

Debate

Psicodélicos: ¿disputan el campo terapéutico?

Autores

Mauricio Toledo

Médico psiquiatra, Profesor asociado del Área de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad CLAEH (UCLAEH).

María Penengo

Doctora en Farmacología. Química Farmacéutica. Psicóloga. Profesora asociada del Área de Farmacología, Facultad de Medicina, UCLAEH.

Frank Lozano

Médico psiquiatra. Asistente de Clínica Psiquiátrica, Facultad de Medicina de la Universidad de la República (Udelar).

Ignacio Carrera

Doctor en Química. Profesor adjunto del Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química, Udelar.

Ismael Apud

Doctor en Antropología y Comunicación. Psicólogo. Profesor adjunto, Facultad de Psicología, Udelar.

Juan Scuro

Doctor en Antropología Social. Profesor adjunto del Departamento de Antropología Social, Facultad de Humanidades y Ciencias de la Educación, Udelar.

Marta Vázquez

Doctora en Química. Profesora titular libre del Área Biofarmacia y Terapéutica, Departamento de Ciencias Farmacéuticas, Facultad de Química, Udelar.

Laura Ramos

Médica internista y psiquiatra. Especialista en cuidados paliativos. Ex profesora adjunta del Departamento de Psicología Médica, Facultad de Medicina, Udelar.

Hace un año, reflexionábamos a punto de partida del artículo de I. Apud *et al.*¹ sobre los psicodélicos, en una carta al editor en esta revista denominada: «Psicodélicos: ¿retorno de lo reprimido?»² Estas reflexiones aún continúan vigentes y debemos ampliar esa mirada ante el estado del arte de los psicodélicos en la actualidad. La nueva ola de desarrollo, denominada «renacimiento psicodélico», es un campo de estudio emergente y en construcción; y aún tiene más preguntas que respuestas. Dan Stein, en su libro *Philosophy of psychopharmacology: smart pills, happy pills, and pep pills*,³ aborda algunas preguntas generales y relevantes para el estudio de la psicofarmacología en particular, que pueden ser de ayuda en la sistematización de algunas cuestiones referidas a los psicodélicos. Stein enfatiza tres grandes líneas a considerar: unas de orden conceptual o metafísico sobre categorías relevantes en psicofarmacología, otras de corte explicativo o epistemológico que intentan abordar el conocimiento de cómo funcionan los psicofármacos y otras de índole ética, respecto a cómo y cuándo deberían usarse.

I. Cuestiones de orden conceptual sobre categorías relevantes en psicofarmacología

Los psicodélicos están en el camino de desarrollo como fármacos con potencial uso terapéutico. Las agencias reguladoras *Food and Drug Administration* (FDA) y *European Medicines Agency* (EMA) han autorizado la realización de ensayos clínicos de fase intermedia y avanzada en el desarrollo de medicamentos como los estudios de fase II/III. Es importante

aclarar que los psicodélicos no tienen aprobación formal por parte de las agencias reguladoras para su uso en la práctica clínica diaria.

Desde una mirada categorial, la clasificación de los psicodélicos aún no está estandarizada; el sistema clasificatorio destaca tanto su estructura química como su perfil farmacológico y/o su mecanismo de acción. En ese marco, se pueden distinguir psicodélicos clásicos o típicos como feniletilaminas (mescalina), triptaminas (psilocibina, DMT) y ergolinas (LSD), que tienen en común su mecanismo de acción como agonistas del receptor 5-HT_{2A}. Sin embargo, en los denominados atípicos se destaca la experiencia subjetiva, ya que los mecanismos de acción son diversos; estos son: empatogénos (MDMA), oneirogénicos (ayahuasca, ibogaína) y disociativos (ketamina).⁴

Otro aspecto interesante referente a este grupo de sustancias implica los posibles usos transdiagnósticos, fomentando una perspectiva dimensional en el contexto del Research Domain Criteria (RDoC).^{5, 6} Esta potencial cualidad tal vez pueda ser reconocida como criterio, para ser considerados como medicamentos en psiquiatría; o tal vez nos remita a la cuestión planteada por Nassir Ghaemi, quien sostiene que la mayoría de los fármacos en psiquiatría ejercen un efecto sintomático, pero no son modificadores de la enfermedad.⁷ En ese sentido, los psicodélicos podrían actuar directamente sobre el sustrato neurobiológico de la depresión promoviendo procesos de plasticidad tanto estructural como funcional en la corteza prefrontal. Esto explicaría, al menos en parte, los efectos antidepresivos sostenidos durante meses luego de la administración de una o dos dosis del fármaco.

