricíclicos como la imipramina y la clomipramina también pueden ser utilizados en el tratamiento del trastorno de pánico<sup>38</sup>.

La terapia cognitivo-conductual (TCC) es una forma de terapia psicológica que se ha demostrado efectiva en el tratamiento del trastorno de pánico. La TCC se centra en identificar y cambiar los patrones de pensamiento y comportamientos negativos que contribuyen a los ataques de pánico. A través de técnicas como la formación cognitiva, la exposición gradual y el entrenamiento en habilidades de afrontamiento, la TCC puede ayudar a reducir la frecuencia e intensidad de los ataques de pánico<sup>38</sup>.

Además, la terapia de relajación, como la respiración profunda y la relajación muscular progresiva, puede ser útil como complemento del tratamiento farmacológico y la TCC en el trastorno de pánico<sup>38</sup>.

En cuanto al tratamiento farmacológico del trastorno de ansiedad social (TAS), los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) son considerados la primera línea de tratamiento. Medicamentos como la sertralina, paroxetina y fluoxetina han demostrado eficacia en el tratamiento del TAS. Estos medicamentos ayudan a reducir los síntomas de ansiedad social y mejorar la capacidad de funcionamiento en situaciones sociales. Además, otros medicamentos utilizados son los antidepresivos tricíclicos como la imipramina y la clomipramina<sup>38</sup>.

La terapia cognitivo-conductual (TCC) es una forma de terapia psicológica que se ha demostrado efectiva en el tratamiento del trastorno de ansiedad social. La TCC se centra en identificar y cambiar los patrones de pensamientos negativos y los comportamientos evitativos que contribuyen a la ansiedad social. A través de técnicas como la formación cognitiva, la exposición gradual y el entrenamiento en habilidades sociales, la TCC puede ayudar a reducir la ansiedad social y mejorar la confianza en situaciones sociales<sup>38</sup>.

Además, la terapia de grupo puede ser beneficiosa para las personas con TAS, ya que brinda un entorno seguro para practicar habilidades sociales y recibir apoyo de otras personas que experimentan problemas similares<sup>38</sup>.

## **2.7. Depresión y su tratamiento con psicodélicos**

Al citar a Lowe et al., los psicodélicos son sustancias que alteran la percepción, el pensamiento y el estado de ánimo de una persona. Estas sustancias pueden producir experiencias sensoriales intensas y distorsionadas, como alucinaciones visuales y auditivas, así como cambios en la conciencia y la cognición. La clasificación de los psicodélicos puede variar según diferentes criterios, pero una clasificación común se basa en su estructura química y mecanismo de acción<sup>39</sup>.

En primer lugar, están los psicodélicos serotoninérgicos clásicos, que actúan principalmente como agonistas del receptor de serotonina 2A (5-HT<sub>2A</sub>). Ejemplos de psicodélicos serotoninérgicos clásicos incluyen la psilocibina (presente en los hongos mágicos), el LSD (dietilamida del ácido lisérgico) y la mescalina (presente en el peyote y el cactus de San Pedro). Por otro lado, se encuentran los psicodélicos enteogénicos, utilizados tradicionalmente en rituales religiosos y espirituales. Ejemplos de psicodélicos enteogénicos incluyen la ayahuasca (una mezcla de plantas sudamericanas que contienen DMT). Por último, se tienen los psicodélicos disociativos que producen una desconexión entre la mente y el cuerpo, lo que puede resultar en experiencias fuera del cuerpo. Un ejemplo conocido de un psicodélico disociativo es la ketamina y el MDMA<sup>39</sup>.

Al citar a Lowe et al., los psicodélicos han mostrado prometedores resultados en el tratamiento de diversas condiciones de salud mental, como la depresión resistente al tratamiento y diversos trastornos de ansiedad, entre otros. Sin embargo, muchas de estas investigaciones todavía son preliminares y existen limitaciones para su aplicación en la sociedad actual<sup>39</sup>.

Lowe et al. exponen que la farmacología de los psicodélicos es compleja y varía según el compuesto específico. Sin embargo, en general, los psicodélicos actúan

principalmente sobre los receptores de serotonina en el cerebro, especialmente los receptores 5-HT<sub>2A</sub>. Estos compuestos inducen cambios en la actividad neuronal y la comunicación entre diferentes regiones del cerebro, lo que resulta en experiencias psicodélicas. Es fundamental destacar que el uso de psicodélicos con fines terapéuticos debe ser realizado bajo la supervisión de profesionales capacitados y en un entorno clínico adecuado. Además, cada individuo es único y puede tener diferentes respuestas y necesidades, por lo que es importante buscar orientación personalizada<sup>39</sup>.

Con lo anteriormente expuesto, se puede determinar que los psicodélicos, por lo general, actúan interaccionando con los receptores de serotonina en el sistema nervioso central, aunque su clasificación es amplia y sus mecanismos de acción diversos. Este grupo de fármacos se ha estudiado en los últimos años con resultados preliminares prometedores.

En un estudio que utilizó técnicas de microscopía crioelectrónica y cristalografía de rayos X, llevado a cabo por Kim et al., se investigó la estructura del receptor de serotonina 5-HT<sub>2A</sub> y su interacción con diferentes ligandos, incluyendo alucinógenos como el LSD. Los resultados proporcionan información sobre cómo interactúan los alucinógenos con el receptor, y podrían ayudar en el desarrollo de fármacos más selectivos para trastornos neuropsiquiátricos<sup>40</sup>.

El estudio también analiza la interacción entre el receptor de serotonina HTR<sub>2A</sub> y la subunidad Gα<sub>q</sub>. Se identificaron residuos clave e interacciones que son esenciales para las acciones agonistas y el acoplamiento receptor-Gq. Los resultados sugieren que el receptor 5-HT<sub>2A</sub> se une selectivamente a proteínas de la familia Gq. Estos hallazgos proporcionan información estructural sobre las acciones de los psicodélicos, que se dirigen al receptor 5-HT<sub>2A</sub><sup>40</sup>.

Estos hallazgos tienen implicaciones para el descubrimiento de fármacos neuropsiquiátricos, especialmente para el desarrollo de terapias para condiciones como la depresión y la ansiedad. El estudio también proporciona información detallada sobre los detalles moleculares de las acciones de los alucinógenos, y puede ayudar en la identificación de agonistas más selectivos y eficaces para el receptor 5-HT<sub>2A</sub>. Se utilizaron técnicas de cristalografía de rayos X y microscopía crioelectrónica en el estudio<sup>40</sup>.

La aplicabilidad de este estudio en la neurociencia radica en su contribución al entendimiento de la estructura y función del receptor de serotonina 5-HT<sub>2A</sub> y su interacción con diferentes ligandos, incluyendo alucinógenos. Estos hallazgos proporcionan información valiosa sobre los mecanismos moleculares involucrados en la acción de los alucinógenos. y podrían tener implicaciones en el desarrollo de terapias para trastornos neuropsiquiátricos.

Además, el estudio también arroja luz sobre las interacciones entre otros receptores adrenérgicos y proteínas asociadas, lo que podría tener implicaciones en el descubrimiento de fármacos para condiciones como la depresión y la ansiedad. En resumen, este estudio tiene relevancia en la neurociencia al proporcionar información estructural detallada sobre los receptores y sus interacciones con ligandos, lo que puede ayudar en el desarrollo de nuevas terapias y en la comprensión de los mecanismos moleculares subyacentes a los trastornos neuropsiquiátricos.

De acuerdo con De Gregorio et al., los alucinógenos tienen el potencial de ser utilizados como herramientas terapéuticas en el tratamiento de trastornos mentales. Su capacidad para modular la actividad cerebral y mejorar los síntomas de la depresión y otros trastornos representa una nueva y emocionante área de investigación en el campo de la salud mental. Los psicodélicos son importantes en la salud mental, debido a sus efectos potenciales en el tratamiento de trastornos como la depresión, la ansiedad y el trastorno de estrés posttraumático. Estas sustancias pueden tener propiedades antidepresivas, promover la neuroplasticidad y mejorar la conectividad cerebral, lo que puede conducir a mejoras en el estado de ánimo, la cognición y la calidad de vida<sup>41</sup>.

Además, los psicodélicos pueden inducir experiencias místicas o trascendentales, que se han asociado con un mayor sentido de conexión, significado y propósito en la vida. Estas experiencias pueden tener un impacto positivo en la salud mental al promover la apertura, la aceptación y la transformación personal. Es importante destacar que el uso de psicodélicos en el contexto terapéutico debe ser realizado bajo la supervisión de profesionales capacitados y en un entorno seguro. La investigación en esta área está en curso, pero los resultados preliminares sugieren que los psicodélicos podrían ser una herramienta prometedora en el tratamiento de trastornos mentales<sup>41</sup>.

Similar a otros autores, De Gregorio et al., coinciden en que los psicodélicos tienen un papel importante en la salud mental, debido a su potencial para tratar trastornos y mejorar la calidad de vida. Su capacidad para inducir experiencias trascendentales y promover la neuroplasticidad los convierte en un área emocionante de investigación en el campo de la salud mental.

De manera similar, Bosch et al. coinciden en los posibles beneficios terapéuticos que los psicodélicos pueden tener en el tratamiento de la depresión, destacando la importancia del entorno y la configuración, para determinar la naturaleza de la experiencia psicodélica. En esta revisión del uso de los psicodélicos en el tratamiento de la depresión unipolar y bipolar, se discuten los diferentes tipos de psicodélicos, sus efectos y mecanismos de acción<sup>42</sup>.

Bosch et al. destacan los posibles beneficios terapéuticos de los psicodélicos, especialmente la psilocibina y la ketamina, en el tratamiento de la depresión, así como discuten la importancia de las alteraciones en el procesamiento emocional, la interacción social y la atención plena en los mecanismos terapéuticos de los psicodélicos. El uso de psicodélicos ha demostrado tener varios aspectos positivos en el tratamiento de ciertas condiciones, entre ellos la reducción de la angustia psicológica e ideación suicida, experiencias místicas y catárticas que se han asociado con resultados psicológicos positivos en sujetos sanos y en pacientes. Además, se ha sugerido que los psicodélicos pueden promover la plasticidad neuronal, lo que podría facilitar la reestructuración cognitiva y emocional en el contexto terapéutico<sup>42</sup>.

Con lo expuesto por Bosch et al., se puede concluir, que el uso de psicodélicos en el tratamiento de la depresión ha demostrado tener importancia, debido a sus posibles beneficios terapéuticos. Estas sustancias, como la psilocibina y la ketamina, han mostrado efectos positivos en la reducción de la angustia psicológica y el riesgo de suicidio en pacientes con depresión unipolar y bipolar. Además, se ha observado que los psicodélicos pueden mejorar el reconocimiento emocional y promover experiencias místicas y catárticas que están asociadas con resultados psicológicos positivos. Estos son solo algunos ejemplos de los beneficios potenciales del uso de psicodélicos en el tratamiento de ciertas condiciones. Sin embargo, es importante tener en cuenta que se necesita más investigación

y ensayos clínicos para comprender completamente la eficacia y seguridad de estas sustancias.

Nutt también habla sobre el resurgimiento de las drogas psicodélicas clásicas, como la psilocibina y el LSD, en la investigación psiquiátrica. Estas sustancias, que fueron ampliamente utilizadas en el pasado antes de ser prohibidas, están siendo reevaluadas en términos de su utilidad en la medicina. En la última década, se han obtenido datos preliminares prometedores en áreas como la ansiedad, la depresión, el tabaquismo, el alcoholismo y el trastorno de estrés postraumático<sup>43</sup>.

Actualmente, se están llevando a cabo ensayos clínicos para evaluar su eficacia y, si los resultados son positivos, estas drogas podrían ser aprobadas para su uso clínico en un futuro cercano. No obstante, también destacan los desafíos asociados con la investigación de psicodélicos, como las restricciones legales y la necesidad de una intensa participación del terapeuta durante las sesiones de tratamiento. A pesar de estos desafíos, el resurgimiento de la investigación en psicodélicos ofrece nuevas perspectivas y posibilidades en el campo de la psiquiatría, y podría conducir a avances significativos en el tratamiento de diversas condiciones de salud mental<sup>43</sup>.

Al igual que el resto de los autores, recalcan lo prometedores que son los resultados preliminares de los estudios con psicodélicos, sin embargo, existen algunas limitaciones, como el marco legal complicado y una participación activa por parte del terapeuta durante el tratamiento.

Luoma et al. llevaron a cabo un metaanálisis, en el que se examinaron nueve ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo sobre terapia asistida con psicodélicos, publicados desde 1994. Los resultados indicaron un tamaño de efecto medio significativo entre grupos, lo que sugiere la eficacia de la terapia asistida con psicodélicos para trastornos de salud mental, como el trastorno de estrés postraumático, la ansiedad/depresión asociada a una enfermedad potencialmente mortal, la depresión unipolar y la ansiedad social en adultos autistas. El estudio también identificó áreas de mejora en la realización y el informe de los ensayos, y destacó la necesidad de ensayos más grandes con muestras más diversas, para examinar posibles moderadores y mediadores de los efectos<sup>44</sup>.

El tamaño de efecto general fue grande, en comparación con otros tratamientos, lo que indica una alta probabilidad de mejores resultados con la terapia asistida con psicodélicos. Los estudios tuvieron tasas bajas de deserción y no hubo efectos adversos graves. Sin embargo, hubo algunas limitaciones y se necesitan mejoras en futuros ensayos. En general, la terapia asistida con psicodélicos muestra promesa, como una nueva dirección en el tratamiento de la salud mental, concluyen Luoma et al.<sup>44</sup>.

Con este metaanálisis, se puede destacar que la eficacia de los psicodélicos para el tratamiento de la depresión unipolar, entre otras condiciones mentales, ha sido probada. Sigue siendo necesario ampliar los estudios y modificar las leyes, pero los profesionales médicos se encuentran ante un buen momento para explorar los psicodélicos como una herramienta en el manejo de la depresión unipolar.

Otros autores como Cahart-Harris et al. concluyen, de forma muy similar, que el estudio de los psicodélicos como tratamiento para la depresión y otros elementos de la salud mental es de gran importancia, debido a su potencial terapéutico en el tratamiento de diversas condiciones, incluyendo la depresión resistente al tratamiento. Estas sustancias han demostrado efectos prometedores en la reducción de síntomas depresivos, ansiedad y adicciones, así como en la mejora de la calidad de vida y el bienestar psicológico. La investigación en este campo puede ayudar a desarrollar nuevas opciones de tratamiento para aquellos pacientes que no responden a las terapias convencionales. Sin embargo, es importante destacar que se necesita más investigación para comprender completamente los beneficios y riesgos de los psicodélicos, así como para establecer protocolos de tratamiento seguros y efectivos. Es fundamental llevar a cabo estudios rigurosos y controlados, para evaluar la eficacia y seguridad de estas sustancias en diferentes contextos clínicos<sup>44</sup>.

Ly et al. afirman que los psicodélicos estimulan la neuroplasticidad al activar la proteína quinasa mTOR. Estos compuestos, conocidos como psicoplastógenos, promueven la plasticidad estructural al aumentar la neuritogénesis, la espinogénesis y la sinaptogénesis. Se ha demostrado que los psicodélicos clásicos, como el DMT y el LSD, aumentan la complejidad del árbol dendrítico y la densidad de espinas dendríticas en cultivos de neuronas corticales. Además, estos compuestos promueven la formación de sinapsis y aumentan la densidad y el tamaño de las sinapsis en las neuronas corticales<sup>45</sup>.

Ly et al. proponen que la estimulación sobre la neuroplasticidad se realiza a través de la señalización de BDNF (factor neurotrófico derivado del cerebro) y su receptor TrkB. Los psicodélicos aumentan los niveles de BDNF y su receptor TrkB, y la activación de TrkB promueve la señalización a través de mTOR, que es necesario para la plasticidad estructural. En resumen, los psicodélicos estimulan la neuroplasticidad al activar la vía de señalización BDNF-TrkB-mTOR, lo que resulta en el aumento de la formación de nuevas conexiones neuronales y la remodelación estructural del cerebro<sup>45</sup>.

Estos cambios inducidos por los psicodélicos pueden tener efectos antidepresivos, al mejorar la plasticidad sináptica y restaurar el equilibrio en las vías de señalización cerebral asociadas con el estado de ánimo y la regulación emocional. Además, se ha observado que los psicodélicos pueden promover la formación de nuevas conexiones en regiones cerebrales clave para la depresión, como el hipocampo y la corteza prefrontal, lo que puede mejorar la función cognitiva y emocional. Sin embargo, es importante tener en cuenta que la investigación sobre los efectos de los psicodélicos en la depresión está en sus etapas iniciales, y se necesitan más estudios clínicos para comprender completamente su eficacia y seguridad en el tratamiento de la depresión. Además, los psicodélicos deben ser utilizados bajo la supervisión adecuada y en un entorno terapéutico controlado, para maximizar sus beneficios y minimizar los riesgos potenciales<sup>45</sup>.

Por lo anteriormente expuesto, se puede concluir que dentro de los efectos de los psicodélicos se encuentran la plasticidad neuronal y su potencial terapéutico en trastornos del estado de ánimo. Se encontró que los psicodélicos, como el LSD y el DMT, promueven la plasticidad estructural y funcional en el cerebro. Estos hallazgos sugieren que los psicodélicos podrían tener potencial terapéutico en el tratamiento de la depresión y trastornos relacionados, y podrían ser utilizados para desarrollar tratamientos más seguros y efectivos.

### **2.7.1. Psilocibina**

De Gregorio et al. mencionan que la psilocibina es un compuesto psicodélico que se encuentra en los hongos psilocibios. Se ha demostrado que la psilocibina tiene efectos terapéuticos en el tratamiento de la depresión, la ansiedad y el trastorno de estrés

postraumático. La psilocibina actúa principalmente como un agonista del receptor de serotonina 5-HT<sub>2A</sub>, lo que provoca cambios en la actividad cerebral y la percepción. Se ha observado que la psilocibina aumenta la conectividad entre diferentes regiones cerebrales y promueve la neuroplasticidad, lo que puede contribuir a sus efectos terapéuticos<sup>41</sup>.

En estudios clínicos, se ha encontrado que la administración de psilocibina en entornos controlados, y bajo supervisión médica, puede inducir experiencias místicas o trascendentales, que se han asociado con mejoras en el bienestar psicológico y la calidad de vida. Sin embargo, es importante destacar que el uso de psilocibina con fines terapéuticos debe ser realizado por profesionales capacitados y en un entorno adecuado. La investigación en esta área está en curso, pero los resultados preliminares sugieren que la psilocibina podría ser una herramienta prometedora en el tratamiento de trastornos mentales<sup>41</sup>.

De manera similar, Nutt expone que la psilocibina es una droga psicodélica encontrada en ciertos hongos, y explica su aplicabilidad en el tratamiento de la depresión y otras condiciones de salud mental. Defiende que varios estudios han demostrado resultados prometedores en la reducción de los síntomas de depresión y ansiedad en pacientes con depresión resistente al tratamiento y ansiedad al final de la vida. Se ha observado que la psilocibina tiene efectos terapéuticos duraderos, con beneficios clínicos que se mantienen durante meses después del tratamiento<sup>43</sup>.

No obstante, se requiere más investigación para comprender completamente el potencial terapéutico de la psilocibina y establecer pautas claras para su uso clínico. A pesar de estos desafíos, el resurgimiento de la investigación en psicodélicos ofrece nuevas perspectivas y posibilidades en el campo de la psiquiatría, y podría conducir a avances significativos en el tratamiento de diversas condiciones de salud mental<sup>43</sup>.

Por otro lado, Cahart-Harris et al. llevaron a cabo un ensayo de viabilidad abierto en 20 pacientes con depresión resistente al tratamiento. El objetivo principal del estudio fue evaluar la seguridad y eficacia de la psilocibina, en combinación con apoyo psicológico para el tratamiento de la depresión. Los pacientes recibieron dos dosis de psilocibina (10 y 25 mg) por vía oral, con una semana de diferencia entre cada dosis. Se recopilaron datos en diferentes momentos después de la sesión de psilocibina, incluyendo 1-3 semanas, 5

semanas, 3 meses y 6 meses postratamiento. El cambio en la gravedad de los síntomas depresivos fue el resultado principal evaluado<sup>44</sup>.

Cahart-Harris et al. encontraron que los resultados del estudio mostraron reducciones significativas en los síntomas depresivos después del tratamiento con psilocibina. Se utilizó el Inventario rápido de síntomas depresivos (QIDS-SR16) como medida principal para evaluar la gravedad de los síntomas depresivos. Se observó una disminución promedio de 22.7 puntos en la puntuación del QIDS-SR16, después de una semana de recibir la dosis de psilocibina de 25 mg. Esta reducción se mantuvo en los seguimientos realizados a los 3 y 6 meses después del tratamiento<sup>44</sup>.

Además, se encontraron mejoras significativas en otras medidas secundarias, como la Escala de depresión de Beck (BDI), la Escala de ansiedad estado-rasgo (STAI) y la Escala de anhedonia de Snaith-Hamilton (SHAPS). Los puntajes en estas escalas disminuyeron en promedio 15.3, 12.2 y 14.8 puntos respectivamente, después de una semana de recibir la dosis de psilocibina de 25 mg. Estas mejoras se mantuvieron en los seguimientos realizados a los 3 y 6 meses después del tratamiento<sup>44</sup>.

Cahart-Harris et al. también encontraron correlaciones significativas entre la experiencia aguda de "insight" durante la sesión de psilocibina y las reducciones en los síntomas depresivos a las 5 semanas después del tratamiento. Esto sugiere que la experiencia de "insight" durante la sesión de psilocibina puede estar relacionada con los resultados clínicos positivos a largo plazo. Es importante destacar que el tratamiento con psilocibina fue bien tolerado por los pacientes, y no se informaron efectos adversos graves. Empero, es importante destacar que este estudio tuvo algunas limitaciones, como el diseño abierto sin un grupo de control y la falta de representación de mujeres en la muestra de pacientes. Sin embargo, los resultados obtenidos proporcionaron una demostración exitosa de la viabilidad y el potencial de la psilocibina como tratamiento para la depresión resistente al tratamiento<sup>44</sup>.

Con el estudio de Cahart-Harris et al., se puede concluir que el uso de psilocibina, en combinación con apoyo psicológico para el tratamiento de la depresión resistente al tratamiento, es una opción práctica a tener en cuenta. Los resultados mostraron reducciones significativas en los síntomas depresivos, lo que sugiere que la psilocibina podría ser una

opción prometedora para el tratamiento de la depresión. Sin embargo, al igual que muchos otros autores coinciden, se necesita más investigación para confirmar estos hallazgos y evaluar la seguridad y eficacia de la psilocibina, en comparación con otros tratamientos.

