



Psicodélicos Clásicos en el Tratamiento de la Ansiedad. Una Revisión Sistemática de Ensayos Clínicos Recientes.

Trabajo Final de Grado

Estudiante: Gonzalo Mota Andino. C.I. 4.165.647-4

Tutor: Prof. Adj. Dr. Ismael Apud Peláez.

Docente revisor: Prof. Adj. Dr. Lisandro Vales

Facultad de Psicología
Universidad de la República
Montevideo, septiembre 2024

Tabla de contenidos

Resumen	3
Introducción	5
<i>La ansiedad: sus orígenes, sus trastornos y sus tratamientos</i>	5
<i>Terapia asistida con psicodélicos</i>	8
<i>Psicodélicos en el tratamiento de la ansiedad</i>	12
Método	14
<i>Instrumentos de evaluación</i>	16
Resultados	18
<i>Ensayos en trastornos relacionados a enfermedades potencialmente terminales</i>	20
<i>Ensayos con psilocibina para el tratamiento de la depresión mayor</i>	26
<i>Ayahuasca y ansiedad social</i>	30
<i>Otros estudios con población no clínica</i>	31
Discusión	34
Conclusiones	37
Referencias bibliográficas	39

Resumen

El presente artículo, es una revisión sistemática de ensayos clínicos controlados, que estudian el efecto terapéutico de los psicodélicos clásicos (psilocibina, LSD y DMT) en la ansiedad ya sea de manera primaria o secundaria. Se utilizó el criterio PRISMA, realizando una búsqueda en SCOPUS y PubMed el 11 de enero de 2024, que incluyó únicamente estudios de los últimos 20 años, en inglés, con resultados cuantitativos. Fueron seleccionados finalmente 12 artículos, de los cuales 5 involucraron pacientes con enfermedades potencialmente terminales, 3 con pacientes depresivos, 1 con ansiedad social y 3 con población no clínica. En general, los estudios revisados muestran seguridad de los psicodélicos clásicos aplicados en contextos controlados y con criterios de exclusión adecuados. Los efectos sobre la ansiedad variaron, especialmente en función de las diferentes poblaciones. Se observó particular eficacia en pacientes terminales y potencial terapéutico en personas con trastornos depresivos y personas con trastorno de ansiedad social. En la población no clínica, se observaron beneficios en diferentes aspectos subjetivos, pero en los síntomas de ansiedad no fueron concluyentes los resultados. No se encontraron ensayos clínicos en pacientes con trastorno de ansiedad generalizada.

Palabras clave: ansiedad, tratamiento, revisión sistemática, psicodélicos, psilocibina, LSD, ayahuasca, DMT.

Title: Classic Psychedelics in the Treatment of Anxiety: A Systematic Review of Recent Clinical Trials.

Abstract

This article is a systematic review of controlled clinical trials that examine the therapeutic effects of classic psychedelics (psilocybin, LSD, and DMT) on anxiety, whether primary or secondary. The PRISMA criteria were applied, conducting a search in SCOPUS and PubMed on January 11, 2024, which included only studies from the last 20 years, in English, with quantitative results. A total of 12 articles were ultimately selected, of which 5 involved patients with potentially terminal illnesses, 3 with depressive disorders, 1 with social anxiety, and 3 with non-clinical populations. In general, the reviewed studies indicate that classic psychedelics are safe when applied in controlled settings with appropriate exclusion

criteria. The effects on anxiety varied, especially depending on the different populations. Notable efficacy was observed in terminal patients, with therapeutic potential identified for individuals with depressive disorders and social anxiety disorder. In the non-clinical population, benefits were observed in various subjective aspects, though results for anxiety symptoms were inconclusive. No clinical trials were found involving patients with generalized anxiety disorder.

Keywords: anxiety, treatment, systematic review, psychedelics, psilocybin, LSD, DMT, ayahuasca.

Introducción

En los últimos años, ha renacido el interés por los psicodélicos en investigaciones de salud mental. Esta modalidad de tratamiento, se plantea como una alternativa para atender problemas como la depresión, la ansiedad y otros padecimientos que afectan el bienestar de gran parte de la población. En este contexto, este trabajo final de grado presenta una revisión sistemática sobre psicodélicos clásicos, con un enfoque específico en sus efectos potenciales para el tratamiento de la ansiedad. Se propone estudiar su impacto a corto, mediano y a largo plazo, en diferentes poblaciones y en función de la sustancia específica utilizada.

La revisión se enfoca en los psicodélicos clásicos más relevantes para la investigación actual: psilocibina, dietilamida del ácido lisérgico (LSD) y dimetiltriptamina (DMT). El estudio analiza ensayos clínicos recientes sobre sus efectos en la ansiedad, involucrando diversas poblaciones. Se evaluarán diversos aspectos, cómo los métodos utilizados, las características de las muestras estudiadas, dosificación, resultados encontrados y los seguimientos realizados. Finalmente, En función de los estudios seleccionados, se propone entender mejor los efectos potenciales de estas sustancias en la ansiedad y conocer otras posibles aplicaciones terapéuticas.

Para iniciar esta revisión, es importante comprender en mayor profundidad, que es la ansiedad, su relevancia en la sociedad, sus diversas manifestaciones clínicas y los tratamientos actuales que se utilizan para atender estos trastornos. Esto nos permitirá entender la necesidad de presentar nuevas alternativas como es el tratamiento asistido por psicodélicos.

La ansiedad: sus orígenes, sus trastornos y sus tratamientos

La ansiedad es una respuesta fisiológica natural y adaptativa que ha evolucionado para ayudarnos a sobrevivir ante situaciones de peligro. Ante una amenaza, el organismo se activa rápidamente a través de varios sistemas biológicos, preparándonos para una reacción de lucha o huida (Godoy et al., 2018). Este mecanismo ha perdurado a lo largo de la evolución, pero, aunque nuestro entorno ha cambiado considerablemente, las respuestas automáticas de ansiedad ante el estrés siguen siendo las mismas. Las amenazas actuales son diferentes de las que enfrentaban nuestros antepasados, sin embargo nuestro cuerpo y mente desencadenan reacciones similares ante estímulos percibidos como peligrosos (Becerra et al. 2007). En la sociedad actual existen múltiples causas que influyen en el aumento no adaptativo de

la ansiedad en la población. Factores como las nuevas demandas laborales y educativas, las redes sociales, el exceso de exposición a información negativas o modificaciones en la estructura familiar (Buitrago Ramirez, et al., 2022); puede afectar esta respuesta adaptativa acentuando los trastornos de ansiedad (Expósito-Duque et al., 2024).