II. Cuestiones explicativas o epistemológicas que intentan abordar el conocimiento de cómo funcionan los psicofármacos

Una de las primeras conjeturas respecto al funcionamiento de los psicodélicos remite al mecanismo de acción. Los psicodélicos clásicos actúan sobre el sistema serotoninérgico, provocando sus efectos mediante un agonismo parcial sobre el receptor 5-HT_{2A}, ubicado principalmente a nivel cortical.⁸ Sin embargo, los efectos terapéuticos no estarían mediados exclusivamente por la singularidad del mecanismo de acción. Se ha observado que lo que se denomina habitualmente el set y setting son fundamentales,⁹ tomando entonces especial relevancia el proceso psicoterapéutico que precede, coexiste y sucede a la administración del psicodélico. Por otro lado, aún hay incertidumbre acerca de la relación dosis-respuesta para varios de estos compuestos. En particular, para psilocibina, la mayoría de la evidencia disponible proveniente de ensayos clínicos controlados indica que en el trastorno depresivo la respuesta terapéutica es observable en dosis medias o altas.^{10, 11} Hasta el momento, no hay ensayos clínicos que demuestren beneficio con dosis bajas o microdosis. En ese sentido, el potencial efecto beneficioso de la microdosis descrito en reportes de casos podría estar relacionado con el sesgo de expectativas.¹² En cuanto a la evolución del tratamiento con psilocibina a mediano y largo plazo, se ha observado un beneficio sostenido en el tiempo de seguimiento de los ensayos clínicos luego de una a tres administraciones, si bien hay quienes consideran que aún hace falta profundizar en este aspecto.⁸

III. Cuestiones de índole ética, respecto a cómo y cuándo deben usarse los psicofármacos

Esta nueva ola de desarrollo de los psicodélicos, denominada «renacimiento psicodélico», puede ser un eslabón entre las medicinas tradicionales y la medicina moderna. Desde disciplinas como

la historia, la antropología, la arqueología y la etnobotánica existe evidencia y conocimiento sobre el uso de psicodélicos en distintos contextos culturales. Sus usos pueden remontarse a la antigüedad, pero también se observan una gran cantidad de usos contemporáneos en diferentes sistemas médicos tradicionales y/o en contextos religioso/espirituales. Estos usos culturales nos enseñan el valor de los rituales como dispositivos o settings que regulan los efectos de los psicodélicos. Dentro del creciente interés por los psicodélicos en los últimos años, el diálogo entre disciplinas es de fundamental importancia.¹³ A nuestro juicio, el potencial uso terapéutico de los psicodélicos debe ser respetuoso y aprender del conocimiento original para el uso de estas sustancias que nos ayuden a idear un set y setting adecuado en el marco psicoterapéutico donde ocurre la intervención farmacológica. A su vez, se debe contar con estudios preclínicos y clínicos, que permitan generar la evidencia adecuada para insertar estas sustancias dentro de nuestra medicina.²

En mayo de este año se realizó un curso de Educación Médica Continua, organizado por dos de las sociedades uruguayas de psiquiatría (SPU y SPBU). Consideramos relevante esta actividad, ya que permitió colocar este tema sin prejuicios, con la mejor evidencia disponible, evitando expectativas irracionales. En una encuesta realizada entre los participantes del curso, el 80 % consideró que los psicodélicos tienen un potencial rol en la terapéutica. Sin embargo, solo el 5 % consideró sentirse preparado para acompañar una intervención terapéutica con psilocibina. Estos datos destacan la necesidad de trabajar y abordar estos temas en el contexto de la educación médica y formar recursos humanos en este campo. Ahora bien, consideramos que el uso terapéutico de los psicodélicos tiene que estar en el marco de la Ley de Salud Mental 19529, cuyo artículo 6 referente a los derechos de los individuos destaca que «la persona usuaria de los servicios de salud mental tiene derecho a recibir atención sanitaria y social integral y humanizada, basada en fundamentos científicos