En otro estudio llevado a cabo por Cahart-Harris et al., se utilizaron imágenes de resonancia magnética funcional para medir la actividad cerebral antes y después del tratamiento con psilocibina. Los resultados mostraron que el tratamiento con psilocibina condujo a una disminución de los síntomas depresivos en todos los pacientes, con un 47% que cumplió los criterios de respuesta a las 5 semanas. El estudio también encontró cambios en el flujo sanguíneo cerebral y la conectividad funcional en ciertas regiones cerebrales, lo que sugiere posibles mecanismos terapéuticos de la psilocibina<sup>46</sup>.

El estudio investigó los efectos de la psilocibina en el cerebro y los síntomas depresivos en pacientes con depresión resistente al tratamiento. Los investigadores encontraron que los cambios en la actividad cerebral, observados un día después del tratamiento con psilocibina, fueron diferentes de los observados durante el estado psicodélico agudo. También encontraron que los pacientes que tenían una calificación más alta para una experiencia "pico" o "mística" tenían mayores disminuciones en la actividad cerebral en ciertas regiones<sup>46</sup>.

Además, encontraron que se observó un aumento en la conectividad dentro de la red de modo predeterminado (DMN) después del tratamiento, y este aumento se asoció con mejoras en el estado de ánimo. El estudio sugiere que la psilocibina puede tener un mecanismo de "reinicio" que permite una reintegración del funcionamiento cerebral. Sin embargo, el estudio tuvo un tamaño de muestra pequeño y no incluyó un grupo de control, por lo que se necesita más investigación para confirmar estos hallazgos<sup>46</sup>.

Como se puede ver en otro estudio que examina el uso de la psilocibina como tratamiento para la depresión resistente al tratamiento, ese estudio encontró que la psilocibina condujo a una disminución de los síntomas depresivos en todos los pacientes, con cambios en la actividad cerebral y la conectividad funcional. No obstante, se necesita más investigación para confirmar estos hallazgos, debido al tamaño de muestra pequeño y la falta de un grupo de control. En general, el estudio sugiere el potencial terapéutico de la psilocibina en el tratamiento de la depresión.

En otro estudio llevado a cabo por Gukasyan et al., un ensayo clínico abierto de etiqueta abierta, que evaluó los efectos a largo plazo de la psilocibina en el tratamiento de la depresión resistente al tratamiento, se reclutó a 24 participantes con depresión resistente al tratamiento, y se les administraron dos sesiones de psilocibina en un entorno clínico controlado. Se realizaron evaluaciones de seguimiento a los 3, 6 y 12 meses después del tratamiento, para evaluar la gravedad de la depresión y los efectos agudos de la psilocibina. El estudio utilizó medidas de resultado clínicamente validadas, como la Escala de depresión GRID-HAMD, el Inventario rápido de síntomas depresivos (QIDS) y el Inventario de depresión de Beck II<sup>47</sup>.

Los resultados del estudio de Gukasyan et al. demostraron una disminución significativa en la gravedad de la depresión en los participantes que recibieron psilocibina. Los puntajes promedio de la Escala de depresión GRID-HAMD disminuyeron de 22.8 en el inicio del tratamiento a 8.7 a la semana 1, 8.9 a las 4 semanas, 9.3 a los 3 meses, 7.0 a los 6 meses y 7.7 a los 12 meses después del tratamiento ( $p < 0.001$  en todos los puntos de tiempo. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas y tuvieron un tamaño de efecto grande (Cohen  $d = 2.3$  a  $2.6$ ). Además, los participantes también mostraron mejoras significativas en las medidas de depresión autoevaluadas, como el Inventario rápido de síntomas depresivos (QIDS) y el Inventario de depresión de Beck II (BDI-II). Los puntajes promedio de estas medidas disminuyeron de manera similar a lo largo del tiempo de seguimiento<sup>47</sup>.

En cuanto a la respuesta al tratamiento, se observó que el 75% de los participantes mostraron una respuesta clínica (reducción del 50% en los puntajes de depresión) y el 58% alcanzó la remisión (puntajes de depresión por debajo de los umbrales establecidos) en algún momento durante el seguimiento de 12 meses. En términos de seguridad, no se informaron eventos adversos graves relacionados con el uso de psilocibina. Además, no se observaron síntomas indicativos de trastorno perceptual persistente por alucinógenos (HPPD) en los participantes<sup>47</sup>.

Estos resultados sugieren que la psilocibina puede tener efectos terapéuticos a largo plazo, en el tratamiento de la depresión resistente al tratamiento. Este estudio tiene varias fortalezas, incluyendo el uso de evaluadores ciegos para medir la gravedad de la depresión,

un largo período de seguimiento de 12 meses y una alta retención de participantes. Sin embargo, también tiene limitaciones, como el tamaño de muestra pequeño, la falta de un grupo de comparación y la exclusión de participantes con riesgo elevado de suicidio. Además, el diseño del estudio no permitió determinar los efectos de la psilocibina en ausencia de otros tratamientos antidepresivos.

En cuanto a la farmacología, Gukasyan et al., coinciden en que la psilocina actúa principalmente como un agonista de los receptores de serotonina 5-HT<sub>2A</sub> en el cerebro. Estos receptores se encuentran en áreas clave del cerebro involucradas en la regulación del estado de ánimo, la percepción y la cognición. La activación de los receptores 5-HT<sub>2A</sub> por la psilocina produce una alteración en la neurotransmisión serotoninérgica, lo que resulta en cambios en la percepción sensorial, la conciencia y el pensamiento. Además de los receptores 5-HT<sub>2A</sub>, la psilocina también puede interactuar con otros receptores de serotonina, como los receptores 5-HT<sub>1A</sub> y 5-HT<sub>2C</sub>, así como con receptores de dopamina y glutamato. Estas interacciones pueden contribuir a los efectos psicodélicos y a los cambios en la actividad cerebral, observados durante una experiencia con psilocibina<sup>47</sup>.

Los autores del presente trabajo investigativo se encuentran ante otro estudio con resultados prometedores; empero, con la limitación del tamaño de grupo. Como el resto de los autores, coinciden en la necesidad de ampliar los estudios, ya que se hallan ante un prometedor tratamiento para la depresión. Es importante destacar que la psilocibina tiene un perfil de seguridad relativamente bueno, con un bajo potencial de abuso y adicción. Sin embargo, su uso debe ser supervisado y realizado en un entorno clínico controlado, debido a los efectos psicodélicos y los posibles riesgos asociados, como la exacerbación de trastornos psicóticos en individuos susceptibles.

### **2.7.2 LSD**

De Gregorio et al. defienden que el LSD (dietilamida del ácido lisérgico) es un alucinógeno que actúa principalmente como agonista del receptor de serotonina 5-HT<sub>2A</sub>. Se ha demostrado que el LSD tiene afinidad por otros receptores de dopamina, como los receptores D<sub>1</sub>, D<sub>2</sub> y D<sub>4</sub>, así como por el receptor de aminoácidos traza 1 (TAAR1). El LSD

tiene efectos más allá de su acción como agonista de la serotonina, y se ha encontrado que modula la liberación de dopamina en el núcleo accumbens, lo que puede tener implicaciones en el tratamiento de trastornos del estado de ánimo<sup>41</sup>.

De forma similar, Bosch et al. exponen que el LSD el LSD ha sido estudiado en el contexto terapéutico, y se ha encontrado que puede tener beneficios en el tratamiento de la ansiedad y en la inducción de experiencias significativas. Sin embargo, también se deben tener en cuenta los posibles efectos adversos, y se requiere una cuidadosa consideración de su uso en entornos clínicos<sup>42</sup>.

En cuanto a la farmacología del LSD, Ly et al. proponen que la activación de los receptores 5-HT<sub>2A</sub> por el LSD desencadena una serie de eventos intracelulares que conducen a cambios en la señalización neuronal y la plasticidad sináptica. Proponen que el LSD promueve la liberación de neurotransmisores como la dopamina y el glutamato, lo que puede contribuir a sus efectos psicodélicos. En relación con la depresión, se ha sugerido que el LSD puede tener efectos antidepresivos a través de la modulación de la plasticidad neuronal. El LSD promueve la formación de nuevas conexiones neuronales y la remodelación estructural del cerebro, lo que puede contrarrestar los patrones de pensamiento negativos y las redes neuronales disfuncionales asociadas con la depresión.

Por otro lado, Ly et al. describen que se ha observado que el LSD aumenta la liberación de factores neurotróficos, como el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), que es crucial para el crecimiento y la supervivencia de las neuronas. El aumento de los niveles de BDNF promueve la formación de nuevas sinapsis y la plasticidad sináptica, lo que puede mejorar los síntomas depresivos. Estudios clínicos preliminares han explorado el uso de psicodélicos, incluido el LSD, en el tratamiento de la depresión resistente al tratamiento convencional. Estos estudios han demostrado resultados prometedores, con mejoras significativas en el estado de ánimo y la reducción de los síntomas depresivos. Sin embargo, es importante tener en cuenta que la investigación en este campo está en sus etapas iniciales, y se necesitan más estudios para comprender<sup>45</sup>.

En cuanto a la depresión, se sugiere que el LSD puede tener efectos antidepresivos a través de la modulación de la plasticidad neuronal y la formación de nuevas conexiones neuronales. Además, se destaca que el LSD aumenta la liberación de factores neurotróficos,

como el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), que puede mejorar los síntomas depresivos. Es importante tener en cuenta que la investigación en el uso terapéutico del LSD está en sus etapas iniciales, y se necesitan más estudios para comprender completamente sus efectos y determinar su eficacia y seguridad en entornos clínicos<sup>45</sup>.

Kuypers realizó una revisión de la literatura científica sobre la microdosificación de psicodélicos en el tratamiento de trastornos afectivos. La revisión encontró que, aunque hay evidencia científica limitada disponible, tanto el LSD como la psilocibina tienen efectos positivos sutiles en los procesos cognitivos y las regiones cerebrales involucradas en los procesos afectivos. Sin embargo, también hay informes de aumento de la ansiedad y un patrón cíclico de estado de ánimo depresivo y eufórico. La revisión concluye que se necesita más investigación, especialmente ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes deprimidos, para comprender el valor terapéutico de la microdosificación de psicodélicos y su potencial como tratamiento psiquiátrico alternativo<sup>48</sup>.

Este pasaje discute varios estudios que han investigado los efectos de dosis bajas de LSD y psilocibina. Los estudios varían en diseño y tamaño de muestra, pero en general sugieren que las dosis bajas de estas sustancias tienen efectos leves o similares al placebo. Algunos estudios encontraron efectos relacionados con la dosis, mientras que otros no hallaron diferenciación entre las dosis bajas y el placebo. Un estudio encontró que la administración repetida de dosis bajas de LSD puede llevar a una tolerancia transitoria a los efectos mentales de una dosis más alta. No obstante, es importante tener en cuenta que algunos de los estudios tenían muestras pequeñas, y no realizaron análisis estadísticos<sup>48</sup>.

En resumen, este artículo revisa la evidencia científica sobre el potencial terapéutico y la seguridad de la microdosificación de psicodélicos, como el LSD y la psilocibina, en el tratamiento de trastornos afectivos como la depresión. Aunque la evidencia es limitada, se encontraron efectos positivos sutiles en los procesos cognitivos y las regiones cerebrales relacionadas con los procesos afectivos. Sin embargo, también se informaron efectos negativos, como aumento de la ansiedad. Se concluye que se necesita más investigación, especialmente ensayos clínicos controlados con placebo, para comprender mejor el valor terapéutico de la microdosificación de psicodélicos y su seguridad en el tratamiento de la depresión.

Por otro lado, en un estudio llevado a cabo por Rootman et al., compararon los niveles de ansiedad y depresión en adultos que practicaban la microdosificación de psicodélicos con aquellos que no lo hacían. Se encuestó a más de 4 000 microdosificadores y a más de 4 600 no microdosificadores. Los resultados mostraron que los microdosificadores reportaron niveles más bajos de ansiedad y depresión, en comparación con los no microdosificadores. El estudio destaca la necesidad de más investigaciones sobre las consecuencias para la salud mental de la microdosificación<sup>49</sup>.

La microdosificación continua parece tener mejoras sutiles en los síntomas ansiosos y depresivos; sin embargo, también se reportan mayores efectos adversos que en los estudios en los que se administraron una o dos dosis regulares. Los autores coinciden en lo interesante de los resultados, y la necesidad de estudios controlados de mayor envergadura para analizar la efectividad de tales tratamientos con LSD.

Por otro lado, Preller et al. realizaron un estudio experimental controlado. Se utilizó un diseño de medidas repetidas para comparar los efectos del LSD en diferentes condiciones (LSD solo, placebo y LSD con pretratamiento de Ketanserin). Se hicieron análisis de conectividad cerebral y expresión génica para investigar los efectos del LSD en el cerebro. Este artículo presenta los resultados de un estudio sobre los efectos del LSD en la conectividad cerebral y la expresión génica<sup>50</sup>.

El estudio encontró que el LSD causaba una hiperconectividad en las redes sensoriales y una hipoconectividad en las redes asociativas, lo que puede contribuir al estado alterado de conciencia experimentado durante un viaje psicodélico. Los efectos del LSD fueron bloqueados por el pretratamiento con un fármaco llamado Ketanserin, que actúa sobre el receptor 5-HT<sub>2A</sub><sup>50</sup>.

El estudio también examinó los efectos dependientes del tiempo del LSD, y encontró que los efectos subjetivos eran más intensos 180 minutos después de la administración, mientras que los cambios en la conectividad cerebral se observaron en una sesión posterior. El estudio también encontró que los cambios en la conectividad en la red somatomotora estaban asociados con los efectos subjetivos, y que los cambios inducidos por el LSD en la conectividad se correlacionaban con la expresión de genes relacionados

con el receptor 5-HT<sub>2A</sub>. No obstante, se necesita más investigación para comprender el papel de otros receptores en los efectos del LSD<sup>50</sup>.

En conclusión, este estudio experimental controlado encontró que el LSD causa cambios en la conectividad cerebral, con una hiperconectividad en las redes sensoriales y una hipoconectividad en las redes asociativas. Estos cambios en la conectividad pueden contribuir al estado alterado de conciencia experimentado durante un viaje psicodélico. Además, se encontró que los efectos del LSD fueron bloqueados por el pretratamiento con Ketanserin, que actúa sobre el receptor 5-HT<sub>2A</sub>. Los cambios en la conectividad en la red somatomotora estaban asociados con los efectos subjetivos del LSD, y estos cambios se correlacionaban con la expresión de genes relacionados con el receptor 5-HT<sub>2A</sub>. Sin embargo, se necesitan más investigaciones para comprender el papel de otros receptores en los efectos del LSD.

### **2.7.3. AYAHUASCA/DMT**

Bosch et al. exponen que la ayahuasca es una bebida a base de plantas, que ha sido utilizada en rituales religiosos en comunidades indígenas de la región amazónica durante siglos. Contiene DMT, un psicodélico clásico presente en la planta *Psychotriavidis*, e inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO), como la harmalina y la harmina, derivados de la liana *Banisteriopsiscaapi*. La combinación de estos componentes es necesaria para evitar que el DMT se degrade enzimáticamente en el tracto gastrointestinal, cuando se consume oralmente<sup>42</sup>.

La ayahuasca produce efectos psicodélicos a través de la activación de los receptores de serotonina 2A y 2C. Los estudios han demostrado que la ayahuasca puede tener propiedades antidepresivas y efectos rápidos y sostenidos, en la reducción de los síntomas depresivos, en pacientes con depresión recurrente. Además, se ha observado que la ayahuasca modula la actividad y conectividad de la red de modo predeterminado en el cerebro, lo que puede estar relacionado con sus efectos terapéuticos<sup>42</sup>.

Es importante destacar que la ayahuasca puede tener efectos adversos, como náuseas y ansiedad inicial, pero en general, los riesgos médicos asociados con su consumo parecen ser bajos. Empero, se han reportado casos letales después de su consumo en humanos, por lo que se requiere precaución y un uso responsable de esta sustancia. La dosis y la combinación de componentes en la ayahuasca pueden variar ampliamente, y su efecto máximo se alcanza aproximadamente de 60 a 120 minutos después de su ingestión oral, con una duración total esperada de alrededor de 4 horas<sup>42</sup>.

En resumen, la ayahuasca es una bebida psicodélica que ha sido utilizada en rituales religiosos y ha mostrado efectos antidepresivos en estudios clínicos. Sin embargo, se requiere más investigación, para comprender completamente su eficacia y seguridad en el tratamiento de la depresión.

#### **2.7.4. Ketamina**

De Gregorio et al. mencionan que la ketamina es un fármaco que ha demostrado propiedades antidepresivas en estudios clínicos. Se ha encontrado que dosis subanestésicas de ketamina pueden ser efectivas en el tratamiento de la depresión, incluso en casos de depresión resistente al tratamiento convencional. La ketamina actúa sobre el sistema glutamatérgico, específicamente como un antagonista no competitivo del receptor NMDA (N-metil-D-aspartato). Se ha sugerido que la inhibición del receptor NMDA, y la consecuente modulación de la señalización glutamatérgica, pueden desempeñar un papel importante en los efectos antidepresivos de la ketamina<sup>41</sup>.

Además, se ha observado que la ketamina induce plasticidad sináptica, tanto a nivel estructural como funcional en regiones cerebrales como el hipocampo y la corteza prefrontal medial. Estos cambios en la plasticidad sináptica pueden contribuir a los efectos terapéuticos de la ketamina en la depresión. Es importante destacar que la ketamina debe ser administrada bajo supervisión médica y en un entorno controlado, debido a sus posibles efectos adversos y riesgos asociados, como la disociación y la hipertensión. Sin embargo, la investigación en esta área continúa, y se están explorando diferentes formas de

administración y dosis para maximizar los beneficios terapéuticos y minimizar los efectos secundarios<sup>41</sup>.

En resumen, la ketamina ha demostrado ser efectiva en el tratamiento de la depresión, y actúa principalmente como un antagonista del receptor NMDA. Sus efectos en la plasticidad sináptica pueden ser clave en su mecanismo de acción antidepressivo. No obstante, se requiere precaución en su uso, debido a los posibles efectos adversos, y se necesita más investigación para comprender completamente su eficacia y seguridad.

La ketamina es un fármaco con propiedades farmacodinámicas complejas, que actúa sobre varios sistemas neurotransmisores en el cerebro, exponen McIntyre et al. Algunos de los principales blancos farmacodinámicos de la ketamina incluyen el sistema glutamatérgico, el sistema opiáceo, el sistema monoaminérgico y el sistema colinérgico<sup>51</sup>.

En cuanto al sistema glutamatérgico, la ketamina es un fuerte antagonista de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), lo que resulta en efectos antidepressivos y procognitivos, así como en efectos disociativos agudos. Además, la ketamina actúa como un agonista indirecto de los receptores de ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA), lo que contribuye a sus efectos antidepressivos<sup>51</sup>.

En el sistema opiáceo, la ketamina tiene una débil actividad agonista en los receptores  $\mu$ -opioides, lo que le confiere propiedades analgésicas y antidepressivas, así como un posible efecto eufórico agudo. Sin embargo, también actúa como antagonista en los receptores  $\mu$ -opioides 2 y como agonista en los receptores  $\kappa$ -opioides y  $\delta$ -opioides<sup>51</sup>.

En el sistema monoaminérgico, la ketamina inhibe débilmente los transportadores de serotonina, norepinefrina y dopamina, lo que contribuye a sus efectos antidepressivos. Además, actúa como agonista en los receptores de dopamina 2, lo que puede causar efectos psicotomiméticos agudos. También tiene un efecto antagonista débil en los receptores de serotonina (5-HT3)<sup>51</sup>.

La ketamina actúa como inhibidor de la colinesterasa, lo que resulta en efectos procognitivos. También actúa como antagonista en los receptores muscarínicos (M1-M5) del sistema colinérgico. Esta interacción con los receptores muscarínicos puede tener varios efectos, como el aumento de la presión arterial y la frecuencia cardíaca<sup>51</sup>.

Como se puede observar, la ketamina actúa a diferentes niveles del organismo, con efectos antidepresivos importantes; no obstante, este amplio rango de efectos tiene como consecuencia efectos adversos graves y frecuentes, lo que constituye la principal limitación al día de hoy.

McIntyre et al. describen que la ketamina y la esketamina son dos formas diferentes de la misma molécula, conocida como Ketamina. La principal diferencia entre la ketamina y la esketamina radica en su estructura química y en su actividad farmacológica. La ketamina es una mezcla racémica compuesta por dos enantiómeros: la (S)-ketamina (esketamina) y la (R)-ketamina. La esketamina es el enantiómero S de la ketamina, y se ha desarrollado específicamente para su uso en el tratamiento de la depresión resistente al tratamiento<sup>51</sup>.

En términos de actividad farmacológica, la esketamina tiene una mayor afinidad por los receptores de glutamato N-metil-D-aspartato (NMDA), en comparación con la (R)-ketamina. Esto significa que la esketamina puede tener un efecto más potente en la modulación del sistema glutamatérgico, que se cree que está implicado en los efectos antidepresivos de la ketamina. Además, la esketamina se ha formulado para su administración intranasal, lo que facilita su uso en entornos clínicos y reduce la necesidad de administración intravenosa, que es el método de administración principal de la ketamina<sup>51</sup>.

En cuanto a la eficacia y seguridad, tanto la ketamina como la esketamina han demostrado ser eficaces en el tratamiento de la depresión resistente al tratamiento. Sin embargo, la esketamina ha sido más estudiada en ensayos clínicos, y ha recibido la aprobación de la Administración de alimentos y medicamentos de los Estados Unidos de América (FDA) para su uso en el tratamiento de la depresión resistente al tratamiento<sup>51</sup>.

Se puede resumir que la esketamina es más importante en la actualidad, ya que ha sido aprobada por la FDA, su mayor afinidad glutaminérgica le dota de efectos antidepresivos más potentes con menores efectos indeseados, la administración intranasal facilita su uso y hay más estudios que respaldan su uso.

La ketamina tiene varias indicaciones clínicas, incluyendo: depresión resistente al tratamiento, trastorno bipolar resistente al tratamiento. La ketamina se ha estudiado como

un tratamiento adicional en el trastorno bipolar resistente al tratamiento, trastorno de estrés postraumático (TEPT) y trastorno obsesivo-compulsivo (TOC), así como en el manejo de las adicciones. Es importante tener en cuenta que la ketamina se considera un tratamiento de segunda línea, y se utiliza en casos de depresión y otros trastornos que no han respondido adecuadamente a otros tratamientos convencionales<sup>51</sup>.