Según la Organización Mundial de la Salud (2023), el trastorno de ansiedad suele comenzar a presentar sus síntomas en la infancia o adolescencia y pueden perdurar a lo largo de la vida adulta. Se manifiesta con síntomas de preocupación excesiva y miedo en diversas situaciones de la vida del individuo donde surgen una serie de síntomas físicos, cognitivos y conductuales que son difíciles de controlar, generando una gran angustia en quien la padece (Bados, 2009). Esta reacción puede ser innata o también aprendida, y puede ser desencadenada e intensificada por diferentes tipos de estímulos y situaciones. El DSM-5 (American Psychiatric Association, 2014), clasifica los trastornos de ansiedad en las siguientes categorías: trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de pánico, fobia específica, fobia social (trastorno de ansiedad social), trastorno de ansiedad por separación, agorafobia, mutismo selectivo, trastorno de ansiedad inducido por sustancias o medicamentos, trastorno de ansiedad debido a otra afección médica y trastorno de ansiedad no especificado.

Cuando el trastorno de ansiedad no se limita a situaciones específicas o a eventos puntuales, sino que se da en diferentes contextos de la vida del sujeto y de manera recurrente hablamos de trastorno de ansiedad generalizada (TAG). El TAG se diagnostica cuando la ansiedad, el miedo y la preocupación excesiva persiste de manera reiterada, en al menos la mitad de los días durante más de seis meses. Esta reacción sería desproporcionada en relación con la situación por la cual se siente amenazado (Bados, 2009).

Una característica que predomina en las personas con TAG son las reiteradas e intensas preocupaciones por eventos que son poco probable que sucedan o en caso de suceder, son considerablemente menos graves de lo que el sujeto llega a imaginarse. Estas preocupaciones están asociadas a una hiperactivación del sistema nervioso autónomo. Esto suele generar consecuencias a nivel de todo el organismo, desde síntomas inmediatos como taquicardias, sudoración, agitación, aumento de la presión arterial, insomnio, náuseas, tensión muscular, entre otros, y a largo plazo trae altas probabilidades de contraer consecuencias físicas de mayor gravedad. El TAG, también se asocia con problemas en funciones neuropsicológicas, como dificultad para concentrarse, tomar decisiones y en el relacionamiento interpersonal, lo que afecta las distintas áreas de la vida del sujeto, como la familiar, laboral, académica y socioafectiva, generando una pérdida del bienestar y calidad de vida.

(Bados, 2009). Por tal motivo, un tratamiento adecuado que reduzca significativamente los síntomas de ansiedad puede tener un efecto considerablemente positivo en la salud global de las personas.

La OMS informó que el trastorno de ansiedad es el trastorno mental más común a nivel mundial, con 301 millones de afectados en el año 2019 (OMS, 2019). Este trastorno tiene una alta tasa de comorbilidad con el trastorno depresivo y en muchos casos suele precederla (Belzer, 2004). El acceso a un tratamiento adecuado llega apenas a una parte de toda la población que lo demanda, un 27,6% según la OMS (2023). A su vez, en los casos que acceden es un gran desafío alcanzar una eficacia deseada, a su vez la falta de consenso respecto a los tratamientos más adecuados dentro de los trabajadores de salud mental, puede limitar la tasa de éxito de las intervenciones.

Los tratamientos que existen para este padecimiento los podemos clasificar como farmacológicos y no farmacológicos. Entre los tratamientos no farmacológicos más utilizados y con evidencia para tratar los trastornos de ansiedad se encuentran la Terapia Cognitivo Comportamental (TCC) y las terapias psicodinámicas. Sin embargo el nivel eficacia que han revelado ha sido moderada. Una revisión sistemática realizada por Van Dis et al. (2020), sobre la efectividad de la TCC en los trastornos de ansiedad a largo plazo mostró una efectividad baja para el TAG y para la ansiedad social y no se obtuvieron datos a largo plazo en otros trastornos (Van Dis et al. 2020). Estudios recientes, que incluyen metanálisis también muestran que las terapias psicodinámicas cuentan con eficacia para tratar la ansiedad, similar a tratamientos activos como la TCC y superior a la de los grupos control (de Celis Sierra & Méndez Ruiz, 2020).

Otros modelos terapéuticos que han mostrado eficacia son el mindfulness y la terapia de aceptación y compromiso (TAC). Una revisión sistemática llevada a cabo por Gahari et al. (2020), reveló que en cinco de seis estudios clínicos, el tratamiento con mindfulness en personas con TAG mostraron mejoras estadísticamente significativas en comparación con los controles. Por otra parte, otra revisión realizada por Haller et al. (2021) demostró que la eficacia de tratamiento entre el mindfulness, la TAC y la TCC en personas con TAG presentaron efectos terapéuticos con similar eficacia y superiores que el tratamiento habitual, pero no se logró demostrar si la TAC y el mindfulness producen mejoras a largo plazo superiores al placebo. Estos estudios indican que la evidencia sobre la efectividad que tienen las psicoterapias comúnmente utilizadas para el TAG aún es limitada.

Los tratamientos farmacológicos de primera línea para los trastornos de ansiedad incluyen antidepresivos, principalmente inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y las

benzodiazepinas. Los antidepresivos son los tratamientos farmacológicos más recomendados para el tratamiento a largo plazo (Fernández, 2024). Sin embargo, es importante tener en cuenta que presentan una serie de efectos secundarios, como la disfunción sexual, la agitación, el aumento de peso e insomnio. Si estos efectos secundarios no se consideran, pueden agravar el padecimiento del paciente. Por otro lado, las benzodiazepinas no se recomiendan para uso prolongado debido a los riesgos de dependencia y tolerancia, además de otros efectos adversos como la sedación y alteraciones cognitivas (Bados, 2009). La combinación entre tratamientos farmacológicos y no farmacológicos se considera el tratamiento más eficaz (Fernández, 2024).

Frente a los efectos secundarios de los tratamientos farmacológicos y la eficacia limitada de las intervenciones no farmacológicas, muchas personas no logran obtener los resultados esperados en su tratamiento. Esto resalta la importancia de seguir investigando nuevas alternativas terapéuticas para esta condición.

Una modalidad terapéutica, que es la que se propone investigar en esta revisión y ha mostrado resultados prometedores es la terapia asistida por psicodélicos. Esta modalidad se basa en un proceso de tratamiento psicoterapéutico que incluye sesiones en las que se utilizan sustancias psicodélicas, llevándose a cabo en un entorno cómodo para el paciente y acompañado por una o varias personas capacitadas. La terapia asistida por psicodélicos presenta varias ventajas. Por un lado se requieren pocas sesiones de tratamiento que serían suficientes para conseguir beneficios prolongados en el tiempo. Esto podría reducir la cantidad de efectos secundarios en comparación con los tratamientos farmacológicos tradicionales y disminuir la necesidad de asistencia continua, esto también puede permitir a los profesionales de la salud mental mayor disponibilidad a la población afectada. Además, esta modalidad ofrece una alternativa para quienes no han obtenido resultados satisfactorios con los tratamientos convencionales.