ajustados a principios éticos».¹⁴ La potencial prescripción de psicodélicos no debería quedar al libre albedrío. Uruguay tiene las condiciones para abordar esta temática en el marco de la Ley 19529, fomentando la investigación clínica con psicodélicos.

Referencias bibliográficas

1. **Apud I, Carrera I, Scuro J, Montero F.** ¿Es posible desarrollar investigaciones clínicas utilizando sustancias psicodélicas en Uruguay? Pasado y presente de las investigaciones sobre el potencial medicinal de los psicodélicos. *Rev Psiquiatr Urug.* 2021;85(1):63-76. doi: 10.46706/PSI/85.1.4
2. **Toledo M, Penengo M, García JP.** Psicodélicos: ¿retorno de lo reprimido? *Rev Psiquiatr Urug.* 2022;86(1):40-41. doi: 10.46706/PSI/86.1.4
3. **Stein D.** Philosophy of psychopharmacology smart pills, happy pills, and pep pills. New York: Cambridge University Press; 2008, 224 pp.
4. **Carrera I.** Investigaciones contemporáneas sobre sustancias psicodélicas [Internet]. Montevideo: Sociedad de Psiquiatría del Uruguay; 2021 enero. [Consulta: nov. 2023]. Disponible en: www.youtube.com/watch?v=_AWGu6XEcNM
5. **Kelly JR, Gillan CM, Prenderville J, Kelly C, Harkin A, Clarke G, et al.** Psychedelic therapy's transdiagnostic effects: a Research Domain Criteria (RDoC) perspective. *Front Psychiatry.* 2021;12:800072. doi: 10.3389/fpsy.2021.800072
6. **Pouyan N, Halvaei Khankahdani Z, Younesi Sisi F, Lee Y, Rosenblat JD, Teopiz KM, et al.** A Research Domain Criteria (RDoC)-Guided dashboard to review psilocybin target domains: a systematic review. *CNS Drugs.* 2022;36(10):1031-47. doi: 10.1007/s40263-022-00944-y
7. **Ghaemi SN.** Symptomatic versus disease-modifying effects of psychiatric drugs. *Acta Psychiatr Scand.* 2022;146(3):251-57. doi: 10.1111/acps.13459
8. **Nutt D, Spriggs M, Erritzoe D.** Psychedelics therapeutics: what we know, what we think, and what we need to research. *Neuropharmacology.* 2023;223:109257. doi: 10.1016/j.neuropharm.2022.109257
9. **Hartogsohn I.** Constructing drug effects: a history of set and setting. *Drug Science, Policy and Law.* 2017;3:1-17. doi: 10.1177/2050324516683325
10. **Carhart-Harris R, Giribaldi B, Watts R, Baker-Jones M, Murphy-Beiner A, Murphy R, et al.** Trial of psilocybin versus escitalopram for depression. *N Engl J Med.* 2021;384(15):1402-11. doi: 10.1056/NEJMoa2032994
11. **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;387(18):1637-48. doi: 10.1056/NEJMoa2206443
12. **Szigeti B, Nutt D, Carhart-Harris R, Erritzoe D.** The difference between 'placebo group' and 'placebo control': a case study in psychedelic microdosing. *Sci Rep.* 2023;13(1):12107. doi: 10.1038/s41598-023-34938-7
13. **Omágua-Kambéba A, Labate BC, Ribeiro S.** Psychedelic science and Indigenous shamanism: an urgent dialogue. *Nat Mental Health.* 2023;1:815-16. doi: 10.1038/s44220-023-00150-9
14. Ley N.º 19529. Ley de Salud Mental. Montevideo, 2017. Disponible en: www.impo.com.uy/bases/leyes/19529-2017