Es importante reconocer que, pese a sus potentes efectos antidepresivos, pueden ocurrir reacciones adversas graves, y es por eso por lo que este fármaco se utiliza únicamente cuando las otras opciones terapéuticas han resultado ineficaces. Es importante tener en cuenta que los efectos adversos pueden variar según la dosis, la vía de administración y las características individuales de cada paciente. Es fundamental que la ketamina se administre bajo la supervisión de un profesional de la salud capacitado y en un entorno clínico adecuado. En los párrafos siguientes se describirán estos efectos adversos<sup>51</sup>.

Efectos psicóticos: la ketamina puede inducir fenómenos psicóticos, especialmente en personas con vulnerabilidad previa, como aquellas con esquizofrenia. También se ha informado que las personas con antecedentes de psicosis son más propensas a experimentar disociación con la administración de ketamina<sup>51</sup>.

Disociación: la disociación es uno de los efectos más comunes de la ketamina. Puede manifestarse como alteraciones perceptuales, sensaciones anormales, desrealización y despersonalización. La disociación generalmente alcanza su punto máximo dentro de los 40 minutos posteriores a la administración, y suele resolverse en una-dos horas. Sin embargo, la disociación no es necesaria ni suficiente para la respuesta antidepresiva<sup>51</sup>.

Efectos cardiovasculares: la ketamina puede aumentar la frecuencia cardíaca y la presión arterial. Se ha observado que las elevaciones de la presión arterial son dosis-dependientes, y pueden requerir tratamiento farmacológico en algunos casos<sup>51</sup>.

Otros efectos adversos: otros efectos adversos de la ketamina pueden incluir palpitaciones, arritmias, dolor en el pecho e hipotensión. También se han informado efectos secundarios como náuseas, vómitos, mareos, visión borrosa y aumento de la presión intracraneal<sup>51</sup>.

Con lo anteriormente expuesto, se puede concluir que los profesionales se encuentran ante un fármaco con gran potencial antidepressivo, bien estudiado y conocido, no obstante, con seguridad limitada, por lo que solo debería utilizarse en casos de depresión resistente a otras medidas farmacológicas.

## **2.8. Ansiedad y su tratamiento con psicodélicos**

### **2.8.1. MDMA**

De Gregorio et al. mencionan que el MDMA (metilendioxi-metanfetamina), también conocido como "éxtasis", ha sido objeto de estudios en relación con su uso terapéutico en trastornos de salud mental. Se ha demostrado que el MDMA tiene efectos prosociales, y puede mejorar la empatía y las habilidades sociales tanto en humanos como en animales de laboratorio. En estudios clínicos, se ha investigado el uso de MDMA asistido por psicoterapia en el tratamiento del trastorno de estrés postraumático (TEPT). Se ha encontrado que el MDMA puede ayudar a reducir los síntomas del TEPT y mejorar la calidad de vida de los pacientes<sup>41</sup>.

Sin embargo, es importante tener en cuenta que el uso de MDMA con fines terapéuticos debe ser realizado bajo la supervisión de profesionales capacitados y en un entorno seguro. Además, se deben considerar los posibles efectos adversos y riesgos asociados con su uso, como la neurotoxicidad y los efectos cardiovasculares. La investigación sobre el uso terapéutico del MDMA está en curso, y se necesitan más estudios para comprender completamente sus beneficios y riesgos en el tratamiento de trastornos de salud mental<sup>41</sup>.

De forma similar, Bosch et al. exponen que el MDMA actúa como un agonista selectivo de los receptores de serotonina, estimula la liberación de serotonina y norepinefrina, e inhibe la recaptación de estos neurotransmisores, así como de la dopamina. El MDMA se clasifica como un entactógeno, ya que produce efectos eufóricos, prosociales y empáticos. El MDMA ha mostrado efectos terapéuticos en el tratamiento del trastorno de estrés postraumático (TEPT). Estudios clínicos han demostrado que la terapia asistida con

MDMA puede ser eficaz en la reducción de los síntomas del TEPT y mejorar la calidad de vida de los pacientes<sup>42</sup>.

Además, se ha observado que el MDMA reduce la reactividad de la amígdala ante estímulos adversos y aumenta la liberación de oxitocina, una hormona relacionada con la formación de vínculos sociales y el bienestar emocional. Es importante tener en cuenta que el MDMA también puede tener efectos adversos; por lo tanto, su uso terapéutico debe ser realizado bajo supervisión médica y en un entorno adecuado<sup>42</sup>.

En resumen, el MDMA ha mostrado beneficios terapéuticos en el tratamiento del TEPT, y se ha asociado con la reducción de la reactividad emocional y el aumento de la empatía. Sin embargo, se requiere más investigación, para comprender completamente su eficacia y seguridad en el tratamiento de otras condiciones de salud mental.

## **CAPÍTULO III- MARCO METODOLÓGICO**

### **3.1 Tipo de investigación (tipo, alcance y enfoque)**

La presente investigación, sobre los tratamientos farmacológicos para la depresión unipolar resistente y los trastornos de ansiedad, se trata de un estudio básico de revisión bibliográfica, ya que se realizó una amplia recopilación de información de diferentes artículos científicos y libros sobre el tema, analizando las opciones disponibles y en desarrollo, donde se utilizaron distintas fuentes nacionales e internacionales confiables<sup>15</sup>. El alcance de esta investigación por un lado es exploratorio, puesto que, a pesar de poseer un futuro prometedor, el uso de estos tratamientos en esta población está poco estudiado por el momento y todavía existen muchas dudas<sup>16</sup>.

Por otra parte, esta investigación también posee un alcance descriptivo, donde se revisan diversas opciones farmacológicas (variables) utilizadas ampliamente hasta la actualidad, recolectando datos sobre su eficacia y seguridad y el impacto de su uso en la salud mental de los pacientes<sup>16</sup>. Además, posee un enfoque cualitativo integral, ya que para abordar esta investigación se generaron categorías, las cuales fueron descritas y agrupadas en un orden lógico para su ilustración, sin pretender generalizar probabilísticamente los resultados a poblaciones más amplias<sup>16</sup>.

### **3.2 Fuentes de información**

Para sustentar esta investigación, se realizó una amplia recopilación de información a partir de artículos científicos con evidencia, encontrados utilizando motores de búsqueda confiables como PubMed, Google Académico o SciELO, además de bases bibliográficas médicas, analizando las opciones disponibles y en desarrollo de los nuevos tratamientos farmacoterapéuticos en la depresión unipolar resistente y trastornos de ansiedad, donde se utilizaron distintas fuentes nacionales e internacionales confiables.

### 3.3 Criterios de búsqueda

**Tabla 1: Criterios de búsqueda**

Objetivo	Descriptores	Motores de búsqueda	Periodo de estudio	Idioma
Describir las características generales de los tratamientos antidepresivos tradicionales, existentes en la medicina moderna para el manejo de depresión unipolar y trastornos de ansiedad en población adulta.	Salud OMS		2018-2022	Español e inglés
	Salud mental definiciones	PubMed, Google Académico, SciELO	2017-2022	Español e inglés
	Primera línea en depresión	PubMed, Google Académico, SciELO	2017-2022	Español e inglés
	Primera línea en trastornos de ansiedad	PubMed, Google Académico, SciELO	2017-2022	Español e inglés

Identificar la farmacología de los fármacos psicodélicos y su implementación como tratamiento sobre la depresión unipolar y los trastornos de ansiedad en población adulta.	Farmacodinámica de la Psilocibina, Ketamina, LSD, MDMA	PubMed, Google Académico, SciELO	2017-2022	Español e inglés
	Fisiopatología de la depresión unipolar	PubMed, Google Académico, SciELO	2017-2022	Español e inglés
	Fisiopatología de los trastornos de ansiedad	PubMed, Google Académico, SciELO	2017-2022	Español e inglés
Determinar los aportes de los tratamientos farmacoterapéuticos más recientes en la salud mental de personas adultas con depresión unipolar y con trastornos de ansiedad.	Nuevos tratamientos en depresión y trastornos de ansiedad	PubMed, Google Académico, SciELO	2017-2022	Español e inglés

Fuente: elaboración propia, 2023

### 3.4 Criterios de inclusión y exclusión

**Tabla 2.** Criterios de inclusión y exclusión

<b>Criterios de inclusión</b>	<b>Criterios de exclusión</b>
Trastornos del estado de ánimo	Trastorno bipolar
Trastorno depresivo mayor	Manía / Hipomanía
Distimia	Trastornos psicóticos
Depresión unipolar resistente	Trastorno de ansiedad por separación
Trastornos de ansiedad	Paciente pediátrico
Trastorno de ansiedad generalizada	Embarazadas
Trastorno de estrés postraumático	Antipsicóticos
Trastorno obsesivo compulsivo	
Trastornos del ánimo en etapas finales de enfermedades terminales	
Antidepresivos	
Ansiolíticos	
Psicodélicos	
Esketamina y Ketamina	
MDMA	
Psilocibina	
LSD	
Otros nuevos fármacos para el manejo de depresión y ansiedad	

Fuente: elaboración propia, 2023.

### 3.5 Análisis de la información

En la búsqueda de la información para esta investigación de revisión bibliográfica, se obtuvieron 2 904 artículos, entre el año 2017 y el 2022, en los idiomas inglés y español. Sin embargo, al aplicar los criterios de inclusión y exclusión, mediante la revisión del título y el abstracto, se redujo el número de artículos a 404. Se excluyeron aquellos que no cumplían con el objetivo del tema, al ser artículos que abordaban otro tipo de población, fármacos más tradicionales o diferentes a los que se quieren abarcar en esta investigación, y también aquellos referentes a otras patologías psiquiátricas que no se relacionan con la depresión unipolar o los trastornos de ansiedad, logrando así reducir el número a un total de 34 artículos.

Estos artículos se utilizaron por ser artículos con mayor nivel de evidencia y recientes; también, fueron seleccionados de acuerdo con su contenido y el objetivo de la investigación, ya que abordan patologías psiquiátricas que tratan sobre trastornos del ánimo, como la depresión unipolar y los trastornos de ansiedad, además de hacer énfasis en aquellos casos refractarios con los medicamentos convencionales, así mismo, dirigidos hacia aquellos fármacos poco convencionales y poco utilizados en la actualidad.

### 3.6 Clasificación de la información según niveles de evidencia

Nivel de evidencia	Tipo de estudio	Cantidad según tipo de estudio	Cantidad según nivel de evidencia	%
5	Revisión Bibliográfica	2	10	7%
2	Revisión sistemática	1	2	3%
2	Cohortes prospectivos	2	4	7%

1	Revisión sistemática y metanálisis	6	6	20%
1	Ensayo control aleatorio	16	16	53%
4	Serie de casos	3	12	10%
<b>Total.....</b>		<b>30</b>	<b>50</b>	<b>100%</b>

**Tabla 3.**Fuente: elaboración propia, 2023.

## **CAPÍTULO IV- ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS**

Los psicodélicos tienen una importancia significativa en el tratamiento de la depresión. Estas sustancias, como la ayahuasca y la psilocibina, han demostrado propiedades antidepresivas y ansiolíticas en estudios clínicos. Se ha observado que la ayahuasca reduce de manera significativa los puntajes depresivos en pacientes con episodios depresivos. Además, se ha encontrado que la ayahuasca puede tratar la depresión resistente al tratamiento y el trastorno depresivo mayor. La psilocibina también ha demostrado ser prometedora en el tratamiento de la depresión resistente al tratamiento, y ha recibido el estatus de "terapia innovadora" por parte de la FDA<sup>39</sup>.

Estas sustancias psicodélicas ofrecen una alternativa a los antidepresivos y ansiolíticos tradicionales, que a menudo presentan problemas de toxicología y efectos secundarios adversos. Además, los psicodélicos también han mostrado efectos antiadictivos y antisuicidas, lo que los convierte en opciones terapéuticas potenciales para una amplia gama de trastornos del estado de ánimo y de ansiedad<sup>39</sup>.

Los psicodélicos también tienen una importancia significativa en el tratamiento de la ansiedad. Estas sustancias, como la ayahuasca y la psilocibina, han demostrado propiedades ansiolíticas en estudios clínicos. Se ha observado que la ayahuasca reduce de manera significativa los puntajes de ansiedad en pacientes con trastorno de ansiedad generalizada. Además, se ha encontrado que la psilocibina puede reducir la ansiedad en pacientes con cáncer terminal<sup>39</sup>.

Estas sustancias psicodélicas ofrecen una alternativa a los ansiolíticos tradicionales, que a menudo presentan efectos secundarios adversos y riesgo de dependencia. Los psicodélicos han mostrado efectos ansiolíticos duraderos y pueden ayudar a los pacientes a enfrentar y superar sus miedos y preocupaciones<sup>39</sup>.

Es importante destacar que el uso de psicodélicos en el tratamiento de la depresión debe ser realizado bajo la supervisión de profesionales capacitados y en un entorno terapéutico adecuado. El set (mentalidad) y el setting (entorno) son factores importantes para facilitar y mejorar la experiencia y los resultados terapéuticos de los pacientes. En resumen, los psicodélicos como la ayahuasca y la psilocibina han demostrado ser prometedores en el tratamiento de la depresión, ofreciendo una alternativa potencialmente más segura y efectiva a los tratamientos convencionales. Sin embargo, se requiere más investigación para comprender completamente su mecanismo de acción y determinar las pautas óptimas para su uso terapéutico<sup>39</sup>.

Los párrafos anteriores proporcionan una visión general de la importancia de los psicodélicos en el tratamiento de trastornos del estado de ánimo y de ansiedad. Se destaca la necesidad de alternativas terapéuticas más seguras y efectivas a los tratamientos convencionales, y se resalta el potencial de los psicodélicos como opciones terapéuticas prometedoras. Además, el texto menciona la importancia del entorno terapéutico y la supervisión profesional en el uso de psicodélicos. En general, el texto destaca la necesidad de más investigación en este campo, y proporciona una visión general de los diferentes psicodélicos y sus efectos terapéuticos potenciales.

Sartori et al. mencionan que los psicodélicos clásicos como el LSD y la psilocibina tienen efectos positivos en el estado de conciencia, y se cree que pueden ser útiles durante las intervenciones psicoterapéuticas. Estos fármacos actúan como agonistas en los receptores 5-HT<sub>2A</sub>, que están implicados en procesos de neuroplasticidad, y se ha demostrado que tienen efectos beneficiosos en el tratamiento de la ansiedad en pacientes con enfermedades graves<sup>49</sup>.

Describen que estudios han mostrado una disminución significativa y sostenida de los puntajes de ansiedad en pacientes con enfermedades graves, después de la terapia asistida con LSD o psilocibina. Además, se ha encontrado que la psilocibina reduce rápidamente los síntomas de ansiedad y depresión en pacientes con cáncer y depresión resistente al tratamiento. También hay evidencia inicial de que la psilocibina puede ser

beneficiosa en el trastorno obsesivo-compulsivo (TOC). y se están llevando a cabo estudios adicionales para explorar su eficacia en este trastorno<sup>49prell</sup>.

Con este artículo se puede concluir que los psicodélicos, a través de sus efectos sobre los receptores 5-HT<sub>2</sub>, producen cambios sobre el sistema nervioso central por medio de la neuroplasticidad, los cuales parecen otorgar efectos infalibles sobre los síntomas ansiosos y depresivos. Ya existen diversos estudios a favor de esta asociación, y algunos de los más recientes serán expuestos en las próximas páginas.

El estudio realizado por Preller et al. fue un ensayo clínico controlado y aleatorizado, que investigó los efectos de la dietilamida de ácido lisérgico (LSD) en la conectividad cerebral global en humanos. El estudio se llevó a cabo en 20 participantes sanos, quienes recibieron tanto LSD como placebo en diferentes sesiones separadas. Se utilizó la resonancia magnética funcional (fMRI) para medir la conectividad cerebral global antes y después de la administración de LSD o placebo<sup>47</sup>.

El objetivo principal del estudio fue examinar cómo el LSD afecta la conectividad cerebral global, específicamente la conectividad entre diferentes regiones cerebrales. Se utilizó un enfoque de conectividad global del cerebro (GBC) para evaluar los cambios en la conectividad cerebral inducidos por el LSD<sup>47</sup>.

El estudio utilizó un diseño de medidas repetidas, donde cada participante recibió tanto LSD como placebo en diferentes sesiones. Se realizaron análisis estadísticos de segundo nivel, para evaluar los efectos del LSD en la conectividad cerebral global. El estudio también incluyó medidas de calidad para asegurar la validez de los resultados, como el cálculo de la relación señal-ruido y el porcentaje de imágenes "limpiadas". En resumen, este estudio fue un ensayo clínico controlado y aleatorizado, que investigó los efectos del LSD en la conectividad cerebral global en humanos utilizando fMRI. Se empleó un diseño de medidas repetidas, y se hicieron análisis estadísticos de segundo nivel, para evaluar los efectos del LSD en la conectividad cerebral global<sup>47</sup>.

Los resultados mostraron que el LSD produjo cambios significativos en la conectividad cerebral global. Específicamente, se observaron aumentos en la conectividad entre diferentes regiones cerebrales, especialmente en áreas asociadas con la integración

sensorial y la cognición. Estos cambios en la conectividad cerebral global fueron consistentes después de la eliminación de la señal global compartida, lo que sugiere que los efectos del LSD no se deben únicamente a artefactos de señal<sup>47</sup>.

Estos hallazgos tienen implicaciones importantes para comprender los efectos del LSD en el cerebro humano. La conectividad cerebral global es crucial para el procesamiento de la información y la integración de diferentes funciones cerebrales. Los aumentos en la conectividad observados después de la administración de LSD podrían explicar los efectos psicodélicos de la droga, como la alteración de la percepción, la conciencia y la cognición<sup>47</sup>.

Además, el estudio también reveló que los efectos del LSD en la conectividad cerebral global fueron mediados por la activación del receptor 5-HT<sub>2A</sub> de la serotonina. Esto respalda la idea de que el LSD ejerce sus efectos a través de la modulación de la neurotransmisión serotoninérgica en el cerebro. Estos resultados tienen implicaciones clínicas y terapéuticas potenciales. Comprender cómo el LSD afecta la conectividad cerebral global puede ayudar a desarrollar nuevas estrategias de tratamiento para trastornos psiquiátricos, como la depresión y la ansiedad. Además, estos hallazgos también pueden tener implicaciones para la comprensión de la conciencia y la percepción humana<sup>47</sup>.

En resumen, el estudio de Preller et al. proporciona evidencia de que el LSD produce cambios significativos en la conectividad cerebral global en humanos. Estos cambios pueden explicar tanto los efectos psicodélicos de la sustancia como posibles efectos terapéuticos en el tratamiento de depresión y ansiedad.

Gukasyan et al. realizaron un estudio de seguimiento a largo plazo, que examinó los efectos de la psilocibina en la depresión en pacientes con enfermedades potencialmente mortales. Se utilizó un diseño control aleatorizado, donde los participantes fueron asignados aleatoriamente para recibir tratamiento inmediato con psilocibina o tratamiento retrasado. El estudio incluyó medidas de depresión evaluadas por los participantes y los clínicos, así como medidas de los efectos agudos de la psilocibina reportados por los participantes. Se realizaron análisis estadísticos, incluyendo pruebas t pareadas y correlaciones de Spearman, para examinar los cambios en la depresión y la relación entre las experiencias agudas de la sesión y los efectos a largo plazo<sup>51</sup>.

El estudio fue realizado por el Centro de Investigación de la Psicodelia y la Conciencia de la Universidad de Medicina de Johns Hopkins. Los participantes del estudio fueron pacientes con enfermedades potencialmente mortales, quienes también experimentaban síntomas de depresión. El estudio tuvo una muestra de 27 participantes, de los cuales 24 completaron ambas sesiones de psilocibina y todas las evaluaciones de seguimiento a largo plazo<sup>51</sup>.

El estudio evaluó los efectos a largo plazo de la psilocibina en la depresión, utilizando medidas de depresión y bienestar evaluadas en múltiples puntos de seguimiento a lo largo de un año. También se evaluaron los efectos agudos de la psilocibina durante las sesiones de tratamiento. Además, se registraron eventos adversos, ideación suicida y síntomas indicativos de trastorno perceptual persistente por alucinógenos (HPPD, por sus siglas en inglés) durante el seguimiento. Es importante destacar que el estudio tiene algunas limitaciones, como el tamaño de muestra pequeño y la exclusión de pacientes con riesgo elevado de suicidio<sup>51</sup>.

Los resultados del estudio mostraron que hubo una disminución significativa en los síntomas de depresión en los participantes a lo largo del tiempo. La puntuación media en la escala GRID-HAMD disminuyó de 22,8 en el inicio del tratamiento a 8,7 a la semana 1, a las 4 semanas, 9,3 a los 3 meses, 7,0 a los 6 meses y 7,7 a los 12 meses después del tratamiento. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas en todos los puntos de tiempo<sup>51</sup>.

Además, se observaron tasas de respuesta y remisión sostenidas a lo largo del seguimiento. A la semana 1 después del tratamiento, el 71% de los participantes mostraron una tasa de respuesta clínica (reducción del 50% o más en la puntuación de GRID-HAMD) y el 58% estaban en remisión (puntuación de GRID-HAMD  $\leq$  7). Estas tasas se mantuvieron en los puntos de seguimiento posteriores, con tasas finales de respuesta del 75% y tasas de remisión del 58%. En cuanto a los efectos a largo plazo de la psilocibina en el bienestar general, se observó una puntuación media de bienestar general del 63,9% a 1 mes, 60,0% a los 3 meses, 59,0% a los 6 meses y 65,0% a los 12 meses después del tratamiento. Estas puntuaciones indican una mejora en el bienestar general de los participantes a lo largo del tiempo<sup>51</sup>.

En términos de seguridad, no se informaron eventos adversos graves relacionados con el uso de psilocibina, en el estudio. No se observaron casos de ideación suicida durante el seguimiento, y no se informaron síntomas indicativos de trastorno perceptual persistente por alucinógenos (HPPD). Estos resultados sugieren que la psilocibina puede tener efectos beneficiosos a largo plazo en la depresión<sup>51</sup>.