Terapia asistida con psicodélicos

Los psicodélicos son sustancias psicoactivas que al consumirlas tienen una acción directa en el sistema nervioso y son capaces de provocar estados alterados de conciencia. Estas sustancias se han utilizado con fines espirituales y terapéuticos a lo largo de la historia y, en el siglo XIX, se usaron por primera vez para ser estudiados por la ciencia con el fin de comprender mejor los trastornos mentales (Apud, 2016).

En las décadas de 1950 y 1960, volvieron a ser relevantes en investigaciones psicoterapéuticas, para el tratamiento de distintas aflicciones mentales (Pollan, 2018). Existen varias clases de psicodélicos, y distintas clasificaciones posibles de los mismos. Una de ellas es la de Apud et al. (2021), donde se clasifican en tres grupos: psicodélicos clásicos, empatógenos y oneirogénicos.

Los psicodélicos clásicos afectan el sistema serotoninérgico y generan efectos perceptivos en las distintas modalidades sensoriales (Apud et al., 2021). Dentro de los psicodélicos clásicos se incluyen varias sustancias. Tenemos por ejemplo la psilocibina, que es una triptamina que se encuentra en determinados tipos de hongos *Psilocybe spp.* Otro psicodélico clásico es la *N,N*-DMT, triptamina que se halla en variadas especies vegetales. La mescalina, es una feniletilamina que se encuentra en dos tipos de cactus: *Lophophora williamsii*, conocido como peyote, y *Echinopsis spp.*, conocido como San Pedro. Finalmente el LSD, es una ergolina descubierta por Albert Hofmann a partir de un hongo llamado *Claviceps purpurea* (Lozano et al. 2023).

Los empatógenos son sustancias que potencian las emociones, los sentimientos de empatía, el deseo de socializar y tener contacto físico con otros seres vivos. Un ejemplo destacado es el MDMA, una sustancia sintética que no tiene los efectos alucinógenos de los psicodélicos clásicos (Apud et al., 2021). Los oneirogénicos generan estados de ensueño, visualizando imágenes típicas de los sueños. Estas sustancias también se utilizan en diversas culturas con fines espirituales y terapéuticos. Entre ellos se encuentran la ibogaína, extraída de la raíz de *Tabernanthe iboga*, y la ayahuasca, brebaje amazónico compuesto de la *N,N* DMT (extraída del arbusto *Psychotria viridis*) y varias beta carbolinas (extraídas de la liana *Banisteriopsis caapi*).

Los psicodélicos han sido utilizados con fines terapéuticos desde tiempos milenarios, aunque no se sabe con certeza desde cuándo. Incluso, existen hipótesis que sugieren que han acompañado a la evolución de la especie humana (McKenna, 1999). Con rigurosidad científica los psicodélicos fueron utilizados inicialmente en el Siglo XIX para crear el modelo psicotomimético, que proponía que estas sustancias podían generar estados similares a la psicosis pero de manera transitoria, y de esta forma podría ser útil para estudiar su naturaleza subjetiva. Aunque para las primeras investigaciones bajo este modelo se utilizó el hachís, el cual no es considerado un psicodélico, posteriormente se utilizó la mescalina (Apud et al. 2021).

A mediados del siglo XX, y tras el descubrimiento del LSD por Albert Hofmann en 1938, los psicodélicos comenzaron a estudiarse para el tratamiento de diversas afecciones mentales. Hofmann descubrió los efectos psicoactivos del LSD al consumir una dosis accidentalmente. Tras sentir sus efectos

y continuar exponiéndose a los mismos de manera deliberada, lo llevó a considerar su potencial terapéutico para la salud mental (Pollan, 2018).

Además del LSD, otros psicodélicos, como la psilocibina, fueron estudiados en esa época. La psilocibina ha sido utilizada por culturas durante miles de años para fines espirituales y religiosos, aunque fue censurada por la Iglesia Católica luego de la conquista española (Pollan, 2019). Tras las investigaciones iniciales con LSD, la psilocibina fue incluida en estudios para el tratamiento de trastornos mentales, ganando interés en las décadas de 1950 y 1960 (Pollan, 2018). En Uruguay, se realizaron investigaciones psicodélicas en la década de 1950. Se realizaron estudios clínicos con LSD en pacientes neuróticos y se emplearon técnicas de "psicólisis dirigida" para facilitar el trabajo psicoterapéutico, obteniendo resultados acordes con los estudios internacionales (Apud et al., 2021).

El conocimiento sobre los efectos de estas sustancias se difundió rápidamente entre los jóvenes estadounidenses y de otras partes del mundo en la década de 1960, escapando de los laboratorios. En los años 1960 la sociedad occidental estaba atravesando un particular contexto sociocultural, en un período de conflictos bélicos, de posguerra, guerra fría y guerra de Vietnam, deviniendo en un desencanto general de la ciencia y de la modernidad. Esta sociedad estaba marcada a su vez por complejos problemas sociales con marcadas desigualdades socioeconómicas, formas individualistas de existir en el mundo y crisis ambientales (Apud, 2016).

La crisis sociocultural vivida la década de 1960 desencadena movimientos contraculturales como el movimiento hippie, movimiento pacifista, ecologismo y de derechos civiles. Estos movimientos antisistema coinciden con la fuga del LSD y otros psicodélicos de los laboratorios. Estas sustancias fueron utilizadas dentro de los movimientos, atraído por las experiencias trascendentales capaces de generar, sumado a sentimientos de libertad, su forma diferente de hacer percibir la realidad y también por uso recreacional. La masificación del movimiento y el uso de psicodélicos impulsaron una cultura alterna de rechazo al materialismo y al mecanismo científico, donde predominó la espiritualidad. En este contexto surgieron formaciones educativas alternativas, incluso dentro de la psicología emergieron la escuela gestáltica, la psicología transpersonal, la psicología humanista y la escuela bioenergética. Por otra parte se fueron retroalimentando los movimientos de reivindicación por la paz mundial, el cuidado del medio ambiente y de los derechos humanos (Apud, 2016).

Sin embargo, los movimientos sociales desafiantes, que se oponían a los intereses gubernamentales, provocaron una reacción negativa. Los gobiernos a través de propagandas negativas, que enfatizaban en "malos viajes" y brotes psicóticos supuestamente vinculados al uso de psicodélicos,

sumado a la censura y persecución de estas sustancias, fue generando miedo y rechazo hacia ellas. Esto facilitó la implementación de prohibiciones y acciones represivas (Pollan 2018). Como consecuencia, la investigación psicodélica se detuvo casi por completo. Las pocas investigaciones que continuaron se realizaron de manera clandestina, marcando una pausa en los estudios científicos y dejando sin explorar su potencial terapéutico.

Sin embargo, en las décadas de 1990 y 2000, científicos y psicoterapeutas comenzaron a reconsiderar seriamente el potencial de los psicodélicos en el campo de la salud mental. Estos profesionales sostenían que estas sustancias podían ofrecer mucho en el tratamiento de diversas afecciones psicológicas, lo que llevó a un gradual resurgimiento de las investigaciones psicodélicas (Pollan, 2018).