Sin embargo, se encontraron limitaciones del estudio, las cuales incluyen el tamaño de muestra pequeño, lo que limita la generalización de los resultados a una población más amplia. Además, se excluyó a los participantes con riesgo elevado de suicidio, lo que limita la aplicabilidad de los resultados a esta población específica. El diseño de lista de espera-control utilizado dificulta la interpretación de los efectos a largo plazo de la psilocibina, ya que no se incluyó un grupo de comparación a largo plazo<sup>51</sup>.

El uso concomitante de antidepresivos por parte de algunos participantes dificulta determinar los efectos de la psilocibina sola en estos pacientes. Además, la mayoría de los participantes eran mujeres y de origen caucásico, lo que limita la representatividad de los resultados en otras poblaciones. No se compararon los efectos de la psilocibina con otros tratamientos para la depresión, lo que dificulta determinar la eficacia relativa de la psilocibina, en comparación con otras intervenciones. No se incluyó un grupo de placebo a largo plazo, lo que dificulta determinar si los efectos observados son específicos de la psilocibina, o si pueden ser atribuidos a efectos placebo<sup>51</sup>.

Los autores del presente trabajo investigativo se encontraron ante un estudio sobre el uso de psilocibina en el tratamiento de la depresión, que presenta resultados prometedores y abre nuevas perspectivas en el campo de la psiquiatría. Estos resultados son alentadores, especialmente considerando que la depresión es una enfermedad crónica y recurrente, y que muchos pacientes no responden adecuadamente a los tratamientos convencionales. El seguimiento a largo plazo, hasta los 12 meses después del tratamiento, proporciona información valiosa sobre la durabilidad de los efectos terapéuticos de la psilocibina en la depresión.

Empero, es importante tener en cuenta las limitaciones de este estudio. El tamaño de muestra pequeño, y la exclusión de pacientes con riesgo elevado de suicidio, limitan la generalización de los resultados a una población más amplia y a aquellos que podrían

beneficiarse más de este tipo de tratamiento. Además, la falta de un grupo de comparación a largo plazo, y la presencia de participantes que utilizaron antidepresivos durante el seguimiento, dificultan la interpretación de los efectos específicos de la psilocibina en la mejora de los síntomas depresivos.

Otra limitación importante es la falta de comparación con otros tratamientos para la depresión. Aunque la psilocibina muestra efectos prometedores, es necesario realizar estudios comparativos con otros enfoques terapéuticos, como la terapia cognitivo-conductual o los antidepresivos convencionales, para determinar su eficacia relativa y su lugar en el arsenal terapéutico de la depresión.

Carhart-Harris et al. realizaron un estudio científico, que investiga el uso de la psilocibina como tratamiento para la depresión resistente al tratamiento. El estudio utiliza imágenes de resonancia magnética funcional (fMRI) para medir la actividad cerebral antes y después del tratamiento con psilocibina. El estudio incluye a pacientes con depresión resistente al tratamiento, lo que significa que no han respondido adecuadamente a los tratamientos convencionales para la depresión. Los investigadores administran psilocibina a los pacientes y luego realizan escaneos cerebrales, para evaluar los efectos de la psilocibina en la actividad cerebral<sup>9</sup>.

El estudio encuentra que el tratamiento con psilocibina conduce a una disminución de los síntomas depresivos en todos los pacientes. Además, se observan cambios en el flujo sanguíneo cerebral y la conectividad funcional en ciertas regiones cerebrales, después del tratamiento con psilocibina. Estos cambios sugieren posibles mecanismos terapéuticos de la psilocibina en el tratamiento de la depresión<sup>9</sup>.

Los resultados mostraron que el tratamiento con psilocibina condujo a una disminución de los síntomas depresivos en todos los pacientes. Además, se observaron cambios en la actividad cerebral y la conectividad funcional en ciertas regiones cerebrales después del tratamiento con psilocibina<sup>9</sup>.

En términos de actividad cerebral, se encontró un aumento en la actividad en la corteza prefrontal y el hipocampo, regiones que están implicadas en el procesamiento emocional y la regulación del estado de ánimo. Estos hallazgos sugieren que la psilocibina

puede tener efectos positivos en la regulación emocional y la reducción de los síntomas depresivos<sup>9</sup>.

Además, se observaron cambios en la conectividad funcional entre diferentes regiones cerebrales. Por ejemplo, se encontró un aumento en la conectividad entre la red de modo predeterminado (DMN) y la red frontoparietal derecha (rFP), que está asociada con la atención y la toma de decisiones. Estos cambios en la conectividad funcional pueden indicar una reorganización de las redes cerebrales y una mayor integración de la información. Es importante destacar que estos cambios en la actividad cerebral y la conectividad funcional se correlacionaron con la disminución de los síntomas depresivos. Esto sugiere que los efectos terapéuticos de la psilocibina pueden estar relacionados con cambios en la actividad cerebral y la comunicación entre diferentes regiones cerebrales<sup>9</sup>.

Sin embargo, es importante tener en cuenta que este estudio tiene limitaciones. El tamaño de muestra fue pequeño y no se incluyó un grupo de control, lo que dificulta la interpretación de los resultados. Además, los efectos a largo plazo de la psilocibina en la depresión aún no se comprenden completamente, y se necesita más investigación para confirmar estos hallazgos<sup>9</sup>.

El estudio tiene varias limitaciones, que deben tenerse en cuenta al interpretar los resultados. En primer lugar, el tamaño de muestra utilizado en el estudio es pequeño, lo que limita la generalización de los hallazgos a una población más amplia. Además, no se incluyó un grupo de control en el estudio, lo que dificulta la comparación de los efectos de la psilocibina con un placebo, o con otros tratamientos convencionales para la depresión<sup>9</sup>.

Otra limitación es que el estudio se centró específicamente en pacientes con depresión resistente al tratamiento, lo que limita la aplicabilidad de los resultados a otros grupos de pacientes con depresión. Además, el estudio no evaluó los efectos a largo plazo de la psilocibina en la depresión, lo que limita la comprensión de la duración y la sostenibilidad de los efectos terapéuticos<sup>9</sup>.

Además, el estudio se basó en imágenes de resonancia magnética funcional (fMRI), que proporcionan una medida indirecta de la actividad cerebral. Aunque la fMRI es una

herramienta útil para investigar los efectos de la psilocibina en el cerebro, tiene limitaciones técnicas, y puede verse afectada por artefactos de movimiento y otros factores<sup>9</sup>.

Por último, es importante destacar que el estudio fue un ensayo clínico abierto, lo que significa que tanto los investigadores como los participantes sabían que estaban recibiendo psilocibina. Esto puede introducir sesgos en los resultados, como el efecto placebo y las expectativas de los participantes<sup>9</sup>.

En resumen, este estudio proporciona evidencia preliminar de que la psilocibina puede tener efectos positivos en la depresión resistente al tratamiento, evidenciada en los cambios en la actividad cerebral y la conectividad. Sin embargo, es importante tener en cuenta que el estudio tiene limitaciones. El tamaño de muestra es pequeño, y no se incluye un grupo de control para comparar los efectos de la psilocibina con un placebo. Además, el estudio se centra en pacientes con depresión resistente al tratamiento, por lo que los resultados pueden no ser generalizables a otros grupos de pacientes con depresión.

En otro estudio, Carhart-Harris et al. realizaron un ensayo clínico abierto, no controlado, que evaluó la seguridad y la eficacia de la administración de psilocibina oral en pacientes con depresión resistente al tratamiento. El objetivo principal del estudio fue optimizar el protocolo de administración de psilocibina en este grupo de pacientes y obtener una impresión inicial de la eficacia del tratamiento<sup>52</sup>.

El estudio reclutó a 12 pacientes con depresión resistente al tratamiento, de los cuales 9 cumplían los criterios de depresión grave o muy grave. Los pacientes fueron reclutados a través de divulgación pública, y también tuvieron la opción de referirse a sí mismos al estudio. Se hicieron evaluaciones exhaustivas de la salud física y mental de los pacientes, incluyendo entrevistas psiquiátricas, evaluaciones de la gravedad de la depresión y escalas de autorreporte<sup>52</sup>.

La administración de psilocibina se llevó a cabo en dos sesiones, una con una dosis baja y otra con una dosis alta. Los pacientes recibieron apoyo psiquiátrico durante todo el estudio, y se les proporcionaron medicamentos tranquilizantes si era necesario. Se realizaron evaluaciones de seguimiento a corto y largo plazo, para evaluar la seguridad y la eficacia del tratamiento<sup>52</sup>.

El estudio encontró que la administración de psilocibina oral en pacientes con depresión resistente al tratamiento fue segura y bien tolerada. No se observaron eventos adversos graves o inesperados durante el estudio. Los pacientes informaron una intensidad subjetiva de los efectos de la psilocibina en una escala de 0 a 1, y se encontró que los efectos agudos de la psilocibina fueron bien tolerados por todos ellos<sup>52</sup>.

En cuanto a la eficacia del tratamiento, se observó una reducción significativa en la gravedad de los síntomas depresivos autoinformados, después de la sesión de psilocibina de alta dosis. Se encontró una disminución en la puntuación promedio de BDI desde el inicio hasta una semana después de la sesión de alta dosis. Además, se observaron mejoras en otras medidas de depresión, ansiedad y anhedonia<sup>52</sup>.

Es importante destacar que este estudio fue un ensayo clínico abierto y no controlado, por lo que los resultados deben interpretarse con cautela. Sin embargo, estos hallazgos preliminares sugieren que la psilocibina podría tener potencial como tratamiento para la depresión resistente al tratamiento. Se necesitan estudios adicionales, incluyendo ensayos controlados aleatorizados, para confirmar estos resultados y evaluar la eficacia a largo plazo de la psilocibina en el tratamiento de la depresión<sup>52</sup>.

El estudio tiene varias limitaciones, que deben tenerse en cuenta al interpretar los resultados. En primer lugar, el estudio fue un ensayo clínico abierto y no controlado, lo que significa que no hubo un grupo de control para comparar los resultados. Esto limita la capacidad de determinar si los efectos observados fueron específicamente atribuibles a la psilocibina, o si podrían haber sido el resultado de otros factores, como el efecto placebo o la expectativa del paciente. Además, el tamaño de la muestra fue pequeño, con solo 12 pacientes reclutados para el estudio. Esto limita la generalización de los resultados a una población más amplia, y reduce la capacidad de detectar efectos más sutiles o menos comunes<sup>52</sup>.

Otra limitación es que el estudio se centró en pacientes con depresión resistente al tratamiento, lo que significa que los resultados pueden no ser aplicables a pacientes con depresión menos grave, o que responden a otros tratamientos. Además, los pacientes del estudio tenían una variedad de tratamientos previos, lo que podría haber influido en los resultados. Además, el estudio no evaluó la eficacia a largo plazo de la psilocibina en el

tratamiento de la depresión. Se necesitan estudios adicionales con un seguimiento a más largo plazo, para evaluar la duración de los efectos y la posible necesidad de dosis de refuerzo<sup>52</sup>.

Finalmente, el estudio no abordó los mecanismos de acción subyacentes de la psilocibina en el tratamiento de la depresión. Se necesitan investigaciones adicionales, para comprender completamente cómo la psilocibina afecta el cerebro y cómo esto se relaciona con los efectos terapéuticos observados. En resumen, aunque este estudio proporciona información preliminar sobre la seguridad y la eficacia de la psilocibina en pacientes con depresión resistente al tratamiento, existen limitaciones importantes que deben abordarse en futuras investigaciones<sup>52</sup>.

En general, este estudio proporciona una base inicial para la investigación de la psilocibina como una posible opción de tratamiento para la depresión resistente al tratamiento. Sin embargo, se requiere más investigación para comprender completamente los mecanismos de acción y los efectos a largo plazo de la psilocibina en la depresión. Si bien es importante tener en cuenta las limitaciones del estudio, como el tamaño de la muestra pequeño y la falta de un grupo de control, los resultados preliminares son prometedores.

Los hallazgos sugieren que la administración de psilocibina oral es segura y bien tolerada en pacientes con depresión resistente al tratamiento. Además, se observó una reducción significativa en la gravedad de los síntomas depresivos después de la sesión de alta dosis de psilocibina. Estos resultados respaldan la idea de que la psilocibina podría tener potencial como tratamiento para la depresión resistente al tratamiento.

Sin embargo, es importante destacar que se necesitan más investigaciones para confirmar estos resultados, y comprender mejor los mecanismos de acción subyacentes de la psilocibina en el tratamiento de la depresión. Además, se requieren estudios con un seguimiento a más largo plazo, para evaluar la duración de los efectos y la necesidad de dosis de refuerzo.

Goodwin et al. realizaron un ensayo clínico aleatorizado, controlado y doble ciego. Este tipo de estudio es considerado el estándar de oro en la investigación clínica, ya que

permite evaluar la eficacia y seguridad de un tratamiento de manera rigurosa y objetiva. En este estudio, se asignaron aleatoriamente a tres grupos: uno recibió psilocibina a una dosis de 25 mg, otro recibió psilocibina a una dosis de 10 mg y el tercer grupo recibió una dosis de 1 mg como placebo. La asignación aleatoria ayuda a minimizar el sesgo y garantiza que los grupos sean comparables, en términos de características demográficas y clínicas<sup>53</sup>.

El estudio también fue controlado, lo que significa que se utilizó un grupo de control para comparar los resultados del tratamiento. En este caso, el grupo de control recibió una dosis de placebo. El grupo de control es importante para determinar si los efectos observados son realmente atribuibles al tratamiento en estudio, y no a otros factores. Además, el estudio fue doble ciego, lo que significa que ni los participantes ni los investigadores sabían qué tratamiento estaban recibiendo. Esto ayuda a evitar el sesgo y garantiza que los resultados sean imparciales<sup>53</sup>.

El estudio encontró que la psilocibina, en dosis de 25 mg y 10 mg, mostró mejoras significativas en la depresión resistente al tratamiento, en comparación con el grupo placebo. Los participantes que recibieron psilocibina experimentaron una reducción significativa en los síntomas de depresión, ansiedad y disfunción laboral y social, en comparación con aquellos que recibieron placebo. En cuanto a la eficacia, se observó una mejora en la Escala de depresión de Montgomery-Asberg (QIDS-SR-16) en los grupos que recibieron psilocibina en comparación con el grupo placebo. Además, se observaron mejoras en la Escala de ajuste laboral y social (SDS), lo que indica una mejoría en el funcionamiento social y laboral de los participantes<sup>53</sup>.

En términos de seguridad, se informó que la psilocibina fue bien tolerada en general. Los efectos adversos más comunes fueron leves a moderados e incluyeron cambios en la percepción, alteraciones del estado de ánimo y náuseas. No se informaron eventos adversos graves relacionados con el tratamiento. Estos resultados sugieren que la psilocibina puede ser una opción prometedora para el tratamiento de la depresión resistente al tratamiento. La diferencia en el cambio de la puntuación total de depresión desde el inicio hasta la semana 3 entre el grupo de 25 mg y el grupo placebo fue de -2.8 (95% CI: -4.6 a -0.9), y la diferencia entre el grupo de 10 mg y el grupo placebo fue de -1.6 (95% CI: -3.5 a 0.3)<sup>53</sup>.

Sin embargo, es importante tener en cuenta que este estudio fue un ensayo clínico de fase 2, y se necesitan más investigaciones para confirmar estos hallazgos y evaluar la eficacia y seguridad a largo plazo de la psilocibina en el tratamiento de la depresión<sup>53</sup>.

Este estudio aportó un avance significativo en la investigación sobre el uso de psilocibina en el tratamiento de la depresión resistente al tratamiento. Los resultados obtenidos son alentadores, ya que muestran mejoras significativas en los síntomas de depresión, ansiedad y funcionamiento social y laboral en los participantes que recibieron psilocibina en comparación con el grupo placebo. Es importante destacar que este estudio fue un ensayo clínico aleatorizado, controlado y doble ciego, lo que garantiza la rigurosidad y objetividad de los resultados. Además, se utilizaron medidas de resultado validadas, para evaluar los síntomas y el funcionamiento de los participantes, lo que fortalece la validez de los hallazgos.

No obstante, es necesario tener en cuenta las limitaciones del estudio, como la ausencia de un comparador activo y la posibilidad de desenmascaramiento funcional en los participantes que recibieron una dosis baja de psilocibina. Estas limitaciones podrían influir en la interpretación de los resultados y resaltar la necesidad de investigaciones futuras que aborden estas cuestiones. En general, este estudio respalda la creciente evidencia de que la psilocibina puede ser una opción prometedora para el tratamiento de la depresión resistente al tratamiento. Sin embargo, se requiere más investigación, para comprender completamente la eficacia y seguridad a largo plazo de la psilocibina, así como su mecanismo de acción en el tratamiento de la depresión.

El estudio realizado por Galvão-Coelho et al. fue un metaanálisis de ensayos clínicos doble ciego, que investigaron los efectos de los psicodélicos clásicos en el estado de ánimo y los síntomas depresivos. Estos estudios incluyeron un total de 257 participantes, tanto voluntarios sanos como pacientes con trastornos del estado de ánimo. Los psicodélicos utilizados en los estudios incluyeron psilocibina, LSD y DMT en forma de ayahuasca. Todos los estudios utilizaron un diseño de estudio cruzado y se administró una sola dosis de psicodélico, excepto en un estudio donde se administró LSD dos veces<sup>54</sup>.

Se evaluaron los cambios en el estado de ánimo negativo, a corto y medio plazo. Además, algunos estudios incluyeron terapia psicodélica como apoyo a la intervención

psicodélica. Se evaluó la calidad metodológica de los estudios utilizando la escala JADAD, y se encontró que la calidad general de los estudios fue aceptable, aunque hubo limitaciones en el proceso de enmascaramiento. No se encontró sesgo de publicación, y la heterogeneidad estadística fue baja en los estudios incluidos. Los efectos secundarios de los psicodélicos fueron en su mayoría leves y transitorios, y no se requirió intervención farmacológica<sup>54</sup>.

Las recomendaciones y conclusiones del estudio incluyen la necesidad de realizar más investigación de alta calidad en el campo de los psicodélicos clásicos, para evaluar su eficacia y seguridad en el tratamiento de los trastornos del estado de ánimo y los síntomas depresivos. Los psicodélicos clásicos, como la psilocibina, el LSD y el DMT en forma de ayahuasca, muestran efectos prometedores en la reducción del estado de ánimo negativo y los síntomas depresivos a corto y medio plazo. Los efectos secundarios de los psicodélicos clásicos son en su mayoría leves y transitorios, y no se requiere intervención farmacológica<sup>54</sup>.

No obstante, se recomienda realizar un seguimiento de seguridad a largo plazo. Es importante mejorar la calidad metodológica de los estudios futuros, incluyendo un enmascaramiento adecuado y un diseño de estudio más riguroso, como ensayos controlados aleatorios con grupos de control adecuados<sup>54</sup>.

En resumen, este estudio sugiere que los psicodélicos clásicos pueden tener un potencial terapéutico en el tratamiento de los trastornos del estado de ánimo y los síntomas depresivos. Sin embargo, se necesitan más investigaciones para confirmar estos hallazgos y establecer pautas claras para su uso clínico.

Goldberg et al. realizaron un metaanálisis en el que se incluyeron un total de 34 estudios. Los estudios fueron publicados entre el 2006 y el 2020. La mitad de los estudios utilizaron diseños de pre y post de un solo grupo, mientras que el resto fueron ensayos controlados aleatorios dentro del grupo o entre grupos<sup>55</sup>.

La mayoría de los estudios probaron psilocibina (58.3%), seguido de ayahuasca (25.0%) y LSD (16.7%). Las dosis de cada psicodélico y las condiciones de control con placebo se detallan en la tabla 3 del material suplementario, elaborada por estos autores. La

evaluación posterior al tratamiento se realizó en promedio a las 5.54 semanas después del tratamiento, y la mayoría de los estudios (54.2%) incluyeron una evaluación de seguimiento que ocurrió en promedio a las 53.34 semanas después del tratamiento<sup>55</sup>.

El estudio encontró que el uso de psicodélicos, como la psilocibina, la ayahuasca y el LSD, mostró mejoras significativas en varias áreas de resultados psicológicos. Estas mejoras se observaron tanto en el período posterior al tratamiento como en el seguimiento a largo plazo. En términos de efectos adversos, no se encontró evidencia de que los psicodélicos aumentaran el riesgo de efectos adversos graves<sup>55</sup>.

En cuanto a los resultados específicos, se encontró que los psicodélicos mostraron mejoras significativas en los síntomas específicos dentro de las muestras psiquiátricas, como la reducción de los síntomas de la depresión. También se observaron mejoras en los dominios de afecto negativo, afecto positivo, resultados sociales y resultados existenciales/espirituales. Además, se encontraron mejoras en el comportamiento y la atención plena después del tratamiento con psicodélicos<sup>55</sup>.

Con esto, se puede concluir que los resultados sugieren que el uso de psicodélicos puede tener efectos beneficiosos en una variedad de resultados psicológicos. Empero, es importante tener en cuenta que la heterogeneidad fue alta en muchos de los análisis, lo que indica que los efectos pueden variar entre los estudios. Estos hallazgos respaldan la creciente evidencia de que los psicodélicos pueden tener un potencial terapéutico en el tratamiento de diversas condiciones psicológicas. Sin embargo, se necesitan más investigaciones para comprender mejor los mecanismos subyacentes y determinar las mejores prácticas para el uso clínico de los psicodélicos.

Holze et al. realizaron un ensayo clínico controlado con placebo, que evaluó los efectos de la administración de LSD en sujetos sanos. Se hicieron cuatro estudios separados, cada uno con un número diferente de participantes. Los participantes fueron evaluados antes y después de la administración de LSD, para medir los parámetros de función renal y hepática, así como los recuentos de células sanguíneas. Se utilizaron escalas visuales analógicas para evaluar los efectos subjetivos a lo largo del tiempo<sup>56</sup>.

Además, se realizaron mediciones de presión arterial, frecuencia cardíaca y temperatura corporal. Se excluyó a los participantes con antecedentes de trastornos psiquiátricos, y hubo pruebas de drogas, para confirmar la ausencia de consumo de drogas ilícitas. Se recopiló datos sobre los efectos adversos agudos y subagudos mediante una lista de quejas. Se realizaron análisis de sangre al inicio y al final del estudio, para evaluar la función renal y hepática<sup>56</sup>.

Los resultados del estudio fueron analizados estadísticamente utilizando pruebas t de Student emparejadas y análisis de varianza (ANOVA). Se utilizó una significancia estadística establecida en  $p < 0.05$ . En cuanto a los efectos subjetivos del LSD, se observó un aumento dosis-dependiente en los efectos positivos y negativos. Los efectos positivos, como los "efectos buenos de la droga", alcanzaron su máximo a dosis de 100 µg de LSD, mientras que los efectos negativos, como la ansiedad, continuaron aumentando hasta dosis de 200 µg de LSD<sup>56</sup>.

En general, los resultados indican que la administración de LSD en sujetos sanos no tuvo efectos adversos graves en la función renal y hepática, ni en los recuentos de células sanguíneas. Además, los participantes informaron, en su mayoría, una experiencia positiva con el LSD, y expresaron la posibilidad de considerarlo nuevamente en un entorno recreativo controlado. Es importante destacar que este estudio se realizó en un entorno controlado y con sujetos sanos, por lo que los resultados pueden no ser generalizables a poblaciones con trastornos psiquiátricos u otros factores de riesgo. Sin embargo, estos hallazgos proporcionan información valiosa sobre los efectos subjetivos y la seguridad del LSD en un contexto recreativo controlado<sup>56</sup>.

Con estos datos, se puede decir que los resultados mostraron que la administración de LSD produjo efectos subjetivos dosis-dependientes, con un aumento en los efectos positivos y negativos a medida que aumentaba la dosis. Estos hallazgos respaldan la idea de que el LSD puede tener efectos psicoactivos significativos en individuos sanos. Además, el estudio demostró que la administración de LSD no tuvo efectos adversos graves en la función renal y hepática, ni en los recuentos de células sanguíneas. Esto sugiere que el LSD puede ser relativamente seguro en términos de su impacto en la salud física a corto plazo en sujetos sanos. En general, este estudio contribuye al creciente cuerpo de evidencia sobre

los efectos del LSD, y puede ser útil para informar futuras investigaciones y discusiones sobre el uso terapéutico y recreativo de esta sustancia psicodélica.

Este estudio investigó la seguridad de la administración aguda de LSD en sujetos sanos. Se analizaron datos de cuatro estudios doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo que incluyeron un total de 83 sujetos sanos y 131 administraciones de dosis única de LSD. Los resultados mostraron que el LSD aumentó de manera dependiente de la dosis los efectos subjetivos, fisiológicos y adversos. Sin embargo, la administración de dosis única de LSD se encontró que era segura en términos de daño psicológico y físico agudo en sujetos sanos en un entorno de investigación controlado.

Holze et al investigaron los efectos de diferentes dosis de LSD en sujetos sanos. A los participantes se les administraron dosis variables de LSD o un placebo y se evaluaron sus experiencias subjetivas utilizando escalas analógicas visuales y la escala de las 5 Dimensiones de Estados Alterados de Conciencia. Los resultados mostraron que el LSD aumentó de manera dependiente de la dosis los efectos positivos y disminuyó los efectos negativos. El estudio también evaluó los efectos adversos y encontró que generalmente eran leves y transitorios. En general, el estudio proporciona información valiosa sobre los efectos subjetivos del LSD en diferentes dosis.<sup>57</sup>

El pasaje discute los efectos del LSD en las experiencias subjetivas, signos vitales y efectos adversos. Se encontró que el LSD produce estados alterados de conciencia, incluyendo una sensación de infinitud oceánica y disolución ansiosa del ego. También causó aumentos agudos en la presión arterial, frecuencia cardíaca y temperatura corporal. Los efectos adversos incluyeron falta de concentración, falta de apetito, inquietud, dolor de cabeza, mareos e hipersensibilidad a ciertos olores. Algunos sujetos informaron de flashbacks después de la administración de LSD.<sup>57</sup>

Bershad et al. realizaron un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. Se llevó a cabo en dos centros de estudio en Suiza, y tuvo una duración de 12 meses por paciente. El objetivo del estudio fue investigar los posibles beneficios terapéuticos del LSD asistido en pacientes con trastornos de ansiedad o ansiedad significativa asociada a una enfermedad somática potencialmente mortal<sup>58</sup>.

El diseño del estudio consistió en dos períodos idénticos, cada uno de 24 semanas, con un cruce de tratamiento entre los períodos. Cada período incluyó dos sesiones de tratamiento con LSD o placebo y cinco visitas de estudio. Se utilizó un placebo inactivo como control. El orden de administración de los tratamientos fue aleatorio y equilibrado<sup>58</sup>.

El estudio encontró que la terapia asistida con LSD tuvo efectos beneficiosos a largo plazo en pacientes con trastornos de ansiedad y ansiedad. Los resultados mostraron una reducción significativa en los niveles de ansiedad, depresión y sintomatología psiquiátrica general en los pacientes que recibieron LSD, en comparación con aquellos que recibieron placebo<sup>58</sup>.

En cuanto al análisis de los efectos agudos del LSD durante las sesiones de tratamiento, se encontró que los efectos subjetivos del LSD, como la sensación de expansión de la conciencia y los efectos místicos, estaban asociados con la reducción de la ansiedad a largo plazo. Además, se observó que el LSD fue generalmente bien tolerado por los pacientes, aunque se reportó un evento adverso grave relacionado con el LSD, que consistió en una reacción de ansiedad y delirio transitorio durante la sesión de tratamiento<sup>58</sup>.

Se puede concluir que la terapia asistida con LSD puede tener beneficios terapéuticos a largo plazo en pacientes con trastornos de ansiedad. Es importante destacar que el LSD fue generalmente bien tolerado por los pacientes, aunque se reportó un evento adverso grave relacionado con el LSD durante una sesión de tratamiento. Esto resalta la importancia de una supervisión adecuada y un entorno controlado durante la terapia asistida con LSD.

Sin embargo, es necesario tener en cuenta que este estudio tuvo limitaciones, como el tamaño de la muestra relativamente pequeño y la duración limitada del seguimiento. Se necesitan estudios más grandes y a largo plazo, para confirmar estos hallazgos y evaluar aún más la eficacia y seguridad de la terapia asistida con LSD en pacientes con trastornos de ansiedad.

En general, estos resultados son prometedores y sugieren que el LSD podría ser una herramienta terapéutica potencialmente efectiva en el tratamiento de los trastornos de

ansiedad. Sin embargo, se requiere más investigación, para comprender completamente los mecanismos de acción y los posibles beneficios terapéuticos del LSD en este contexto.

Por otro lado, Bershad et al. realizaron un ensayo clínico controlado aleatorizado con un diseño doble ciego. Se llevó a cabo en dos sesiones separadas por al menos 7 días, en las cuales los participantes recibieron sublingualmente 13 µg de LSD o un placebo. El estudio utilizó un diseño dentro de los sujetos, lo que significa que cada participante recibió tanto el LSD como el placebo en diferentes sesiones<sup>59</sup>.

El estudio incluyó a 20 sujetos sanos, de quienes la mitad eran mujeres. Los participantes fueron reclutados a través de volantes y anuncios en línea, y se sometieron a un examen físico, electrocardiograma y una entrevista clínica estructurada modificada para DSM-V. Los criterios de inclusión incluyeron fluidez en inglés, diestros, al menos con educación secundaria, índice de masa corporal de 18-32 y al menos un uso previo de una droga psicodélica. Los criterios de exclusión incluyeron antecedentes de psicosis, trastorno de estrés postraumático grave o trastorno de pánico, trastorno por uso de sustancias en el último año (excepto nicotina), embarazo o lactancia, trabajo nocturno, medicación regular aparte de anticonceptivos, reacción adversa a una droga psicodélica o negativa a usar este tipo de droga nuevamente<sup>59</sup>.

En cuanto a los efectos subjetivos, se observaron aumentos marginales en las puntuaciones de "sentirse elevado", "querer más" y "gustar la droga" en el cuestionario DEQ, aunque no alcanzaron significancia estadística. Sin embargo, el LSD sí aumentó significativamente las puntuaciones en la escala de sedación del ARCI, lo que indica un efecto sedante de la droga. Además, se observó un aumento significativo en la presión arterial sistólica después de la administración de LSD<sup>59</sup>.

En general, los resultados indican que la administración de LSD en dosis subumbrales no produce efectos psicodélicos significativos ni alteraciones en la conectividad cerebral en sujetos sanos. Estos hallazgos son consistentes con estudios anteriores, que han demostrado que las dosis subumbrales de LSD no producen efectos psicodélicos pronunciados. Cabe destacar que este estudio tuvo algunas limitaciones, como el tamaño de la muestra relativamente pequeño y la exclusión de personas con antecedentes de trastornos psicóticos o trastornos de estrés postraumático grave, lo que limita la

generalización de los resultados a poblaciones clínicas o con mayor vulnerabilidad psicológica<sup>59</sup>.

En general, estos hallazgos sugieren que las dosis bajas de LSD pueden tener efectos terapéuticos potenciales en los trastornos del estado de ánimo, al modular la conectividad cerebral. Sin embargo, se requiere más investigación, para comprender completamente los mecanismos subyacentes y determinar la eficacia y seguridad de esta intervención. Estos resultados respaldan la necesidad de continuar explorando el potencial terapéutico de los psicodélicos en el tratamiento de los trastornos mentales.

El estudio realizado por Bahji et al., una revisión sistemática y metaanálisis de ensayos controlados aleatorizados (RCTs) sobre el uso de ketamina y esketamina en el tratamiento de trastornos mentales. Los resultados del estudio mostraron que tanto la ketamina como la esketamina demostraron tasas de respuesta y remisión significativamente mayores en comparación con el placebo, especialmente en casos de depresión resistente al tratamiento. Se observó una ventaja sustancial en las tasas de respuesta para la ketamina racémica en comparación con la esketamina<sup>55</sup>.

Sin embargo, también hay algunas limitaciones a tener en cuenta. El estudio encontró una alta heterogeneidad entre los estudios incluidos, lo que puede deberse a diferencias en las muestras clínicas, detalles del tratamiento, resultados y diseños de estudio. Aunque se realizaron análisis de subgrupos para abordar esta heterogeneidad, aún puede haber un residual significativo que no se pudo medir. Además, se encontró sesgo de publicación en los resultados de respuesta y remisión, lo que sugiere que los estudios negativos pueden no haber sido identificados, lo que podría inflar los tamaños de efecto<sup>55</sup>.

Otra limitación importante es la falta de información sobre la eficacia y seguridad a largo plazo de la ketamina y la esketamina. La mayoría de los ensayos incluidos en el estudio tenían una duración de tratamiento agudo de hasta ocho semanas, lo que limita nuestra comprensión de los efectos a largo plazo de estos medicamentos<sup>55</sup>.

A pesar de estas limitaciones, los resultados del estudio sugieren que la ketamina y la esketamina pueden ser opciones efectivas en el tratamiento de trastornos mentales,

especialmente en casos de depresión resistente al tratamiento. Sin embargo, se necesitan más investigaciones para comprender mejor los efectos a largo plazo y los posibles efectos adversos de estos.

Por otro lado, Ekstrand et al, en un ensayo clínico aleatorizado controlado que comparó la efectividad de la terapia electroconvulsiva (ECT) y la ketamina en el tratamiento de la depresión unipolar. Los resultados mostraron que la ECT fue más efectiva que la ketamina en términos de tasas de remisión y reducción de los síntomas depresivos<sup>56</sup>.

En cuanto a las tasas de remisión, se observó que el 63% de los pacientes tratados con ECT remitieron, en comparación con el 46% de los pacientes tratados con ketamina. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas, lo que indica que la ECT tuvo un mayor impacto en la remisión de los síntomas depresivos. Además, los puntajes finales de la Escala de Depresión de Montgomery-Åsberg (MADRS) fueron significativamente más bajos en el grupo de ECT en comparación con el grupo de ketamina<sup>56</sup>.

Es importante destacar que el estudio tuvo algunas limitaciones. En primer lugar, no se incluyó un grupo de placebo, lo que habría permitido evaluar el efecto específico de cada tratamiento en comparación con un grupo de control inactivo. Además, el estudio fue abierto, lo que significa que ni los evaluadores ni los pacientes estaban cegados a los tratamientos recibidos. Esto podría haber introducido sesgos en la evaluación de los resultados<sup>56</sup>.

Por otro lado, la ketamina ha surgido como una alternativa prometedora en el tratamiento de la depresión, pero aún se requiere más investigación para determinar su eficacia y seguridad a largo plazo.

Hull et al, en otro estudio, tipo retrospectivo que analiza datos de pacientes que recibieron tratamiento con ketamina intravenosa para la depresión resistente al tratamiento, según los resultados del estudio, mostraron que el tratamiento con ketamina intravenosa para la depresión resistente al tratamiento tuvo efectos clínicos positivos en la mayoría de los pacientes. Se observó una reducción significativa en la ideación suicida en los pacientes tratados con ketamina. Además, se encontró que el tratamiento con ketamina intravenosa

fue seguro, con menos del 1% de los pacientes experimentando empeoramiento de los síntomas y solo 6 pacientes abandonando el tratamiento debido a eventos adversos<sup>57</sup>.

El estudio también encontró que la ketamina intravenosa tuvo efectos disociativos en algunos pacientes, pero estos efectos fueron manejables y no se asociaron con la interrupción del tratamiento. Además, se identificaron factores asociados con los efectos disociativos y los efectos secundarios de la ketamina, lo que puede ayudar a personalizar el tratamiento y minimizar los efectos adversos<sup>57</sup>.

En general, el estudio proporciona evidencia prometedora sobre la eficacia y seguridad del tratamiento con ketamina intravenosa para la depresión resistente al tratamiento. Sin embargo, se necesitan más investigaciones para confirmar estos hallazgos y explorar aspectos como la durabilidad a largo plazo de los efectos y la personalización del tratamiento.

Fedgchin et al, en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, que evaluó la eficacia y seguridad del tratamiento con esketamina en pacientes con depresión resistente al tratamiento, se demostró que el tratamiento con esketamina fue más efectivo que el placebo en la reducción de los síntomas depresivos. Se observó una mejora significativa en la puntuación total de la Escala de Depresión de Montgomery-Asberg (MADRS) en los pacientes tratados con esketamina en comparación con los tratados con placebo. Además, se encontró que la esketamina fue bien tolerada y no se observaron nuevos efectos adversos inesperados. Sin embargo, es importante tener en cuenta que el estudio tuvo algunas limitaciones, como la exclusión de pacientes con comorbilidades psiquiátricas o médicas significativas y la proporción desigual de pacientes de diferentes grupos demográficos, lo que limita la generalización de los resultados<sup>58</sup>.

Estos hallazgos son especialmente relevantes dado que la depresión resistente al tratamiento es un problema clínico importante y existe una necesidad de opciones de tratamiento efectivas para estos pacientes.

Bahorik A et al, en un ensayo clínico aleatorizado controlado que se realizó en 307 pacientes ambulatorios psiquiátricos, para examinar los cambios a lo largo de un año en los

síntomas de depresión/ansiedad, el funcionamiento mental y las visitas al servicio de psiquiatría en pacientes que usan marihuana con fines médicos y recreativos en comparación con aquellos que no usan marihuana; demuestra que, al cabo de un año, los participantes que consumían marihuana seguían mostrando peor funcionamiento mental y físico, empeoramiento de síntomas, con diferencias significativas en la gravedad de la depresión y la ideación suicida, y seguían siendo menos propensos a utilizar servicios psiquiátricos. Además, los participantes que consumían marihuana medicinal tenían mayores niveles de ansiedad en comparación con los no consumidores<sup>59</sup>.

Cabe resaltar que los resultados del artículo mostraron que, entre los pacientes que utilizaron marihuana medicinal en comparación con aquellos que no usan marihuana, no hubo diferencias significativas en los cambios sintomáticos psiquiátricos, el funcionamiento mental y las visitas a psiquiatría, pero a pesar de ello, Bahorik et al afirma que existe una tendencia a que el uso de marihuana medicinal por más de un año, acabe causando una disminución en la mejoría de la salud mental<sup>59</sup>.

Es importante tener en cuenta que el estudio utilizó medidas subjetivas basadas en autorreportes y no se ajustó por múltiples pruebas de inferencia estadística. Además, no se tuvo en cuenta la frecuencia de uso de marihuana ni los compuestos primarios de la marihuana, como el THC y el CBD, que podrían tener efectos diferentes en los resultados clínicos, por lo que, se deberían realizar más estudios, con diferentes métodos, que nos guíen a tomar decisiones de una forma más objetiva.

Black N et al, en una revisión sistemática y metaanálisis de estudios clínicos aleatorizados donde se realizaron búsquedas exhaustivas en bases de datos electrónicas y se seleccionaron estudios que evaluaron los efectos de los cannabinoides medicinales en trastornos mentales como la depresión, la ansiedad y el trastorno de estrés postraumático, entre otros; encontró que en la depresión, el uso de cannabinoides medicinales no mostraron beneficios significativos en la reducción de los síntomas depresivos en comparación con el placebo. Para la ansiedad, el trastorno de estrés postraumático y el TDAH, tampoco se encontraron suficientes estudios para evaluar la eficacia de los cannabinoides medicinales<sup>60</sup>.

Sin embargo, Black N habla sobre un estudio donde el THC-CBD medicinal sí que produjo una reducción significativamente mayor de los síntomas de ansiedad con respecto a los pacientes que tomaron el placebo; sin embargo, el grado de evidencia es bajo, ya que, ninguno de los estudios incluyó participantes con un diagnóstico primario de ansiedad; la mayoría incluía participantes con dolor crónico no oncológico o esclerosis múltiple<sup>60</sup>.

Por lo que, los resultados deben interpretarse con precaución debido a la falta de evidencia de alta calidad para respaldar el uso de los cannabinoides medicinales en el tratamiento de los trastornos mentales evaluados y a las limitaciones de los estudios incluidos.

Además, se necesitan realizar más investigaciones rigurosas y de alta calidad para evaluar los efectos de los cannabinoides medicinales en los trastornos mentales.

En resumen, este artículo concluye que actualmente no hay suficiente evidencia para respaldar el uso de los cannabinoides medicinales en el tratamiento de la depresión, la ansiedad, el trastorno de estrés postraumático, el TDAH.

Kayser R et al, en un estudio de diseño de medidas repetidas, aleatorizado, controlado donde 12 pacientes con trastornos psiquiátricos participaron en diferentes sesiones donde se les proporcionaba cigarrillos de cannabis que contenía diferentes concentraciones de THC y CBD en cada sesión, sin saber que fumaban cada uno. Los resultados del estudio mostraron que el estado de ansiedad fue significativamente menor inmediatamente después de la administración de placebo en relación con tanto THC como CBD<sup>61</sup>.

Bonn-Miller et al, un ensayo clínico aleatorizado controlado por placebo, donde se llevó a cabo en dos etapas y utilizó un diseño de grupos paralelos. En la Etapa 1, los participantes fueron asignados aleatoriamente a uno de tres grupos de tratamiento: THC+CBD, CBD alto o placebo. En la Etapa 2, los participantes que recibieron placebo en la Etapa 1 fueron reasignados aleatoriamente a uno de los dos grupos de tratamiento activo: THC+CBD o CBD alto. Se utilizaron medidas de resultado validadas, como la escala CAPS-5 para evaluar la gravedad de los síntomas de TEPT y la escala PCL-5 para evaluar los síntomas de TEPT autoreportados. También se evaluaron otros resultados secundarios,

como los síntomas de depresión, ansiedad, insomnio y funcionamiento psicosocial; realizando análisis estadísticos para comparar los cambios en los puntajes de los grupos de tratamiento<sup>62</sup>.

Los resultados del estudio mostraron que en la Etapa 1 no hubo diferencias significativas en los puntajes de cambio en los síntomas de TEPT autoreportados (medidos por la escala PCL-5) entre los grupos de tratamiento. Sin embargo, en la Etapa 2, hubo una diferencia significativa en los puntajes de cambio en los síntomas de TEPT entre las condiciones de tratamiento. Específicamente, los participantes que recibieron THC+CBD informaron una mayor reducción en los síntomas de TEPT en la escala PCL-5 en comparación con los participantes que recibieron CBD alto<sup>62</sup>.

También se describe en el estudio que, en la Etapa 1 no hubo diferencias significativas entre los grupos de tratamiento en los puntajes de cambio en los síntomas de intrusión, evitación, pensamientos y emociones negativas, e hiperactivación medida por la escala CAPS-5. Sin embargo, en la Etapa 2, hubo una diferencia significativa entre los grupos en los puntajes de cambio en los síntomas de evitación y pensamientos y emociones negativas. Específicamente, hubo una diferencia significativa entre los participantes que recibieron CBD alto y THC+CBD en el cambio promedio en los puntajes de evitación y pensamientos y emociones negativas en la escala CAPS-5<sup>62</sup>.

Además, en cuanto a otros resultados secundarios, Bonn-Miller et al, describe que no hubo diferencias significativas entre los grupos de tratamiento en el cambio promedio en los síntomas de depresión general, ansiedad social, insomnio y funcionamiento psicosocial<sup>62</sup>.

En general, estos resultados sugieren que el tratamiento con THC+CBD puede ser más efectivo para reducir los síntomas de TEPT, especialmente en los de evitación y pensamientos y emociones negativas, en comparación con el tratamiento con CBD alto. Sin embargo, se necesita más investigación para confirmar estos hallazgos y comprender mejor los efectos del cannabis en el TEPT.

Sin embargo, es importante tener en cuenta que este estudio tiene algunas limitaciones. Por ejemplo, la muestra del estudio fue relativamente pequeña y se limitó a

adultos con TEPT crónico. Además, el estudio se centró en el uso de cannabis inhalado, lo que puede limitar su generalización a otras formas de administración de cannabis. Además, se necesitan más investigaciones para comprender mejor los mecanismos subyacentes de los efectos del THC y el CBD en el TEPT, así como para evaluar la seguridad y la eficacia a largo plazo de estos tratamientos.

En estudio realizado, Chesney et al, en una revisión sistemática y metaanálisis de ensayos clínicos controlados con placebo, se investigó los efectos adversos del cannabidiol (CBD) en humanos, describiendo datos sobre la suspensión del medicamento, y eventos adversos relacionados con el CBD en comparación con placebo, Los resultados del estudio indican que el CBD no mostró un aumento significativo en la probabilidad de eventos adversos en comparación con el placebo. Además, el CBD no tuvo un impacto significativo en la retirada del tratamiento en comparación con el placebo<sup>63</sup>.

Sin embargo, se observó que el CBD se asoció con un mayor riesgo de diarrea en comparación con el placebo. Es importante tener en cuenta que este efecto adverso específico no fue significativo en otros como náuseas, vómitos, somnolencia, mareos, cambios en el apetito o cambios en los resultados de las pruebas de función hepática<sup>63</sup>.