Inicialmente, este renacimiento comenzó de manera paulatina con estudios esporádicos, pero ha ido ganando impulso con el tiempo. En la actualidad, existe una diversidad de estudios que investigan tratamientos con psicodélicos para diferentes afecciones de salud mental, y se espera que estas investigaciones continúen aumentando a medida que las restricciones gubernamentales se flexibilicen.

Las investigaciones psicodélicas en la nueva era han avanzado significativamente, consolidando muchas de las que fueron realizadas durante la primera ola. Por ejemplo, la investigación con psilocibina para el tratamiento del Trastorno Depresivo Mayor (TDM) ha progresado hasta la fase dos y tres de los ensayos clínicos. La *Food and Drug Administration* (FDA) de los Estados Unidos ha designado esta terapia como "terapia revolucionaria" (Apud et al., 2021), lo que indica que podría ser tan eficaz como los tratamientos actuales.

En diferentes países del mundo, se están llevando a cabo estudios innovadores con diversas sustancias psicodélicas para abordar diferentes afecciones de salud mental. Estas investigaciones no solo se centran en evaluar la eficacia de las sustancias tradicionales, como la psilocibina, el LSD y el MDMA, sino que también están explorando compuestos menos estudiados como la mescalina y la ibogaína. Los estudios están diseñados para investigar una amplia gama de trastornos, incluyendo la depresión, la ansiedad, la angustia existencial en cuidados paliativos, el trastorno obsesivo compulsivo (TOC), las cefaleas en racimos, las adicciones y los trastornos alimentarios, entre otros (Psychedelic Support, 2024).

La era del renacimiento psicodélico se encuentra con nuevos parámetros en la investigación clínica, donde los estándares exigidos para la medicina basada en la evidencia, a través del uso de ensayos clínicos que cumplan con las distintas fases clínicas de evaluación de seguridad y eficacia. Las

investigaciones clínicas de la terapia asistida con psicodélicos utilizan actualmente una aleatorización de los sujetos con los que se trabajará, dentro de la población que se busca investigar. También se utiliza un grupo control, además del grupo de estudio, en un diseño cegado donde los participantes desconocen si están recibiendo el tratamiento. A estos parámetros en la investigación científica se les denomina ensayos clínicos aleatorios controlados. Esto no era común en la primera ola de investigación psicodélica, donde la medicina basada en la evidencia aún no se encontraba estandarizada (Apud, 2021).

Este enfoque genera un desafío a la hora de cegar a los sujetos en estudio, debido a que las sustancias psicodélicas actúan directamente en la conciencia, siendo muy difícil de camuflar o de imitar de otra manera. Sin embargo, para contrarrestar esto, los investigadores han desarrollado estrategias como la implementación de placebos activos en los grupos de control, que son sustancias que, si bien no tienen efectos psicodélicos, tienen efectos físicos similares. Otra estrategia es comparar los efectos de diferentes dosis de una misma sustancia comparada con el tratamiento comúnmente utilizado más efectivo hasta el momento.

Atendiendo a la existencia de estos nuevos parámetros en la investigación clínica, en la presente revisión sistemática nos basaremos en ensayos clínicos aleatorios controlados que se hayan llevado a cabo en los últimos 20 años, es decir, que se encuentren dentro de la segunda ola de investigación psicodélica. Al centrarnos en estos estudios, esperamos proporcionar una visión actualizada y detallada sobre la seguridad y la eficacia de las terapias psicodélicas en contextos clínicos contemporáneos enfocándonos en sus efectos sobre la ansiedad.

Psicodélicos en el tratamiento de la ansiedad

Al finalizar el apartado “La ansiedad: sus orígenes, sus trastornos y sus tratamientos” se plantea la terapia asistida por psicodélicos como una nueva opción de tratamiento. A partir de esto surgen las preguntas de esta investigación ¿Qué se conoce de la terapia asistida por psicodélicos en la salud mental? ¿Qué evidencias hay de esta modalidad terapéutica en el tratamiento de la ansiedad?

Al realizar una indagación de revisiones sistemáticas de la psicoterapia asistida por psicodélicos, se observa que existen diversas revisiones enfocadas en poblaciones como ansiedad y depresión en pacientes terminales (Apud, Montero, & Craig, 2023), trastornos depresivos (Dawood Hristova, JJ, & Pérez-Jover, V., 2023), trastornos por consumo de sustancias (Sicignano et al., 2024) y trastornos alimentarios y dismórficos (Ledwos et al., 2023), entre otros. Sin embargo son pocas las revisiones que

se enfocan en la ansiedad en diferentes contextos. Una de estas revisiones es la de Weston et al. (2020), que examinó estudios anteriores a 2000 y encontró que la mayoría no cumplía con los estándares actuales de evidencia clínica. Sin embargo, tomando en cuenta los estudios relevados, el autor concluye que existe un potencial terapéutico en el uso de psicoterapia asistida con psicodélico en personas con TAG.

Otra revisión encontrada fue la que llevó a cabo Feulner et al. (2023) la cual analizó ensayos clínicos sobre el tratamiento con varios psicodélicos en pacientes con algún tipo de trastorno de ansiedad. Esta revisión encontró efectos positivos utilizando ketamina, LSD, MDMA y psilocibina, y destacó la falta de estudios sobre mescalina e ibogaína. Todos los estudios revisados mostraron seguridad del tratamiento, con efectos adversos comunes y transitorios. Sin embargo, a diferencia de la presente revisión sistemática, el estudio de Feulner et al. (2023), sólo incluyó estudios que trabajaron con pacientes con trastornos de ansiedad diagnosticados bajo los criterios del DSM-IV-TR, DSM-5 o DSM-5-TR, seleccionando un total de nueve estudios. Además, incluyó ensayos clínicos que no necesariamente contaran con grupo control. Tampoco evaluó los efectos de la terapia con psicodélicos en los niveles de ansiedad en diferentes poblaciones, ya sea en sujetos con algún trastorno psiquiátrico o población no clínica.

Por lo tanto, esta revisión tiene como objetivo continuar investigando la evidencia actual sobre los potenciales efectos terapéuticos del tratamiento con psicodélicos clásicos en la ansiedad en diferentes poblaciones. Se propone realizar un análisis de todos los estudios que cumplan con el “estándar dorado” de la investigación científica: ensayos clínicos aleatorizados y controlados. Este enfoque permite evaluar con la mayor solidez posible los efectos terapéuticos de los psicodélicos clásicos en el tratamiento de la ansiedad, ya sea como medida de resultado primario o secundario. Estos psicodélicos incluyen la psilocibina, el LSD y el DMT (incluyendo la ayahuasca como brebaje que contiene a este último). El objetivo es proporcionar una visión detallada de cómo estas sustancias pueden influir en la ansiedad en entornos terapéuticos, basándonos en la evidencia reciente. Con esto se propone sintetizar el conocimiento actual e identificar áreas potenciales de investigación para aplicaciones clínicas con la utilización de estas sustancias.