Es importante destacar que el estudio tuvo algunas limitaciones, como la inclusión de un número limitado de participantes y la falta de datos sobre eventos adversos poco comunes. Además, se excluyeron estudios que no informaron datos sobre eventos adversos de manera sistemática o que no fueron sometidos a revisión por pares. Estas limitaciones podrían haber reducido la capacidad del estudio para identificar eventos adversos poco comunes y limitar la generalización de los resultados<sup>63</sup>.

A pesar de estas limitaciones, el estudio proporciona evidencia importante sobre la seguridad y tolerabilidad del CBD en humanos. Los resultados respaldan la idea de que el CBD puede ser utilizado como un tratamiento seguro en diferentes indicaciones clínicas. Sin embargo, se requieren más investigaciones para comprender completamente los efectos adversos del CBD y su perfil de seguridad en diferentes poblaciones y dosis.

En conclusión, el estudio realizado por Chesney et al proporciona evidencia de que el CBD es bien tolerado y tiene un perfil de seguridad aceptable en humanos. Sin embargo,

se observó un mayor riesgo de diarrea asociado con el CBD en comparación con el placebo. Estos hallazgos tienen implicaciones importantes para el uso clínico del CBD y resaltan la necesidad de investigaciones adicionales para comprender mejor los efectos adversos del CBD en diferentes poblaciones y dosis.

En un estudio realizado por Spinella et al, el cual fue un ensayo clínico controlado aleatorizado, donde se investigó el efecto de la expectativa relacionada con el CBD en la respuesta al estrés y al estado de ánimo. El estudio incluyó un total de 43 participantes, con una edad promedio de 27.7 años y una distribución equitativa entre hombres y mujeres. Los participantes tenían diferentes niveles de educación y etnias diversas. Se excluyeron a aquellos con trastornos neuropsiquiátricos previos y aquellos que habían utilizado aceite de cannabis anteriormente<sup>64</sup>.

El estudio evaluó tanto medidas subjetivas como fisiológicas. Las medidas subjetivas incluyeron estrés, ansiedad y estado de ánimo, mientras que las medidas fisiológicas incluyeron la frecuencia cardíaca y la variabilidad de la frecuencia cardíaca. Se realizaron comparaciones entre los grupos de expectativa de CBD y sin CBD en diferentes momentos del estudio, examinando si las creencias previas sobre el CBD influían en las respuestas de estrés, ansiedad y estado de ánimo<sup>64</sup>.

Los resultados mostraron que la expectativa de CBD no tuvo un impacto significativo en la respuesta subjetiva al estrés, la ansiedad y el estado de ánimo. Aunque se observaron diferencias en las respuestas fisiológicas, como la frecuencia cardíaca y la variabilidad de la frecuencia cardíaca, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas<sup>64</sup>.

Estos hallazgos son importantes porque sugieren que los efectos observados en estudios anteriores que mostraban que el CBD reduce la ansiedad y el estrés podrían deberse más a las propiedades farmacológicas del CBD que a la expectativa relacionada con su uso. Esto implica que el CBD en sí mismo puede tener efectos beneficiosos en la reducción del estrés y la ansiedad, independientemente de las creencias o expectativas de los individuos<sup>64</sup>.

Sin embargo, es importante tener en cuenta las limitaciones del estudio. El tamaño de la muestra fue relativamente pequeño y la población de participantes fue homogénea, lo que limita la generalización de los resultados a otras poblaciones. Además, se utilizó aceite de semilla de cáñamo sin CBD en todos los participantes, lo que limita la capacidad de hacer inferencias sobre los efectos específicos del CBD. Además, el estudio no pudo examinar los efectos diferenciados del CBD en función del sexo o de la presencia de trastornos de ansiedad<sup>64</sup>.

A pesar de estas limitaciones, el estudio proporciona información valiosa sobre el papel de la expectativa relacionada con el CBD en la respuesta al estrés y al estado de ánimo. Los resultados sugieren que la expectativa de CBD por sí sola puede no ser suficiente para producir cambios significativos en la respuesta subjetiva al estrés y al estado de ánimo. Esto destaca la importancia de realizar estudios más rigurosos y con muestras más grandes para comprender mejor los efectos del CBD en el estrés y la ansiedad.

Mitchell et al, realizó un estudio que fue un ensayo clínico controlado aleatorizado que evaluó la eficacia del tratamiento asistido por MDMA en pacientes con trastorno de estrés postraumático (TEPT). Los resultados mostraron que el tratamiento con MDMA redujo significativamente la sintomatología del TEPT en comparación con el placebo<sup>65</sup>.

El análisis se realizó en un conjunto por intención de tratar modificado (mITT) que incluyó a 90 participantes, de los cuales 46 fueron asignados a MDMA y 44 a placebo. Los resultados mostraron una diferencia significativa en la puntuación total de gravedad del TEPT medida por la escala CAPS-5 entre el grupo de MDMA y el grupo de placebo, sugiriendo que el tratamiento asistido por MDMA puede ser eficaz para reducir los síntomas del TEPT y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Sin embargo, es importante tener en cuenta que estos resultados se basan en un único ensayo clínico y se necesitan más investigaciones para confirmar estos hallazgos y evaluar la seguridad y eficacia a largo plazo del tratamiento con MDMA<sup>65</sup>.

Es importante destacar que el estudio tuvo algunas limitaciones. Por ejemplo, los participantes se reclutaron a través de anuncios impresos e internet, lo que puede haber

introducido un sesgo de autoselección. Además, el estudio se llevó a cabo en 15 sitios de estudio en diferentes países, lo que puede haber introducido variabilidad en los procedimientos y la implementación del tratamiento<sup>65</sup>.

A pesar de estas limitaciones, los resultados del estudio son alentadores y respaldan la necesidad de continuar investigando el uso de MDMA como una opción terapéutica para el TEPT. Estos hallazgos pueden tener implicaciones significativas para el desarrollo de nuevas intervenciones terapéuticas para el TEPT y mejorar la calidad de vida de los pacientes que sufren de esta enfermedad debilitante.

El estudio realizado por Nichollas et al, fue un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo para evaluar la eficacia y seguridad de la terapia asistida con MDMA en el tratamiento del trastorno de estrés postraumático (TEPT). El estudio se llevó a cabo en múltiples sitios de estudio en diferentes países y contó con la aprobación ética de los comités de revisión institucionales locales<sup>66</sup>.

Las características de la muestra incluyeron participantes que cumplían provisionalmente con los criterios para el TEPT y tenían síntomas de TEPT durante al menos 6 meses. Se realizaron evaluaciones de trastornos psiquiátricos y trastornos por uso de sustancias en los últimos 12 meses utilizando entrevistas estandarizadas. La muestra consistió principalmente en mujeres y la edad promedio fue de 41.42 años. Además, se observó una prevalencia de trastornos por consumo de alcohol y sustancias pasados en la muestra<sup>66</sup>.

Los resultados del estudio mostraron que la terapia asistida con MDMA, en comparación con el placebo más terapia, se asoció con una disminución significativa en el consumo de alcohol. Sin embargo, es importante tener en cuenta que el efecto de tratamiento en los puntajes de cambio del AUDIT ya no fue significativo después de ajustar por el valor basal. Además, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos de tratamiento en los puntajes de cambio del DUDIT<sup>66</sup>.

Una limitación importante de este estudio fue la ausencia de participantes con trastornos por consumo de alcohol más graves, lo que limitó la capacidad de detectar

cambios significativos en los puntajes del AUDIT. Además, la muestra fue relativamente pequeña y se necesitan estudios adicionales con muestras más grandes para confirmar estos hallazgos<sup>66</sup>.

En general, este estudio proporciona evidencia preliminar sobre la eficacia de la terapia asistida con MDMA en la reducción del consumo de alcohol en personas con TEPT. Sin embargo, se requieren más investigaciones para comprender mejor los mecanismos subyacentes y la generalización de estos hallazgos a poblaciones más diversas.

Jerome et al, en un análisis de datos de ensayos clínicos de fase 2 que evaluó los efectos a largo plazo de la terapia asistida por MDMA en el TEPT. Se utilizó un cuestionario de seguimiento a largo plazo para evaluar los beneficios y daños percibidos por los participantes, así como elementos de recuperación adicionales<sup>67</sup>.

Los resultados del estudio mostraron que la terapia asistida por MDMA tuvo efectos beneficiosos a largo plazo en los síntomas de trastorno de estrés postraumático (TEPT). Los participantes informaron una disminución significativa en los síntomas de TEPT en comparación con los niveles basales. Además, muchos participantes informaron beneficios adicionales, como mejoras en las relaciones interpersonales, crecimiento personal y espiritualidad<sup>67</sup>.

En cuanto a los posibles daños asociados con la terapia asistida por MDMA, los participantes informaron algunos efectos adversos, como ansiedad, insomnio y dificultades emocionales. Sin embargo, estos efectos adversos fueron en su mayoría transitorios y disminuyeron con el tiempo<sup>67</sup>.

Sin embargo, es importante tener en cuenta algunas limitaciones del estudio. En primer lugar, se basó en datos de ensayos clínicos de fase 2 y no incluyó un grupo de control. Esto limita la capacidad de establecer conclusiones definitivas sobre la eficacia de la terapia en comparación con otras intervenciones o placebo. Además, el estudio utilizó datos de seguimiento a largo plazo de participantes de diferentes estudios, lo que introduce cierta variabilidad en los resultados<sup>67</sup>.

Maples-Keller et al, en un ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo. Se realizaron mediciones de respuesta de sobresalto condicionado al miedo utilizando

electromiografía (EMG) del músculo orbicular del ojo derecho. Se utilizaron paradigmas bien validados de condicionamiento del miedo, entrenamiento de extinción y retención de extinción del sobresalto potenciado por el miedo<sup>68</sup>.

Los resultados mostraron que no hubo diferencias significativas entre el grupo que recibió MDMA y el grupo que recibió placebo en la adquisición del miedo condicionado ni en la discriminación entre los estímulos CS+ y CS-<sup>68</sup>.

Estos hallazgos son interesantes, ya que contradicen estudios previos que sugieren que el MDMA puede tener efectos en la respuesta emocional y la memoria emocional. Sin embargo, es importante tener en cuenta que este estudio se realizó en un grupo reducido de participantes y se necesitan investigaciones adicionales para confirmar estos resultados<sup>68</sup>.

Una posible explicación de los resultados podría ser que la dosis de MDMA utilizada en el estudio no fue suficiente para producir efectos significativos en la adquisición del miedo condicionado. Además, otros factores, como las características individuales de los participantes y las diferencias en la sensibilidad al MDMA, podrían haber influido en los resultados<sup>68</sup>.

En conclusión, este estudio proporciona evidencia preliminar de que la administración de MDMA no afecta la adquisición del miedo condicionado ni la discriminación entre estímulos aversivos y no aversivos. Sin embargo, se necesitan investigaciones adicionales con muestras más grandes y dosis diferentes de MDMA para comprender mejor los efectos de esta sustancia en la respuesta emocional y la memoria emocional.

Mithoefer et al, en un ensayo clínico de fase 2 que evaluó la eficacia de la terapia asistida por MDMA en el tratamiento del trastorno de estrés postraumático (TEPT), incluyó a participantes con TEPT crónico que no habían respondido adecuadamente a tratamientos previos. Se reclutaron a través de anuncios en internet, referencias de profesionales de la salud y recomendaciones. Los participantes fueron asignados aleatoriamente a un grupo de tratamiento activo (MDMA combinado con psicoterapia) o a un grupo de control (placebo combinado con psicoterapia). Se evaluaron los síntomas de TEPT y depresión utilizando

escalas estandarizadas antes y después de las sesiones experimentales. También se recopilaron datos demográficos y características basales de los participantes<sup>69</sup>.

Los resultados del estudio mostraron que el tratamiento con MDMA asistido por psicoterapia tuvo efectos significativos en la reducción de los síntomas de TEPT en los participantes. El grupo de tratamiento activo, que recibió dosis de MDMA combinadas con psicoterapia, experimentó una reducción significativamente mayor en los síntomas de TEPT en comparación con el grupo de control. El tamaño del efecto entre los grupos fue grande, lo que indica un efecto de tratamiento sustancial. Además, un mayor número de participantes en el grupo de tratamiento activo dejaron de cumplir los criterios de diagnóstico de TEPT después de las dos sesiones experimentales. También se observó una mejora en los síntomas de depresión en el grupo de tratamiento activo. En general, los resultados respaldaron la expansión a ensayos de fase 3 y llevaron a la FDA a otorgar la designación de Terapia Innovadora para este tratamiento<sup>69</sup>.

Además de la reducción de los síntomas de TEPT, el estudio también encontró una mejora en los síntomas de depresión en el grupo de tratamiento activo. Esto sugiere que la psicoterapia asistida por MDMA puede tener beneficios adicionales para las personas con TEPT que también sufren de depresión<sup>69</sup>.

En general, estos hallazgos respaldan la continuación de la investigación sobre la psicoterapia asistida por MDMA como una opción de tratamiento potencialmente efectiva para el TEPT crónico. Sin embargo, se necesitan más estudios para confirmar estos resultados y establecer pautas claras para su implementación clínica.

Palhano-Fontes et al, en un ensayo clínico controlado aleatorizado con doble ciego y de brazos paralelos, se evaluó el efecto de la ayahuasca en la reducción de la gravedad de la depresión. Se utilizaron escalas de evaluación como la HAM-D (Hamilton Rating Scale for Depression) y la MADRS (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale) para medir los síntomas depresivos antes y después del tratamiento. También se realizaron análisis estadísticos para determinar la significancia de las diferencias entre los grupos y se calcularon tamaños de efecto para evaluar la magnitud de los resultados<sup>70</sup>.

Los resultados del estudio mostraron que los pacientes tratados con ayahuasca experimentaron una reducción significativa en la gravedad de la depresión en comparación con los pacientes tratados con placebo. Se observó una diferencia significativa entre los grupos en la puntuación de la escala HAM-D a los 7 días después de la dosificación, con un tamaño del efecto grande. Además, se encontró una mejora en la gravedad de la depresión para todos los pacientes en el grupo de ayahuasca, mientras que cuatro pacientes en el grupo de placebo empeoraron sus síntomas. La tasa de respuesta en la escala HAM-D fue significativamente mayor en el grupo de ayahuasca en comparación con el grupo de placebo, y hubo una tendencia hacia una tasa de remisión más alta en el grupo de ayahuasca<sup>70</sup>.

Sin embargo, es importante tener en cuenta que este estudio tiene algunas limitaciones. En primer lugar, el tamaño de la muestra fue relativamente pequeño, lo que puede limitar la generalización de los resultados a una población más amplia. Además, el seguimiento a largo plazo de los pacientes no se realizó, lo que dificulta la evaluación de la duración de los efectos terapéuticos de la ayahuasca. Además, aunque se utilizó un diseño de doble ciego para minimizar el sesgo, no se puede descartar completamente el efecto placebo en los resultados observados<sup>70</sup>.

En otro estudio, Uthaugun et al, en un ensayo clínico controlado aleatorizado, donde los participantes fueron reclutados en un retiro de ayahuasca donde se les administraron cápsulas con ayahuasca o placebo, se evaluó los efectos subjetivos y psicológicos de la ayahuasca en comparación con el placebo. Se recopilaban datos antes y después de la ceremonia de ayahuasca<sup>71</sup>.

Los resultados del estudio mostraron que tanto la ayahuasca como el placebo tuvieron efectos similares en la reducción de los síntomas de depresión, estrés y ansiedad. Sin embargo, se observó que la reducción en los síntomas de depresión fue más pronunciada en el grupo placebo. Además, se encontró que la ayahuasca aumentó la empatía emocional hacia estímulos negativos, mientras que el placebo no tuvo este efecto<sup>72</sup>.

Estos hallazgos sugieren que factores no farmacológicos, como las expectativas y el entorno, pueden desempeñar un papel importante en los efectos terapéuticos de la ayahuasca. Es posible que las creencias y las expectativas de los participantes sobre los

efectos de la ayahuasca hayan influido en los resultados observados. Además, el entorno de la ceremonia de ayahuasca, que incluye la presencia de facilitadores y la participación en discusiones grupales, también puede haber contribuido a los efectos terapéuticos reportados.

Es importante tener en cuenta que este estudio se realizó en un entorno naturalístico, lo que significa que los participantes estaban experimentando la ayahuasca en un contexto de retiro y no en un entorno clínico controlado. Esto puede limitar la generalización de los resultados a otros contextos y poblaciones.

En conclusión, estos estudios proporcionan evidencia de que la ayahuasca puede tener efectos terapéuticos en la reducción de los síntomas de depresión, estrés y ansiedad. Sin embargo, también destaca la importancia de considerar los factores no farmacológicos en la experiencia de la ayahuasca, como las expectativas y el entorno, para comprender completamente sus efectos terapéuticos.

**CAPITULO V: CONCLUSIONES Y  
RECOMENDACIONES**

1. Se necesita realizar más investigación de alta calidad en el campo de los psicodélicos clásicos para evaluar su eficacia y seguridad en el tratamiento de los trastornos del estado de ánimo y los síntomas depresivos.
2. Los psicodélicos clásicos, como la psilocibina, el LSD y el DMT en forma de ayahuasca, muestran efectos prometedores en la reducción del estado de ánimo negativo y los síntomas depresivos a corto y medio plazo.
3. Los efectos secundarios de los psicodélicos clásicos son en su mayoría leves y transitorios, y no se requiere intervención farmacológica.
4. Se recomienda realizar un seguimiento de seguridad a largo plazo en los estudios con psicodélicos.
5. Es importante mejorar la calidad metodológica de los estudios futuros, incluyendo un enmascaramiento adecuado y un diseño de estudio más riguroso, como ensayos controlados aleatorios con grupos de control adecuados.
6. Se necesitan estudios más grandes y a largo plazo para confirmar los hallazgos y evaluar aún más la eficacia y seguridad de la terapia asistida con psicodélicos clásicos en pacientes con trastornos de ansiedad.
7. Se requiere más investigación para comprender completamente los mecanismos de acción y los posibles beneficios terapéuticos del LSD en el tratamiento de los trastornos de ansiedad.
8. Se necesitan estudios adicionales con un seguimiento a más largo plazo para evaluar la duración de los efectos y la posible necesidad de dosis de refuerzo en el tratamiento de la depresión con psilocibina.
9. Se deben abordar las limitaciones de los estudios, como el tamaño de muestra pequeño, la falta de un grupo de control y la falta de evaluación de los mecanismos de acción subyacentes.
10. Se sugiere explorar opciones de tratamiento efectivas para la depresión resistente al tratamiento, dada su importancia clínica.

11. Es importante explorar opciones de tratamiento efectivas para la depresión resistente al tratamiento, dada su importancia clínica.
12. Los estudios realizados sobre la ayahuasca sugieren que puede tener efectos terapéuticos en la reducción de los síntomas de depresión, estrés y ansiedad. Por lo que es importante considerar los factores no farmacológicos, como las expectativas y el entorno, al evaluar los efectos terapéuticos de la ayahuasca.
13. Se sugiere investigar los mecanismos subyacentes de los efectos terapéuticos de la terapia asistida con MDMA en el TEPT, así como, su seguridad y eficacia a largo plazo del tratamiento.
14. La terapia asistida con MDMA ha mostrado reducir significativamente la sintomatología del TEPT en comparación con el placebo.
15. Se requieren más estudios para evaluar los beneficios y daños percibidos de la terapia asistida con MDMA en el TEPT, así como los elementos de recuperación adicionales.
16. La marihuana con fines médicos y recreativos puede tener efectos negativos en el funcionamiento mental y físico de los pacientes con depresión y ansiedad. Sin embargo, el CBD es bien tolerado y tiene un perfil de seguridad aceptable en humanos, por otro lado, se necesita más investigación para comprender completamente los efectos adversos del CBD en diferentes poblaciones y dosis.
17. Se recomienda realizar estudios adicionales con muestras más grandes y diversificadas para confirmar los hallazgos de estos estudios.

## **CAPITULO VI: REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. WorldHealthOrganization. [Internet] Geneva; 2017 [Consultado el 24 de septiembre de 2022]. Depression and Other Common Mental Disorders. Global Health Estimates [24 páginas] Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/254610>.
2. De Gregorio D, Aguilar-Valles A, Preller KH, Heifets BD, Hibicke M, Mitchell J, et al. Hallucinogens in mental health: Preclinical and clinical studies on LSD, psilocybin, MDMA, and ketamine. J Neurosci [Internet]. 2021;41(5):891–900. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1659-20.2020>
3. Organización Mundial de la Salud. [Internet] Ginebra. [Consultado el 24 de septiembre de 2022] La OMS subraya la urgencia de transformar la salud mental y los cuidados conexos. [3 pantallas aprox.] Disponible en: <https://who.int/es/news/item/17-06-2022-who-highlights-urgent-need-to-transform-mental-health-and-mental-health-care>
4. Instituto de Investigaciones Psicológicas. [Internet] Universidad de Costa Rica. [Consultado el 24 de septiembre de 2022] La otra epidemia: Costa Rica supera crecimiento mundial de casos por depresión y ansiedad. [6 pantallas aprox.] Disponible en: <https://iip.ucr.ac.cr/es/noticias/la-otra-epidemia-costa-rica-supera-crecimiento-mundial-de-casos-por-depresion-y-ansiedad>
5. Sequeira-Cordero A, Blanco-Vargas M, Brenes JC. La depresión mayor en Costa Rica: aspectos epidemiológicos y psicobiológicos. PSM [Internet]. 2022 [Consultado el 24 de septiembre de 2022]; 19(2):465-489. Disponible en: [https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?pid=S1659-02012022000100465&script=sci\\_abstract&tlng=es#:~:text=http%3A%2F%2Fdx.doi.org,amentado%20en%20las%20%C3%BAltimas%20d%C3%A9cadas](https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?pid=S1659-02012022000100465&script=sci_abstract&tlng=es#:~:text=http%3A%2F%2Fdx.doi.org,amentado%20en%20las%20%C3%BAltimas%20d%C3%A9cadas).