Método

Esta revisión sistemática incluyó ensayos clínicos dobles ciegos y controlados que evaluaron los efectos terapéuticos de los psicodélicos clásicos (psilocibina, DMT/ayahuasca y LSD) sobre la ansiedad. Se eligieron estos psicodélicos clásicos debido a que han sido los más utilizados en los ensayos clínicos recientes. Se excluyeron los estudios que emplearon microdosis administradas de forma continua, y solo se incluyeron ensayos con dosis moderadas o altas, los cuales suelen realizar un número reducido de sesiones de dosificación. Además, la revisión se centró en estudios publicados desde hace 20 años en adelante, correspondiente a la era del “renacimiento psicodélico”, debido a las actualizaciones en los parámetros y metodologías de los estudios clínicos contemporáneos. Esta revisión sistemática siguió el modelo PRISMA (Liberati et al., 2009) como guía metodológica.

Para la recopilación de artículos, se llevó a cabo una búsqueda electrónica en las bases de datos PubMed y SCOPUS utilizando el siguiente código de búsqueda:

(anxiety) AND (lsd OR lysergic OR psilocybin* OR psilocin* OR ayahuasca OR dimethyltryptamine OR dmt)

Este código de búsqueda se ajustó según las especificidades de cada base de datos utilizada y se limitó a la búsqueda en títulos, resúmenes y palabras claves. Aunque se consideraron estudios realizados en los últimos 20 años, no se propuso una fecha más temprana como límite dentro de la búsqueda para evitar la exclusión de estudios con errores en las de fechas de publicación en las páginas de búsqueda.

La descarga se realizó el 11 de enero del 2024 resultando un total de 1645 artículos, de los cuales 472 fueron extraídos de PubMed y 1173 de SCOPUS. Tras la remoción de duplicados quedaron 1198 artículos. Luego se procedió a la fase de cribado (*screening*) mediante la lectura de títulos y resúmenes, lo que llevó a la exclusión de 1178 artículos, dejando 20 para una lectura completa.

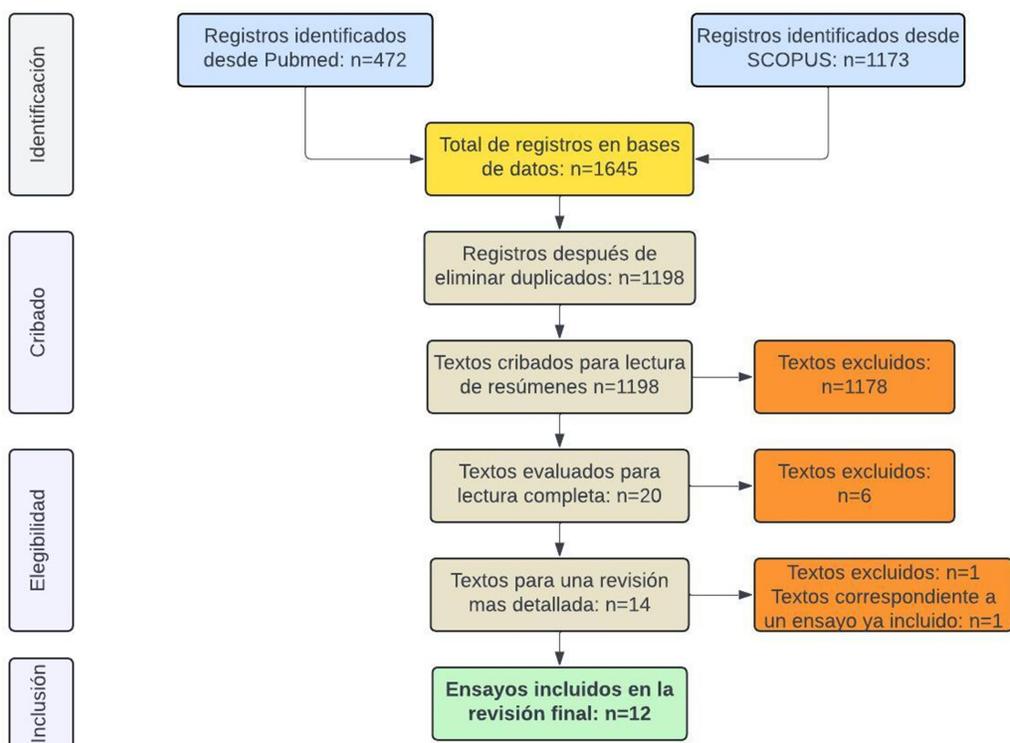
Tras consultar con el tutor de la revisión, se excluyeron seis artículos, dos que corresponden al mismo estudio y que a su vez no cuenta con grupo de control (Agrawal et al., 2023), uno por ser solo la presentación de un protocolo (Biscoe et al., 2023), y tres por ser estudios realizados hace más de 20 años (Grof, Goodman, Richards & Kurland, 1973; McGlothlin et al., 1967; y Ling & Buckman, 1963). Así quedaron 14 artículos para una revisión más detallada.

En una reunión posterior con el tutor, se acordó la exclusión de otro artículo (Rossi et al, 2023), debido a la ausencia de un grupo control para comparar los efectos del ayahuasca (sólo se controlaban

los efectos del cannabidol). Esto dejó un total de 13 artículos para la revisión. Además, uno de estos artículos (Agin-Liebes et al., 2020) es el seguimiento a largo plazo de un estudio principal (Ross et al., 2016) que también está incluido en los artículos seleccionados, resultando en un total de 12 ensayos clínicos considerados en esta revisión.

Por otra parte se verificó que uno de los estudios (Zeifman et al. 2023) si bien, en primera instancia no cumple con los criterios de inclusión, se trata de un reanálisis del estudio principal Carhart-Harris et al (2021), que si cumple con estos criterios por lo que se sustituyó en la lista.

Figura1. Diagrama de flujo de la revisión sistemática.



Instrumentos de evaluación

En los estudios incluidos, se utilizaron diferentes instrumentos para evaluar el impacto de los psicodélicos en las diferentes medidas psicológicas. Para la ansiedad uno de los más utilizados fue el Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo (STAI), que distingue entre dos tipos de ansiedades: ansiedad de estado y ansiedad de rasgo. Este inventario evalúa ambas categorías utilizando 20 items en cada una. Spielber nombra ansiedad de estado a la que se presenta como respuestas automáticas de la persona ante situaciones específicas, mientras que la ansiedad de rasgo se refiere a la tendencia general a experimentar ansiedad, como una característica relativamente estable de la personalidad. (Spielber, 1983).

En los distintos estudios, además del STAI, también se utilizaron otros instrumentos para evaluar la ansiedad, como el HADS-A, que se utiliza para evaluar la ansiedad en contextos hospitalarios; el GAD-7, que evalúa la ansiedad generalizada; el HAM-A, que mide la severidad de los síntomas de ansiedad; el BAI, que también evalúa su severidad, aunque se centra en los síntomas físicos; y el DASS, que incluye componentes de ansiedad, estrés y depresión. También se emplearon gran variedad de instrumentos para evaluar diversos aspectos psicológicos (Zigmond & Snaith, 1983; Hamilton, 1959; Spitzer et al., 2006; Beck et al., 1988; Lovibond & Lovibond, 1995).