6. Chacón E, Xatruch D, Fernández M, Murillo R. Generalidades sobre el trastorno de ansiedad. *Revista Cúpula* [Internet] 2021 [Consultado el 24 de septiembre de 2022] 35 (1):23-36. Disponible en: <https://www.binasss.sa.cr/bibliotecas/bhp/cupula/v35n1/art02.pdf>
7. Horwitz A, Wakefield J, Lorenzo-Luaces L. *History of Depression*. En: DeRubeis R, Strunk D, *The Oxford Handbook of Mood Disorders*. Edición Online. New York: Oxford Library of Psychology; 2017. 11-23
8. López-Muñoz F, Alamo C. Monoaminergic Neurotransmission: The History of the Discovery of Antidepressants from 1950s Until Today. *CurrentPharmaceuticalDesign*. 2009; 15:1563-86
9. Cahart-Harris et Al. Psilocybin for treatment-resistant depression: fMRI-measured brain mechanisms. *ScientificReports*. [Internet]. 2017 [citado el 14 de junio del 2023]; 7(1):13187 DOI: 10.1038/s41598-017-13282-7.
10. Zuardi A. History of cannabis as a medicine: Review. *Rev Bras Psiquiatr*. 2016; 28(2): 153-157
11. Asociación Americana de Psiquiatría. [APA] Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-V). 5ª Edición. 2014. Arlington, VA: Editorial Panamericana. Trastornos depresivos; 155-188.
12. Asociación Americana de Psiquiatría. [APA] Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-V). 5ª Edición. 2014. Arlington, VA: Editorial Panamericana. Trastornos de ansiedad; 189-234.
13. American Psychological Association. Clinical practice guideline for the treatment of depression across three age cohorts. 1º Edition. Washington: American PsychologicalAssociation. 2019
14. National Institute for Health and Care Excellence. United Kingdom, 15 de Junio de 2020 [Consultado 10 de octubre de 2022] Generalised anxiety disorder and panic disorder in adults: management. [4 páginas aprox.] Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg113>

15. Koran L, Simpson H. American Psychiatric Association [Internet] APA practice guidelines 2013.[Consultado el 10 de Octubre de 2022] GUIDELINE WATCH (MARCH 2013): PRACTICE GUIDELINE FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH OBSESSIVE-COMPULSIVE DISORDER. Disponible en: [https://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice\\_guidelines/guidelines/ocd-watch.pdf](https://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/ocd-watch.pdf)

16. National Institute for Health and Care Excellence. United Kingdom, 15 de Junio de 2020 [Consultado 10 de octubre de 2022]. Social anxiety disorder: recognition, assessment and treatment. [4 páginasaprox.] Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg159>

17. Piñar G, Suárez G, De La Cruz N. Actualización sobre el trastorno depresivo mayor. Rev. méd. sinerg.[Internet]. 2020. [Consultado el 15 de mayo de 2023]; 5(12). Disponible en: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/610/1057>

18. Arce-Torres L, Gómez-Díaz I, Monge-Díaz N, Prado-Cordero J. Metabolitos secundarios con actividad medicinal extraídos de hongos provenientes de Centroamérica. Tecnol. Marcha. 2020; 33(3): 80-89

----capitulo 2

19. Organización Mundial de la Salud. Documentos Básico. [Internet] 48a ed. Ginebra. 2014 [Consultado el 25 de octubre de 2022]. Disponible en: <https://apps.who.int/gb/bd/PDF/bd48/basic-documents-48th-edition-sp.pdf>

20. Hurtado E, Losardo J E, Bianchi R I. Salud plena e integral: un concepto más amplio de salud. Revista AMA. 2021; 134(1): 18-25

21. Organización Panamericana de la Salud. Política para mejorar la salud mental. 1ª Ed. Washington, DC. 2023

22. Organización Panamericana de la Salud. Salud mental en la Comunidad. 1ª Ed. Washington, DC. 2009

23. Teixido A, Casas M. Nuevos enfoques en el tratamiento de la depresión mayor resistente: propuesta de estudio piloto de tratamiento con psilocibina [Tesis de licenciatura en Medicina]. Barcelona, España: Universitat Autònoma de Barcelona; 2018.
24. Lorenzo G. Potencial de los psicodélicos como nuevos fármacos antidepressivos [Tesis de licenciatura en medicina]. Santander, España: Universidad de Cantabria; 2021.
25. Kuhathasan N, Minuzzi L, MacKillop J, Frey BN. An investigation of cannabis use for insomnia in depression and anxiety in a naturalistic sample. *BMC Psychiatry*. 2022 Apr 28;22(1):303. doi: 10.1186/s12888-022-03948-6. PMID: 35484520; PMCID: PMC9052466.
26. Kupfer D, Regier D, Narrow W, Blazer D, Burke J, Carpenter W et al. DSM-V. 5a edición. United States: American Psychiatric Association; 2013.
27. Cruzblanca H, Lupercio P, Collas J, Castro E. Neurobiología de la depresión mayor y de su tratamiento farmacológico. *Scielo [Internet]*. 2016 [citado el 04 de abril del 2023]; 39 (1): sp. DOI: <https://doi.org/10.17711/SM.0185-3325.2015.067>
28. Medicina Interna de Galicia [Internet]. Galicia, España: Puriños Hermida M; 2023 [consultado el 11 abril de 2023]. Disponible en: [http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2077-21612022000200273](http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2077-21612022000200273)
29. Prados F, Pintor B. Estructura interna y confiabilidad del BDI (Beck Depression Inventory). *Scielo [Internet]*. 2021 [citado el 21 de abril del 2023]; 21 (1): sp. DOI: <https://dx.doi.org/10.18682/pd.v21i1.2034>
30. Cano J, Gomez C, Rondón M. Validación en Colombia del Instrumento para evaluación de la depresión Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS). *Scielo [Internet]*. 2016 [citado el 21 de abril del 2023]; 45 (3): sp. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rcp.2015.08.006>
31. Saldivia S, Asian J, Cova F, Vicente B, Inostroza C, Rincón P. Psychometric characteristics of the Patient Health Questionnaire (PHQ-9). *Scielo [Internet]*. 2019 [citado el 21 de abril del 2023]; 147 (1): sp. DOI: <https://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872019000100053>

32. Penninx B, Pine D, Holmes E, Reif A. Anxiety disorders. Pubmed [Internet]. 2021 [citado el 08 de mayo del 2023]; 397 (10277): 914-927. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00359-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00359-7)
33. Arias P, Gordon-Rogel J, Galárraga-Andrade A, García F. Propiedades Psicométricas de la Hamilton Anxiety Rating Scale (HARS) en Estudiantes Ecuatorianos. Scielo [Internet]. 2022 [citado el 09 de mayo del 2023]; 20 (2): sp. DOI: <https://doi.org/10.35319/ajayu.202110>
34. Cano-Vindel A, Muñoz-Navarro R, Moretti L, Medrano L. Propiedades psicométricas del Inventario de Situaciones y Respuestas de Ansiedad Breve (ISRA-B). Elsevier [Internet]. 2020 [citado el 09 de mayo del 2023]; 26 (2-3): 155-156. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.anyes.2020.07.004>
35. Del Río F, Cabello F, Cabello M, Aragón J. Cuestionario de Ansiedad Estado Rasgo (STAI): Psychometric Analysis and Functioning in a sample of Drug Addicts and Controls. Scielo [Internet]. 2018 [citado el 09 de mayo del 2023]; 17 (1): sp DOI: <https://doi.org/10.11144/javeriana.upsy17-1.caer>
36. Vizioli N, Pagano A. Beck Anxiety Inventory: structural validity and reliability through different estimation methods in Argentine population. Scielo [Internet]. 2022 [citado el 09 de mayo del 2023]; 25 (1): sp DOI: <https://doi.org/10.14718/acp.2022.25.1.3>
37. Piñar G, Suárez G, De la Cruz N. Actualización sobre el trastorno depresivo mayor. Sinergia [Internet]. 2020 [citado el 14 de junio del 2023]; 5 (12): sp DOI: <https://doi.org/10.31434/rms.v5i12.610>
38. Melargo A. Pharmacotherapy for Anxiety Disorders: From First-Line Options to Treatment Resistance. Focus [Internet]. 2021 [citado el 22 de junio del 2023]; 19 (2): sp DOI: <https://doi.org/10.1176/appi.focus.20200048>
39. Lowe H, Toyang N, Steele B, Grant J, Ali A, Gordon L et Al. Psychedelics: Alternative and Potential Therapeutic Options for Treating Mood and Anxiety Disorders. *Molecules* 2022; 27: 2520.

40. Kim K, Che T, Panova O, DiBerto JF, Lyu J, Krumm BE, et AL Structure of a Hallucinogen-Activated Gq-Coupled 5-HT<sub>2A</sub> Serotonin Receptor. *Cell*. 2020; 182(6):1574-1588.e19. doi: 10.1016/j.cell.2020.08.024.
41. (2) De Gregorio D, Aguilar-Valles A, Preller K H, DovHeifets B, Hibicke M, Mitchell J, et al. Hallucinogens in Mental Health: Preclinical and Clinical Studies on LSD, Psilocybin, MDMA, and Ketamine. *J. Neurosci*. 2021.41(5):891–900
42. Bosch OG, Halm S, Seifritz E. The Renaissance of Psychedelic Substances in Psychiatry: Clinical Perspectives and Ethical Considerations. *Front Psychiatry*. 2022;13: 824.
43. García-Gutiérrez MS, Navarrete F, Gasparyan A, Austrich-Olivares A, Sala F, Manzanares J. Cannabidiol: A Potential New Alternative for the Treatment of Anxiety, Depression, and Psychotic Disorders. *Biomolecules* 2020; 10: 1575.
44. Lowe DJE, Sasiadek JD, Coles AS, George TP. Cannabis and mental illness: a review. *EurArchPsychiatryClinNeurosci*. 2019; 269(1):107-120. doi: 10.1007/s00406-018-0970-7.
45. Melas PA, Scherma M, Fratta W, Cifani C, Fadda P. Cannabidiol as a Potential Treatment for Anxiety and Mood Disorders: Molecular Targets and Epigenetic Insights from Preclinical Research. *Int J Mol Sci*. 2021 Feb 13;22(4):1863. doi: 10.3390/ijms22041863.
46. Sartori S, Singewald N. Novel pharmacological targets in drug development for the treatment of anxiety and anxiety-related disorders. *Pharmacol. Ther*. 2019: 204
47. Preller KH, Burt JB, Ji JL, Schleifer CH, Adkinson BD, Stämpfli P, Seifritz E, et Al. Changes in global and thalamic brain connectivity in LSD-induced altered states of consciousness are attributable to the 5-HT<sub>2A</sub> receptor. *Elife*. 2018; 7 doi: 10.7554/eLife.35082.
48. Gukasyan N, Davis A, Barrett F, Cosimano M, Sepeda N, Johnson M, et Al. Efficacy and safety of psilocybin-assisted treatment for major depressive disorder: Prospective 12-months follow-up. *J. Psychopharmacol*. 2022; 36(2): 151-158

49. 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*. 2022 Nov 3;387(18):1637-1648. doi: 10.1056/NEJMoa2206443.

50. Galvão-Coelho NL, Marx W, Gonzalez M, Sinclair J, de Manincor M, Perkins D, Sarris J. Classic serotonergic psychedelics for mood and depressive symptoms: a meta-analysis of mood disorder patients and healthy participants. *Psychopharmacology (Berl)*. 2021 Feb;238(2):341-354. doi: 10.1007/s00213-020-05719-1. Epub 2021 Jan 11. PMID: 33427944; PMCID: PMC7826317.

51. Goldberg SB, Shechet B, Nicholas CR, Ng CW, Deole G, Chen Z, Raison CL. Post-acute psychological effects of classical serotonergic psychedelics: a systematic review and meta-analysis. *PsycholMed*. 2020 Dec;50(16):2655-2666. doi: 10.1017/S003329172000389X.

52. Holze F, Vizeli P, Ley L, Müller F, Dolder P, Stocker M, Duthaler U, Varghese N, Eckert A, Borgwardt S, Liechti ME. Acute dose-dependent effects of lysergic acid diethylamide in a double-blind placebo-controlled study in healthy subjects. *Neuropsychopharmacology*. 2021 Feb;46(3):537-544. doi: 10.1038/s41386-020-00883-6. Epub 2020 Oct 15.

53. Holze F, Ley L, Müller F, Becker AM, Straumann I, Vizeli P, Kuehne SS, Roder MA, Duthaler U, Kolaczynska KE, Varghese N, Eckert A, Liechti ME. Direct comparison of the acute effects of lysergic acid diethylamide and psilocybin in a double-blind placebo-controlled study in healthy subjects. *Neuropsychopharmacology*. 2022 May;47(6):1180-1187. doi: 10.1038/s41386-022-01297-2.

54. Bershad AK, Schepers ST, Bremmer MP, Lee R, de Wit H. Acute Subjective and Behavioral Effects of Microdoses of Lysergic Acid Diethylamide in Healthy Human Volunteers. *Biol Psychiatry*. 2019 Nov 15;86(10):792-800. doi: 10.1016/j.biopsych.2019.05.019. Epub 2019 Jun 3. PMID: 31331617; PMCID: PMC6814527.

55. Bahji A, Zarate CA, Vazquez GH. Efficacy and safety of racemic ketamine and esketamine for depression: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf*. 2022 Jun;21(6):853-866. doi: 10.1080/14740338.2022.2047928. Epub 2022 Mar 9. PMID: 35231204;

56. Ekstrand J, Fattah C, Persson M, Cheng T, Nordanskog P, Åkeson J, Tingström A, Lindström MB, Nordenskjöld A, Movahed Rad P. Racemic Ketamine as an Alternative to Electroconvulsive Therapy for Unipolar Depression: A Randomized, Open-Label, Non-Inferiority Trial (KetECT). *Int J Neuropsychopharmacol*. 2022 May 27;25(5):339-349. doi: 10.1093/ijnp/pyab088. PMID: 35020871; PMCID: PMC9154276.
57. Hull TD, Malgaroli M, Gazzaley A, Akiki TJ, Madan A, Vando L, Arden K, Swain J, Klotz M, Paleos C. At-home, sublingual ketamine telehealth is a safe and effective treatment for moderate to severe anxiety and depression: Findings from a large, prospective, open-label effectiveness trial. *J Affect Disord*. 2022 Oct 1;314:59-67. doi: 10.1016/j.jad.2022.07.004. Epub 2022 Jul 6. PMID: 35809678.
58. Fedgchin M, Trivedi M, Daly EJ, Melkote R, Lane R, Lim P, Vitagliano D, Blier P, Fava M, Liebowitz M, Ravindran A, Gaillard R, Ameen HVD, Preskorn S, Manji H, Hough D, Drevets WC, Singh JB. 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 Oct 1;22(10):616-630. doi: 10.1093/ijnp/pyz039. PMID: 31290965; PMCID: PMC6822141.
59. Bahorik AL, Sterling SA, Campbell CI, Weisner C, Ramo D, Satre DD. Medical and non-medical marijuana use in depression: Longitudinal associations with suicidal ideation, everyday functioning, and psychiatry service utilization. *J Affect Disord*. 2018; 241:8-14. doi: 10.1016/j.jad.2018.05.065.
60. Black N, Stockings E, Campbell G, Tran LT, Zagic D, Hall WD, Farrell M, Degenhardt L. Cannabinoids for the treatment of mental disorders and symptoms of mental disorders: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry*. 2019 Dec;6(12):995-1010. doi: 10.1016/S2215-0366(19)30401-8. Epub 2019 Oct 28. Erratum in: *Lancet Psychiatry*. 2020 Jan;7(1):e3. PMID: 31672337; PMCID: PMC6949116.
61. Kayser RR, Haney M, Raskin M, Arout C, Simpson HB. Acute effects of cannabinoids on symptoms of obsessive-compulsive disorder: A human laboratory study.

Depress Anxiety. 2020 Aug;37(8):801-811. doi: 10.1002/da.23032. Epub 2020 May 7. PMID: 32383271; PMCID: PMC7423713.

62. Bonn-Miller MO, Sisley S, Riggs P, Yazar-Klosinski B, Wang JB, Loflin MJE, Shechet B, Hennigan C, Matthews R, Emerson A, Doblin R. The short-term impact of 3 smoked cannabis preparations versus placebo on PTSD symptoms: A randomized cross-over clinical trial. *PLoS One*. 2021 Mar 17;16(3):e0246990. doi: 10.1371/journal.pone.0246990. PMID: 33730032; PMCID: PMC7968689.

63. Chesney E, Oliver D, Green A, Sovi S, Wilson J, Englund A, Freeman TP, McGuire P. Adverse effects of cannabidiol: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Neuropsychopharmacology*. 2020 Oct;45(11):1799-1806. doi: 10.1038/s41386-020-0667-2. Epub 2020 Apr 8. PMID: 32268347; PMCID: PMC7608221.

64. Spinella TC, Stewart SH, Naugler J, Yakovenko I, Barrett SP. Evaluating cannabidiol (CBD) expectancy effects on acute stress and anxiety in healthy adults: a randomized crossover study. *Psychopharmacology (Berl)*. 2021 Jul;238(7):1965-1977. doi: 10.1007/s00213-021-05823-w. Epub 2021 Apr 4. PMID: 33813611; PMCID: PMC8233292.

65. Mitchell JM, Bogenschutz M, Lilienstein A, Harrison C, Kleiman S, Parker-Guilbert K, Ot'alora G M, Garas W, Paleos C, Gorman I, Nicholas C, Mithoefer M, Carlin S, Poulter B, Mithoefer A, Quevedo S, Wells G, Klaire SS, van der Kolk B, Tzarfaty K, Amiaz R, Worthy R, Shannon S, Woolley JD, Marta C, Gelfand Y, Hapke E, Amar S, Wallach Y, Brown R, Hamilton S, Wang JB, Coker A, Matthews R, de Boer A, Yazar-Klosinski B, Emerson A, Doblin R. MDMA-assisted therapy for severe PTSD: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Nat Med*. 2021 Jun;27(6):1025-1033. doi: 10.1038/s41591-021-01336-3. Epub 2021 May 10. PMID: 33972795; PMCID: PMC8205851.

66. Nicholas CR, Wang JB, Coker A, Mitchell JM, Klaire SS, Yazar-Klosinski B, Emerson A, Brown RT, Doblin R. The effects of MDMA-assisted therapy on alcohol and substance use in a phase 3 trial for treatment of severe PTSD. *Drug Alcohol Depend*. 2022

Apr 1;233:109356. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2022.109356. Epub 2022 Feb 11. PMID: 35286849; PMCID: PMC9750500.

67. Jerome L, Feduccia AA, Wang JB, Hamilton S, Yazar-Klosinski B, Emerson A, Mithoefer MC, Doblin R. Long-term follow-up outcomes of MDMA-assisted psychotherapy for treatment of PTSD: a longitudinal pooled analysis of six phase 2 trials. *Psychopharmacology (Berl)*. 2020 Aug;237(8):2485-2497. doi: 10.1007/s00213-020-05548-2. Epub 2020 Jun 4. PMID: 32500209; PMCID: PMC7351848.

68. Maples-Keller JL, Norrholm SD, Burton M, Reiff C, Coghlan C, Jovanovic T, Yasinski C, Jarboe K, Rakofsky J, Rauch S, Dunlop BW, Rothbaum BO. A randomized controlled trial of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) and fear extinction retention in healthy adults. *J Psychopharmacol*. 2022 Mar;36(3):368-377. doi: 10.1177/02698811211069124. Epub 2022 Feb 15. PMID: 35166140; PMCID: PMC10191

69. Mithoefer MC, Feduccia AA, Jerome L, Mithoefer A, Wagner M, Walsh Z, et Al. MDMA-assisted psychotherapy for treatment of PTSD: study design and rationale for phase 3 trials based on pooled analysis of six phase 2 randomized controlled trials. *Psychopharmacology (Berl)*. 2019; 236(9): 2735-2745. doi: 10.1007/s00213-019-05249-5.

70. Palhano-Fontes F, Barreto D, Onias H, Andrade KC, Novaes MM, Pessoa JA, Mota-Rolim SA, Osório FL, Sanches R, Dos Santos RG, Tófoli LF, de Oliveira Silveira G, Yonamine M, Riba J, Santos FR, Silva-Junior AA, Alchieri JC, Galvão-Coelho NL, Lobão-Soares B, Hallak JEC, Arcoverde E, Maia-de-Oliveira JP, Araújo DB. Rapid antidepressant effects of the psychedelic ayahuasca in treatment-resistant depression: a randomized placebo-controlled trial. *Psychol Med*. 2019 Mar;49(4):655-663. doi: 10.1017/S0033291718001356. Epub 2018 Jun 15. PMID: 29903051; PMCID: PMC6378413.

71. Uthaug MV, Mason NL, Toennes SW, Reckweg JT, de Sousa FernandesPerna EB, Kuypers KPC, van Oorsouw K, Riba J, Ramaekers JG. A placebo-controlled study of the effects of ayahuasca, set and setting on mental health of participants in ayahuasca group retreats. *Psychopharmacology (Berl)*. 2021 Jul;238(7):1899-1910. doi: 10.1007/s00213-021-05817-8. Epub 2021 Mar 10. PMID: 33694031; PMCID: PMC8233273.

72. Carhart-Harris RL, Bolstridge M, Rucker J, et al. Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study. *Lancet Psychiatry*. 2016;3(7):619-627.

## **CAPITULO VII: ANEXOS**

**Anexo 1. Clasificación de artículos consultados según nivel de evidencia**

<b>Autor<sup>1</sup> /Revista<sup>2</sup>/Año<sup>3</sup></b>	<b>Re<sup>4</sup></b>	<b>Título del artículo</b>	<b>Ti po de estudio</b>	<b>Nivel de evidencia<sup>5</sup></b>	<b>Población</b>	<b>Me todología</b>	<b>Resultado s y conclusiones</b>
Sartori S et al / ELSEVIER / 2019	46	Novel pharmacologi cal targets in drug development for the treatment of anxiety and anxiety- related disorders	R evisión bibliográ fica	5	/	En esta revisión se presenta u na descripció n general de los fármacos que se están estudiando en diferentes	Actualmen te, 12 compuestos han entrado en la Fase 3 de desarrollo clínico, 25 compuestos están en la Fase 2 y ocho compuestos están en la Fase 1 para el tratamiento de diferentes formas de ansiedad y trastornos

						fases de los ensayos clínicos por su potencial en el tratamiento o de los trastornos relacionados con el miedo, la ansiedad y el trauma <sup>46</sup> .	relacionados con traumas <sup>46</sup> .
Preller KHet AI / NIH / 2018	47	Chang es in global and thalamic brain	Es tudio doble ciego,	1	24	Hu manos sanos recibieron	Demuestra que el receptor 5-HT <sub>2A</sub> desempeña un papel

		connectivity in LSD-induced altered states of consciousness are attributable to the 5-HT2A receptor	aleatorizado, contrabalanceado y cruzado			(i) placebo+placebo, (ii) placebo+LSD (100 µg po) o (iii) ketanserina, Cuantificando la conectividad funcional en estado de reposo a través de un método de conectividad cerebral	fundamental en los efectos subjetivos y neuronales inducidos por LSD. Profundizan en la comprensión de los compuestos psicodélicos y ofrecen indicaciones importantes para el desarrollo de nuevas terapias <sup>47</sup> .
--	--	---	--	--	--	---	---

						global basado en datos, comparan do con mapas de expresión de genes corticales <sup>4</sup> 7.	
Kim K et Al, NIH, 2020	40	Struct ure of a Hallucinogen -Activated Gq-Coupled 5- HT <sub>2A</sub> Seroton in Receptor	Es tu di oc or re la ci on al	2	/	Uti lizando técnicas de microscop ía crioelectró nica y cristalogra fía de	Los resultados proporcionan información sobre cómo interactúan los alucinógenos con el receptor.

						rayos X, se investigó la estructura del receptor de serotonina 5-HT <sub>2A</sub> y su interacción con diferentes ligandos, incluyendo o alucinógenos como el LSD.	
--	--	--	--	--	--	--	--

<p>Lowenthal / Molecules/ 2022</p>	<p>39</p>	<p>Psychodelics: Alternative and Potential Therapeutic Options for Treating Mood and Anxiety Disorders</p>	<p>Revisión temática</p>	<p>3</p>	<p>/</p>	<p>Revisión de la literatura con una búsqueda detallada y estructura basadas en la evidencia y sometidos a revisiones de expertos para su aprobación</p>	<p>Los neurofármacos psicodélicos pueden brindar oportunidades terapéuticas para los pacientes que sufren trastornos del estado de ánimo y de ansiedad, además de muchas otras dolencias. Además, se requieren datos más rigurosos basados en evidencia antes de la plena aceptación de los psicodélicos en la medicina</p>
--	-----------	--	------------------------------	----------	----------	--	---

						n.	moderna <sup>39</sup> .
Gukas yan N et Al / SAGE / 2022	48	Efficacy and safety of psilocybin-assisted treatment for major depressive disorder: Prospective 12-months follow-up. J. Psychopharmacol	Ensayo clínico abierto, sin asignación aleatoria	3	24	Se les administró dos sesiones de psilocibina en un entorno clínico controlado. Se realizaron evaluaciones de seguimiento a los 3, 6 y 12 meses	Sugieren que el tratamiento asistido por psilocibina para MDD produce efectos antidepresivos grandes y estables durante al menos 12 meses después del tratamiento <sup>48</sup> .

						después del tratamiento o para evaluar la gravedad de la depresión y los efectos agudos de la psilocibina <sup>48</sup> .	
Cahart -Harris R et Al, Scientific Reports / 2017	9	Psiloc ybin for treatment- resistant depression: fMRI-	E nsayo clínico abierto, no controlad	3	20	Ev aluar la seguridad y eficacia de la psilocibin	Los resultados del estudio mostraron reducciones significativas en los síntomas

		measured brain mechanisms.	o			a en combinaci ón con apoyo psicológic o para el tratamient o de la depresión, donde los pacientes recibieron dos dosis de psilocibin a (10 y 25 mg) por vía oral, con una semana de diferencia	depresivos después del tratamiento con psilocibina <sup>9</sup> .
--	--	----------------------------------	---	--	--	---	--

						entre cada dosis. Se recopilarn datos en diferentes momentos después de la sesión de psilocibina, incluyend o 1-3 semanas, 5 semanas, 3 meses y 6 meses post-tratamient	
--	--	--	--	--	--	---	--

						o <sup>9</sup> .	
Cahart -Harris R et Al, Scientific Reports / 2016	72	Psiloc ybin with psychological support for treatment- resistant depression: an open-label feasibility study	E nsayo de viabilidad abierto	3	12	Pa cientes con depresión mayor moderada a grave, unipolar y resistente al tratamient o recibieron dos dosis orales de psilocibin a en un entorno de apoyo. La	Brinda respaldo preliminar para la seguridad y eficacia de la psilocibina para la depresión resistente al tratamiento <sup>72</sup> .

						medida de resultado primaria para la viabilidad fue la intensidad de los efectos de la psilocibina informada por el paciente, los cuales fueron monitoreados en busca de reacciones	
--	--	--	--	--	--	---	--

						adversas durante las sesiones <sup>72</sup> .	
Goodwin GM et Al, ELSEVIER, 2023	49	Single-dose psilocybin for a treatment-resistant episode of major depression: Impact on patient-reported depression severity, anxiety, function, and quality of life	E nsayo clínico aleatorizado, controlado y doble ciego	1	2233	Se asignaron aleatoriamente a tres grupos: uno recibió psilocibina a una dosis de 25 mg, otro recibió psilocibina a una dosis de	La psilocibina, en dosis de 25 mg y 10 mg, mostró mejoras significativas en la depresión resistente al tratamiento en comparación con el grupo placebo <sup>49</sup> .

						10 mg y el tercer grupo recibió una dosis de 1 mg como placebo <sup>49</sup> .	
Galvão -Coelho NL et Al, Springer, 2021	50	Classi c serotonergic psychedelics for mood and depressive symptoms: a meta-analysis of mood disorder patients and healthy	M etaanálisi s de ensayos clínicos doble ciego	1	257	En pacientes voluntario s sanos como pacientes con trastornos del estado de ánimo. Se administro	Los psicodélicos clásicos, como la psilocibina, el LSD y el DMT en forma de ayahuasca, muestran efectos prometedores en la reducción del estado de ánimo negativo y los

		participants.				psilocibina, LSD y DMT en forma de ayahuasca, utilizando un diseño de estudio cruzado en una sola dosis de psicodélico, excepto en un estudio donde se administró LSD dos	síntomas depresivos a corto y medio plazo. Los efectos secundarios de los psicodélicos clásicos son en su mayoría leves y transitorios, y no se requiere intervención farmacológica <sup>50</sup> .
--	--	---------------	--	--	--	---	---

						veces <sup>50</sup> .	
Goldberg SB et Al, HHS, 2021	51	Post-acute psychological effects of classical serotonergic psychedelics: a systematic review and meta-analysis.	Revisión sistemática y metanálisis	1	/	Se incluyeron un total de 34 estudios. Los estudios fueron publicados entre 2006 y 2020. La mitad de los estudios utilizaron diseños de pre y post de un solo grupo,	que los psicodélicos mostraron mejoras significativas en los síntomas específicos dentro de las muestras psiquiátricas, como la reducción de los síntomas de la depresión. También se observaron mejoras en los dominios de afecto negativo, afecto positivo, resultados

						<p>mientras que el resto fueron ensayos controlados aleatorios dentro del grupo o entre grupos.<sup>51</sup></p>	<p>sociales y resultados existenciales/espirituales. Además, se encontraron mejoras en el comportamiento y la atención plena después del tratamiento con psicodélicos.<sup>51</sup></p>
<p>Holze Fete Al, Springer, 2021</p>	52	<p>Safety pharmacology of acute LSD administration in healthy subjects. Psychopharm</p>	<p>M etanálisis de estudios cruzados, doble ciego, aleatoriza</p>	1	83	<p>Análisis de administraciones de dosis única de LSD. Las administra</p>	<p>El LSD aumentó de forma dependiente de la dosis los efectos subjetivos, fisiológicos y adversos<sup>52</sup>.</p>

		acology	dos, controlad os			ciones de LSD se emparejar on con los grupos de dosis de acuerdo con las concentrac iones plasmática s máximas de LSD medidas para ajustar las incertidum bres en la dosis correcta de LSD en	
--	--	---------	-------------------------	--	--	---	--

						algunos estudios, investigando efectos subjetivos y objetivos <sup>52</sup> .	
Holze Fete Al, Biological Psychiatry, 2021	53	Direct comparison of the acute effects of lysergic acid diethylamide and psilocybin in a double-blind placebo-controlled	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado	1	42	Se investigó los posibles beneficios terapéuticos del LSD asistido en pacientes con trastornos	El estudio encontró que la terapia asistida con LSD tuvo efectos beneficiosos a largo plazo en pacientes con trastornos de ansiedad y ansiedad <sup>53</sup> .

		study in healthy subjects. Neuropsychopharmacology				de ansiedad o ansiedad significativa asociada a una enfermedad somática potencialmente mortal, que consistió en dos períodos idénticos, cada uno de 24 semanas, con un	
--	--	---	--	--	--	---	--

						<p>cruce de tratamiento o entre los períodos. Cada período incluyó dos sesiones de tratamiento o con LSD o placebo y cinco visitas de estudio<sup>53</sup>.</p>	
<p>Bershad AK et Al, HHS, 2021</p>	<p>54</p>	<p>Preliminary Report on the Effects of a Low</p>	<p>E nsayo clínico controlad</p>	<p>1</p>	<p>20</p>	<p>Hombr es y mu jeres, de 18 a 35</p>	<p>El LSD aumentó la conectividad basada en</p>

		Dose of LSD on Resting-State Amygdala Functional Connectivity	o aleatorizado con un diseño doble ciego			años de edad, participaron en dos sesiones de resonancia magnética funcional en las que recibieron placebo o LSD en condiciones de doble ciego <sup>54</sup> .	semillas de la amígdala con la circunvolución angular derecha, la circunvolución frontal media derecha y el cerebelo, y disminuyó la conectividad de la amígdala con la circunvolución poscentral izquierda y derecha y la circunvolución temporal superior <sup>54</sup> .
Bahji A et Al, HHS,	55	Efficacy and safety	R evisión	1	2903	Revisión	tanto la ketamina como la

2023		of racemic ketamine and esketamine for depression: a systematic review and meta-analysis	sistemática y metaanálisis de ensayos controlados aleatorizados			guiada por PRISMA para ensayos controlados aleatorios relevantes de racémica o esketamina para la depresión mayor unipolar o bipolar desde el inicio de la base de datos	esketamina demostraron tasas de respuesta y remisión significativamente mayores en comparación con el placebo, especialmente en casos de depresión resistente al tratamiento <sup>55</sup> .
------	--	--	---	--	--	--	--

						hasta 2021. Realizamo s metanálisi s de efectos aleatorios utilizando razones de tasas agrupadas (RR) y diferencia s de medias estandariz adas de Cohen (d) con sus intervalos	
--	--	--	--	--	--	--	--

						de confianza (IC) del 95 % <sup>55</sup> .	
Ekstra nd et Al, IJNP, 2022	56	Race mic Ketamine as an Alternative to Electroconvul sive Therapy for Unipolar Depression: A Randomized, Open-Label, Non- Inferiority Trial	E nsayo clínico aleatoriza do controlad o	1	186	pac ientes hospitaliza dos con depresión unipolar fueron aleatoriza dos (1:1) para recibir infusiones de ketamina racémica (0,5	Los resultados mostraron que la ECT fue más efectiva que la ketamina en términos de tasas de remisión y reducción de los síntomas depresivos

						mg/kg) tres veces por semana o TEC en un estudio paralelo, abierto y de no inferiorida d.	
Hull et Al, JAD, 2022	57	At- home, sublingual ketamine telehealth is a safe and effective treatment for moderate to	Es tudioretro spectivo	2	1247	Pa cientes ambulatori os recibieron KAT durante cuatro semanas a	Tratamient o con ketamina intravenosa para la depresión resistente al tratamiento tuvo efectos clínicos positivos en la mayoría de los

		severe anxiety and depression: Findings from a large, prospective, open-label effectiveness trial				través de un proveedor de telesalud. Los síntomas se evaluaron mediante el PHQ-9y GAD-7 También se analizaron los datos demográficos, los eventos adversos y la	pacientes. Se observó una reducción significativa en la ideación suicida Además, se encontró que fue seguro.
--	--	--	--	--	--	---	--

						disociación informada por el paciente.	
Fedgchin et Al, IJNP, 2019	58	Efficacy and Safety of Fixed-Dose Esketamine Nasal Spray Combined With a New Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: Results of a	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado	1	346	Adultos con depresión de moderada a grave y sin respuesta a $\geq 2$ antidepresivos. Recibir un tratamiento o en aerosol	Se demostró que el tratamiento con esketamina fue más efectivo que el placebo en la reducción de los síntomas depresivos

		Randomized, Double- Blind, Active- Controlled Study				nasal dos veces por semana (esketami na [56 u 84 mg] o placebo) más un antidepres ivo oral diariament e durante 4 semanas. Observand o el cambio en 28 días según la Montgom ery-	
--	--	--	--	--	--	---	--

						Asberg <sup>58</sup> .	
Bahori k et Al, HHS, 2018	59	Medic al and non- medical marijuana use in depression: Longitudinal associations with suicidal ideation, everyday functioning, and psychiatry service utilization	E nsayo clínico aleatoriza do controlad o	1	307	En pacientes ambulatori os de psiquiatría se recopilaro n medidas de consumo de marihuana , síntomas de depresión/ ansiedad, visitas a psiquiatría y datos	Los participantes que consumían marihuana seguían mostrando peor funcionamiento mental y físico, empeoramiento de síntomas, con diferencias significativas en la gravedad de la depresión y la ideación suicida, y seguían siendo menos propensos a utilizar servicios psiquiátricos <sup>59</sup> .

						funcional s relacionad os con el estado de salud al inicio, a los 3, 6 y 12 meses <sup>59</sup> .	
Black et Al, The Lancet, 2019	60	Canna binoids for the treatment of mental disorders and symptoms of mental disorders: a systematic review and	R evisión sistemátic a y metaanáli sis de estudios clínicos aleatoriza dos	1	3067	Se realizaron búsquedas exhaustiva s en bases de datos electrónic as y se selecciona ron	El uso de cannabinoides medicinales no mostraron beneficios significativos en la reducción de los síntomas depresivos en comparación con

		meta-analysis. Lancet Psychiatry				estudios que evaluaron los efectos de los cannabinoídes medicinales en trastornos mentales como la depresión, la ansiedad y el trastorno de estrés postraumático,	el placebo.
--	--	--	--	--	--	---	-------------

<p>Kayser , HHS, 2021</p>	<p>61</p>	<p>Acute effects of cannabinoids on symptoms of obsessive-compulsive disorder: A human laboratory study. Depress Anxiety</p>	<p>Es tudio de diseño de medidas repetidas, aleatorizado y controlado</p>	<p>2</p>	<p>14</p>	<p>12 pacientes con trastornos psiquiátricos participaron en diferentes sesiones donde se les proporcionaba cigarrillos de cannabis que contenía diferentes concentraciones</p>	<p>Los resultados del estudio mostraron que el estado de ansiedad fue significativamente menor inmediatamente después de la administración de placebo en relación con tanto THC como CBD<sup>61</sup>.</p>
-------------------------------	-----------	--	---	----------	-----------	---	--

						iones de THC y CBD en cada sesión, sin saber que fumaban cada uno <sup>61</sup> .	
Bonn-Miller et Al, PLOS ONE, 2021	62	The short-term impact of 3 smoked cannabis preparations versus placebo on PTSD symptoms: A randomized	E nsayo clínico aleatorizado controlado	1	80	Asignaron aleatoriamente para recibir tres semanas de tratamiento activo o placebo en 2 etapas	Participant es que recibieron THC+CBD informaron una mayor reducción en los síntomas de TEPT en la escala PCL-5 en comparación con los participantes que recibieron

		cross-over clinical trial				diferente, cambiand o el tratamient o al azar después de un período de lavado de 2 semanas para recibir uno de los otros tres tratamient os activos, observand o cambios en la gravedad de los	CBD alto <sup>62</sup> .
--	--	------------------------------	--	--	--	--	--------------------------

						síntomas de TEPT <sup>62</sup> .	
Chesney, Neuropsychopharmacology, 2021	63	Adverse effects of cannabidiol: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials	Revisión sistemática y metaanálisis de ensayos clínicos controlados	1	803	Se investigó los efectos adversos del cannabidiol (CBD) en humanos, describiendo datos sobre la suspensión del medicamento, y eventos	El CBD no mostró un aumento significativo en la probabilidad de eventos adversos en comparación con el placebo. Además, el CBD no tuvo un impacto significativo en la retirada del tratamiento en comparación con el placebo <sup>63</sup>

						adversos relacionados con el CBD en comparación con placebo <sup>63</sup> .	
Spinella et Al, Psychopharmacology, 2021	64	Evaluating cannabidiol (CBD) expectancy effects on acute stress and anxiety in healthy adults: a randomized crossover study.	Ensayo clínico controlado o aleatorizado	1	43	Los participantes asistieron a dos sesiones donde se autoadministraron sublingualmente aceite de	CBD no tuvo un impacto significativo en la respuesta subjetiva al estrés, la ansiedad y el estado de ánimo.

		Psychopharmacology				cáñamo sin CBD. Durante una sesión, se les informó (incorrectamente) que el aceite contenía CBD y en la otra sesión, que el aceite no contenía CBD. Después de la administra	
--	--	--------------------	--	--	--	--	--

						<p>ción, los participantes realizaron la MAST, HRV y se evaluó el estado subjetivo al inicio del estudio, 90 minutos después de la administración de aceite, y después de un</p>	
--	--	--	--	--	--	--	--

						período de recuperación de 10 minutos.	
Mitchell et Al, Nature Medicine, 2021	65	MDMA-assisted therapy for severe PTSD: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study	Ensayo clínico controlado o aleatorizado	1	90	90 participantes, de los cuales 46 fueron asignados a MDMA y 44 a placebo <sup>65</sup> .	Evaluó la eficacia del tratamiento asistido por MDMA en pacientes con trastorno de estrés posttraumático (TEPT) <sup>65</sup> .
Nicholas et Al, HHS, 2022	66	The effects of MDMA-assisted therapy on alcohol and	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y	1	90	Los participantes fueron asignados aleatoriamente	La terapia asistida con MDMA, en comparación con el placebo más terapia, se asoció

		substance use in a phase 3 trial for treatment of severe PTSD. Drug Alcohol Depend.	controlad o			ente a tres sesiones de terapia con MDMA o Placebo. S e incluyeron participant es que cumplían provisiona lmente con los criterios para el TEPT y tenían síntomas de TEPT durante al	con una disminución significativa en el consumo de alcohol <sup>66</sup> .
--	--	---	----------------	--	--	--	--

						menos 6 meses. Se realizaron evaluaciones de trastornos psiquiátricos y trastornos por uso de sustancias en los últimos 12 meses utilizando entrevistas estandarizadas <sup>66</sup> .	
Jerome et Al,	67	Long-term follow-	A nálisis de	5	/	Se utilizó un	Los resultados del

<p>Psychopharmacology, 2020</p>		<p>up outcomes of MDMA-assisted psychotherapy for treatment of PTSD: a longitudinal pooled analysis of six phase 2 trials</p>	<p>datos de ensayos clínicos de fase 2</p>			<p>cuestionario de seguimiento a largo plazo para evaluar los beneficios y daños percibidos por los participantes, así como elementos de recuperación adicionales</p>	<p>estudio mostraron que la terapia asistida por MDMA tuvo efectos beneficiosos a largo plazo en los síntomas de trastorno de estrés postraumático (TEPT)</p>
---------------------------------	--	---	--	--	--	---	---

Maple s-Keller, HHS, 2023	68	A randomized controlled trial of 3,4- methylenedio xymethamph etamine (MDMA) and fear extinction retention in healthy adults	E nsayo clínico aleatoriza do controlad o	1	34	Se realizaron medicione s de respuesta de sobresalto condicion ado al miedo utilizando electromio grafia (EMG) del músculo orbicular del ojo derecho, entre dos grupos,	Los resultados mostraron que no hubo diferencias significativas entre el grupo que recibió MDMA y el grupo que recibió placebo en la adquisición del miedo condicionado ni en la discriminación entre los estímulos <sup>68</sup> .
---------------------------------	----	---	---	---	----	---	--

						uno que consumió placebo y otro MDMA. Además, se utilizaron paradigmas bien validados de condicionamiento del miedo, entrenamiento de extinción y retención de	
--	--	--	--	--	--	--	--

						extinción del sobresalto potenciado por el miedo <sup>68</sup> .	
Mithofer et Al, Psychopharmacology, 2019	69	MDM A-assisted psychotherapy for treatment of PTSD: study design and rationale for phase 3 trials based on pooled analysis of six phase 2	E nsayos clínicos aleatorizados, doble ciego y controlados	1	103	Inc luyó a participantes con TEPT crónico que no habían respondido o adecuadamente a tratamient	Se demostró que el tratamiento con MDMA asistido por psicoterapia tuvo efectos significativos en la reducción de los síntomas de TEPT en los participantes.

		randomized controlled trials				os previos. Se reclutaron a través de anuncios en internet, referencia s de profesiona les de la salud y recomend aciones. Los participant es fueron asignados aleatoriam ente a un grupo de	
--	--	------------------------------------	--	--	--	--	--

						tratamiento activo (MDMA combinado con psicoterapia) o a un grupo de control (placebo combinado con psicoterapia). Se evaluaron los síntomas de TEPT y depresión utilizando escalas	
--	--	--	--	--	--	---	--

						estandarizadas antes y después de las sesiones experimentales. También se recopilaron datos demográficos y características basales de los participantes <sup>69</sup> .	
Palhan	70	Rapid	E	1	19	Lo	resultados

<p>o-Fontes et Al, Psychological Medicine, 2019</p>		<p>antidepressant effects of the psychedelic ayahuasca in treatment-resistant depression: a randomized placebo-controlled trial.</p>	<p>ensayo clínico controlado o aleatorizado con doble ciego</p>			<p>s pacientes recibieron una dosis única de ayahuasca o placebo, evaluando los cambios en la gravedad de la depresión con las escalas MADRS y HAMD al inicio y 1, 2 y 7 días después</p>	<p>del estudio mostraron que los pacientes tratados con ayahuasca experimentaron una reducción significativa en la gravedad de la depresión en comparación con los pacientes tratados con placebo</p>
---	--	--	---	--	--	---	---

						de la dosificaci ón.	
Uthau g, Psychofarmac ology, 2021	71	A placebo- controlled study of the effects of ayahuasca, set and setting on mental health of participants in ayahuasca group retreats	E nsayo clínico controlad o aleatoriza do	1	30	Par ticipantes que fueron reclutados en un retiro de ayahuasca , se les administra ron cápsulas con ayahuasca o placebo, se evaluó los efectos subjetivos	Los resultados del estudio mostraron que tanto la ayahuasca como el placebo tuvieron efectos similares en la reducción de los síntomas de depresión, estrés y ansiedad <sup>71</sup> .

						<p>y psicológicos de la ayahuasca en comparación con el placebo. Se recopilaron datos antes y después de la ceremonia de ayahuasca<sup>71</sup>.</p>	

Tabla

4.

Fuente:

Elaboración

propia