A continuación, en la Tabla 1, se presentan los instrumentos utilizados que se toman en esta revisión, junto con las siglas utilizadas para identificarlos.

Tabla 1

Instrumentos de evaluación utilizados y sus abreviaturas

5D ASC	<i>5 Dimensiones de Estados Alterados de Conciencia</i>
BDI	<i>Inventario de Depresión de Beck</i>
BSI	<i>Inventario Breve de Síntomas</i>
CEQ	<i>Cuestionario de Experiencia Desafiante</i>
DASS	<i>Depression Anxiety Stress Scales</i>
DTS.	<i>Escala de Trascendencia de la Muerte</i>
EDI	<i>Inventario de disolución del ego</i>
EORTC QLQ30	<i>Cuestionario europeo de calidad de vida en pacientes con cancer</i>
EQ5D3L	<i>Euro QoL-5 Dimensions 3 Level</i>
EQ VAS	<i>Visual Analog Scale of the EuroQoL Group</i>
EM	<i>Escala de Misticismo</i>
GAD7	<i>Escala de Trastorno de Ansiedad Generalizada</i>
HADS	<i>Escala hospitalaria de ansiedad y depresión</i>
HAD A	<i>Subescala autoevaluadas de ansiedad</i>
HAD D	<i>Subescala autoevaluadas de depresión</i>
HAD T	<i>HAD total</i>
HAM-A	<i>Escala de ansiedad de Hamilton</i>
HAM-D-17	<i>Escala de depresión de Hamilton</i>
GRID-HAM- D17	<i>Escala de depresión de Hamilton</i>
BAI	<i>Inventario de Ansiedad de Beck</i>
LOT-R	<i>Escala de Optimismo-Pesimismo de Life Orientation Test-Revised</i>
LPR-R	<i>Escala de Resiliencia del Locus de Control Revisada</i>
MADRS	<i>Escala de Depresión de Montgomery y Åsberg</i>
MET	<i>Test de Empatía Multifacética</i>
MQOL	<i>Cuestionario de Calidad de Vida en el Cáncer</i>
PANAS	<i>Programa de Afectos Positivos y Negativos</i>
POMS	<i>Perfil de Estados de Ánimo</i>
QIDS-SR-16	<i>Inventario Rápido De Sintomatología Depresiva</i>
RAND	<i>Encuesta de Salud RAND</i>
SCL-90-R	<i>Evalúación de Sintomatologías Psiquiátricas</i>
SDS	<i>Escala de Discapacidad de Sheehan</i>
STAI	<i>Inventario de Ansiedad de Estado-Rasgo</i>
STAI S	<i>Escala de ansiedad de estado</i>
STAI T	<i>Escala de ansiedad total</i>
WSAS	<i>Test de Funcionalidad Social y Laboral</i>

Resultados

Los resultados se basan en un total de 12 ensayos clínicos realizados por diversas instituciones que han investigado diferentes aspectos del uso de psicodélicos en tratamientos de salud mental. Estos estudios emplean diversas metodologías y contextos, también trabajan con diferentes poblaciones y una variedad de padecimientos y aspectos subjetivos, aunque todos evalúan la ansiedad ya sea como objetivo principal o secundario. Los estudios abarcan los distintos psicodélicos propuestos para esta revisión y cada uno revela perspectivas únicas sobre la eficacia y la seguridad de estos tratamientos, lo que contribuye a una mayor comprensión del potencial terapéutico de los psicodélicos clásicos.

En la Tabla 2, se presenta la información general de los estudios revisados, los cuales representan la evidencia actual disponible según los criterios de inclusión de la presente revisión sistemática, luego se realiza una revisión más detallada de los mismos. Los estudios obtenidos se organizan por categorías en función de la población y del psicodélico utilizado.

Tabla 2

Tabla de codificación de los estudios

Autor (fecha)	Fármaco	Diseño	Muestra (n)	Población	Psicoterapia	Sesiones	Dosis	Control	Seguimiento	Afiliación
Grob et al. (2011)	Psilocibina	ECA cruzado	12	Cancer +TxA	SP	1	0,2mg/kg	Niacina 250mg	6 meses	University of California Los Angeles, EEUU
Griffiths et al. (2016)	Psilocibina	ECA cruzado	56	Cancer + TxAD	SP	1	22 o 30mg/70kg	Psilocibina 1 o 3mg/70kg	6 meses	Johns Hopkins University, EEUU
Ross et al. (2016) y Agin-Liebes et al. (2020)	Psilocibina	ECA Cruzado	29	Cancer + TxAD	POE	1	0,3mg/kg	Niacina 250mg	4,5 años	New York University, EEUU
Gasser et al. (2014)	LSD	ECA cruzado	12	EPT +TxA	Vínculo terapéutico	2	200µg	LSD 20µg	12 meses	Swiss Medical Association for Psycholytic Therapy, Solothurn
Holze et al. (2023)	LSD	ECA cruzado	42	EPT +TxA	Vínculo terapéutico	2	200µg	Etanol	16 semanas	Universidad y Hospital de Basilea, Suiza
Carhart-Harris et al. (2021)	Psilocibina	ECA abierto	59	TDM	Vínculo terapéutico	2	25 mg	Escitalpram 10mg-20mg	6 meses	Imperial College London, Reino Unido
Goodwin et al. (2022)	Psilocibina	ECA multicéntrico	233	DRT	SP	1	25mg - 10mg	Psilocibina 1mg	12 semanas	COMPASS Pathfinder, Reino Unido
Sloshower et al. (2023)	Psilocibina	ECA intra sujeto de orden fijo	16	TDM	Ocho sesiones	1	0,3MG/KG, max. 35 mg	celulosa microcristalina	16 semanas	Universidad de Yale, EEUU
Dos Santos et al. (2021)	Ayahuasca	ECA abierto	17	TAS	SP	1	2ml/kg - 136mg/kg DMT	Placebo Inactivo	21 días	Universidad de Sao Paulo, Brasil
Kraehenmann et al. (2015)	Psilocibina	ECA Cruzado	25	PS	SP	1	0,16mg/kg	Placebo Inactivo	No hay seguimiento	Universidad de Zurich y Universidad del Hospital de Basilea, Suiza
SCHMID y LIECHTI (2018)	LSD	ECA Cruzado	16	PS	SP	1	200µg	Placebo Inactivo	12 meses	Universidad de Basilea, Suiza
Uthaug et al. (2021)	Ayahuasca	ECA multicéntrico	30	PS con experiencia previa	SP	1	0,20 - 0,29 mg/kg de DMT	Placebo Inactivo	Sin seguimiento	Universidad de Maastricht, Países Bajos y Universidad Goethe de Frankfurt, Alemania.

Depresión resistente al tratamiento (DRT), Enfermedad potencialmente terminal (EPT), Ensayo clínico abierto (ECA), Personas sanas (PS), Psicoterapia de orientación existencial (POE), Sin psicoterapia (SP), Trastorno de ansiedad (TxA), Trastorno de ansiedad o depresión (TxAD), Trastorno de ansiedad social (TAS), Trastorno depresivo mayor (TDM)

Ensayos en trastornos relacionados a enfermedades potencialmente terminales

En relación a los estudios con medidas de ansiedad en pacientes con enfermedades potencialmente terminales, encontramos cinco ensayos clínicos: tres con psilocibina y dos con LSD. El primer estudio clínico es el de Grob et al. (2011) llevado a cabo en Centro Médico Harbor-UCLA. Se trata de un estudio de Fase 1/2 que se propone investigar el uso de psilocibina para el tratamiento de ansiedad asociada al cáncer en etapa avanzada. Para esto realizó un estudio controlado cruzado, siendo cada participante su propio control, es decir, cada participante recibió una dosis de psilocibina (0,2mg/kg) y otra de placebo (250 mg de niacina) en dos sesiones diferentes. En total participaron 12 pacientes hasta la evaluación realizada a los tres meses y 8 completaron los seis meses de seguimiento. Durante las sesiones experimentales se animó a los participantes a colocarse gafas, auriculares y reposar tranquilos escuchando música preseleccionada. La sesión finalizó a las 6 horas y luego se habilitó a conversar sobre las experiencias subjetivas. Se administraron cuestionarios en varias ocasiones, desde 2 semanas antes del primer tratamiento hasta 6 meses después del segundo. El personal del equipo mantuvo contacto con los sujetos de manera mensual, manteniendo un seguimiento sobre posibles eventos adversos, evolución médica y psicológica.

La administración de psilocibina indujo un leve pero significativo aumento de la frecuencia cardíaca y la presión arterial en comparación con el placebo, alcanzando un máximo a las 2 horas y volviendo a la normalidad con la culminación del efecto. El estudio mostró seguridad y eficacia, todos los efectos adversos que ocurrieron durante la administración de psilocibina desaparecieron al irse el efecto de la sustancia. En las medidas de depresión evaluadas por el BDI, se observó una reducción dos semanas después del tratamiento experimental al compararlo con las medidas iniciales. Esta disminución en las medidas de depresión se mantuvo y alcanzó la significancia estadística a los 6 meses del tratamiento. El POMS mostró una disminución del humor adverso desde el inicio hasta las 2 semanas lo cual no se observó con el placebo. Inmediatamente después de la administración, el 5D-ASC mostró diferencias significativas en comparación con el placebo, especialmente un aumento en las subescalas inmensidad oceánica, la reestructuración visionaria y en la disolución ansiosa del ego. Hubo cambios significativos en los estados subjetivos positivos en el grupo de psilocibina al compararlo con el grupo de niacina, particularmente en la desrealización, despersonalización positiva, sentido alterado del tiempo, estado de ánimo positivo, experiencias maníacas, alucinaciones elementales, pseudoalucinaciones visuales, sinestesia, cambio de significado de las percepciones, recuerdo facilitado e imaginación facilitada.

Las medidas de ansiedad fueron evaluadas por el STAI. A las 6 horas después de la administración de psilocibina se observó una disminución no significativa en la ansiedad de estado en el grupo experimental. Posteriormente se observaron disminuciones de ansiedad de rasgo con significancia estadística en los meses 1 y 3, en el resto de los períodos evaluados se vieron disminuciones, pero estadísticamente no significativas. Las reducciones en la ansiedad de estado fueron mínimas.

El segundo ensayo clínico es el de Griffiths et al. (2016) realizado por en la Universidad Johns Hopkins de Baltimore. Es un ensayo fase 2, donde se estudia el efecto del tratamiento de una dosis alta de psilocibina en pacientes oncológicos con ansiedad y depresión. Para esto se realizó un estudio controlado y cruzado con 56 pacientes que se dividieron aleatoriamente en dos grupos y participaron en dos sesiones distintas, con cinco semanas de diferencia entre ambas. En la primera sesión, un grupo recibió una dosis alta de psilocibina (22 mg/70 kg), mientras que el otro grupo recibió una dosis baja (1 mg/70 kg). En la segunda sesión, las dosis se invirtieron permitiendo así una comparación directa entre ambos grupos de participantes. Cada participante fue acompañado por dos monitores durante todo el estudio. Durante las sesiones de psilocibina, los monitores estuvieron presentes para brindar apoyo. Después de cada sesión se llevó a cabo una reunión de integración donde los participantes hablaban de sus experiencias. Las evaluaciones las realizaron inmediatamente después de ingresar al estudio, durante las sesiones de psilocibina, al finalizar las mismas, cinco semanas después de cada sesión con psilocibina y hubo un seguimiento de seis meses.

Se registraron algunos efectos adversos (EA) durante el estudio, pero no se reportaron efectos adversos graves (EAG) a causa de la administración de psilocibina. Todos estos eventos desaparecieron al finalizar la sesión, con la excepción de dos casos de dolores de cabeza que duraron hasta el día siguiente. En las medidas de depresión, al comparar ambos grupos se observan diferencias significativas para el grupo de dosis alta, así como tasas mayores de reducción de síntomas y remisión clínica cinco semanas después de la primera sesión en los resultados del HADS, GRID-HAMD-17, BDI, POMS, BSI, MQOL, LPR-R y del LOT-R.

En relación a las medidas de ansiedad de la STAI, si bien se encontraron diferencias significativas entre la medida basal y la primera sesión para ambos grupos, al compararlos, el grupo de dosis alta obtuvo diferencias significativas tanto en la STAI-Rasgo (con tamaño del efecto moderado), como en la HAM-A (con efecto alto). En la evaluación del HADS-Ansiedad no se observaron diferencias significativas entre los grupos, al evaluar los valores longitudinales se observó una diferencia significativa entre el

valor inicial y el de los 6 meses después de la sesión de dosificación, con un tamaño del efecto grande. En cuanto a la eficacia clínica de las medidas de ansiedad, en la HAM-A, al comparar entre grupos cinco semanas después de la primera sesión, se observó que el grupo de dosis alta tuvo mayor respuesta clínica y remisión de los síntomas, con diferencias significativas, las cuales desaparecieron tras el cruzamiento. En las medidas longitudinales, a los 6 meses de las sesiones de dosificación hubo diferencia significativa tanto en la respuesta clínica como en la remisión de los síntomas en ambos grupos.

El tercer estudio es el de Ross et al (2016), realizado en la Universidad de Nueva York. Es un ensayo fase 1/2 donde se propuso investigar el tratamiento con psilocibina en personas con ansiedad asociada a un cáncer potencialmente terminal. Para esto se realizó un ensayo clínico controlado, con una muestra que incluyó 29 pacientes. El grupo experimental recibió 0,3 mg/kg de psilocibina, el grupo control recibió 250 mg de niacina y el cruzamiento se realizó a las siete semanas de la primera sesión. Además del artículo principal este estudio derivó en tres artículos de análisis cualitativo (Belser et al., 2017; Malone et al., 2018; Swift et al., 2017), un artículo de un estudio con dos seguimientos a largo plazo (Agin-Liebes et al., 2020) y un posterior estudio de su efecto en la ideación suicida (Ross et al., 2021). Aquí le prestaremos mayor atención al artículo principal y al de Agin-Liebes et al. (2020) debido a que estudian de manera directa el efecto del tratamiento en la ansiedad.

Al inicio del estudio se llevaron a cabo las primeras evaluaciones, las cuales se repitieron entre dos y cuatro semanas después. Al día siguiente, se realizó la primera sesión de psilocibina o placebo. Posteriormente, las evaluaciones se repitieron a las siete horas de la sesión 1, un día después, y luego a las dos, seis y siete semanas (un día antes de la sesión 2). Después de la segunda sesión, se llevaron a cabo evaluaciones adicionales siguiendo el mismo cronograma que la primera sesión. Durante todo el ensayo, se monitorearon los efectos adversos atribuidos a la psilocibina o la niacina, y se continuó monitoreando después de las sesiones. Además, se midieron las funciones cardiovasculares, como la presión arterial y la frecuencia cardíaca, tanto antes como después de la administración de la sustancia.

El estudio realizado por Agin-Liebes et al. (2020), se propuso realizar el seguimiento de las personas que habían participado en el estudio de Ross et al (2016). En este nuevo estudio se logró contactar a 16 de los 29 participantes ya que los 13 restantes habían fallecido. De los 16 participantes contactados, 15 aceptaron participar en el seguimiento y mantenerse en contacto para la investigación. Uno de los 15 participantes falleció por complicaciones relacionadas al cáncer, después de haber completado el primer seguimiento a largo plazo, quedando 14 participantes para el segundo. El primero se llevó a cabo en promedio 3,2 años posteriores a la fecha de dosificación de psilocibina y el segundo

en promedio a los 4,5 años de la dosificación. En el segundo seguimiento a largo plazo, el 71% de los participantes habían entrado en remisión parcial o total del cáncer y el 29% aún lo padecían. Las evaluaciones se realizaron en línea, en un portal seguro.

Durante el ensayo no se registraron efectos adversos graves que se atribuya a la psilocibina ni a la niacina. Respecto a los efectos adversos psiquiátricos no se necesitó ningún tipo de intervención farmacológica, no se requirió hospitalización ni hubo persistencia. Todos los efectos adversos ocurridos fueron transitorios, tolerables y consistentes con ensayos previos de administración de psilocibina. Ningún paciente informó efectos adversos duraderos luego de la terapia con psilocibina. En las medidas de depresión y ansiedad evaluadas a través del HADS, HADS A, HADS D, BDI, STAI S y STAI T se observaron diferencias estadísticamente significativas en cada una de ellas al comparar el grupo de psilocibina con el grupo de niacina antes del cruzamiento. Esto indicó que existieron beneficios inmediatos en la ansiedad y depresión, los cuales se sostuvieron durante siete semanas posteriores a la dosificación, con un tamaño del efecto grande en todas las medidas evaluadas el día uno después del tratamiento, día dos, semana seis y semana siete.

Tras el cruzamiento, las evaluaciones mostraron que no hubo diferencias significativas entre grupos al día siguiente de sus respectivas sesiones con psilocibina, en ningunas de las medidas. La psilocibina produjo altas tasas de remisión inmediata y duradera tanto para la ansiedad como para la depresión. Siete semanas después de la dosis 1 del grupo de psilocibina, el 83% de los participantes mostraron remisión de la depresión según lo evaluado por el BDI y del grupo de niacina el 14%, y el 58% del grupo de psilocibina mostró remisión de la ansiedad según el HAD A mientras que en el de niacina el 14%. A los 6,5 meses posteriores a la dosis de psilocibina la tasa de remisión de la depresión y de la ansiedad fueron del 60% y el 80% respectivamente.

El estudio realizado por Agin-Liebes et al. (2020) en el primer seguimiento a largo plazo, tanto para la ansiedad como para la depresión se observó que se mantuvo una reducción estadísticamente significativa con un amplio tamaño del efecto, mientras que en el segundo, la mayoría de los participantes sostuvieron estos beneficios. Después de consumir psilocibina, los grupos mostraron una disminución en la desmoralización asociada al cáncer y la desesperanza, así como un aumento en los niveles de bienestar espiritual, satisfacción general con la vida y la calidad de vida. Estos efectos se sostuvieron en los siguientes 6,5 meses. En las medidas de adaptación y aceptación de la muerte, evaluadas por el DTS, el primer grupo que recibió psilocibina mostró mejoras significativas en comparación con el grupo que recibió niacina, dos semanas después de la primera dosis. En los efectos

positivos persistentes, evaluados dos semanas después de la primera dosis, el grupo que recibió psilocibina mostró mejoras significativas en comparación con el grupo de niacina en varios aspectos: actitudes sobre la vida y uno mismo, cambios de humor, efectos sociales (por ejemplo, mayor altruismo), comportamiento y espiritualidad. Estos beneficios se mantuvieron durante el seguimiento, 6,5 meses después del cruce.

En cuanto a los estudios con LSD, Gasser et al. (2014), realizan un ensayo fase 2 en la Asociación Médica Suiza de Terapia Psicológica en Solothurn. Es un ensayo clínico, doble ciego, controlado, cruzado, el cual se propuso investigar la seguridad y la eficacia del tratamiento del LSD en pacientes con ansiedad asociada a enfermedades terminales. La muestra incluyó 12 participantes, de los cuales 11 no tenían experiencia previa con LSD. En el grupo experimental hubo ocho participantes, quienes recibieron 200 μ g de LSD en una cápsula, mientras que en el grupo control hubo cuatro participantes y recibieron un placebo activo de 20 μ g de LSD en una cápsula idéntica a la que recibió el grupo experimental.

En el inicio del estudio se realizaron 2 sesiones de psicoterapia preparatorias y posteriormente dos sesiones experimentales con LSD o placebo. Las sesiones experimentales fueron programadas con un intervalo de 2 a 3 semanas entre ellas. Las mismas, se llevaron a cabo en habitaciones cómodas y tranquilas, en un ambiente privado y agradable, con colchones y sillas cómodas donde se los incitaba a reposar con tranquilidad. Permanecieron en la sala durante las 8 horas de sesión y pasaron la noche cerca de un asistente. Después de cada sesión experimental los participantes asistieron a 3 sesiones de psicoterapia donde llevaron a cabo un proceso de integración. Tras el segundo tratamiento experimental se realizó un seguimiento de evaluación durante dos meses, luego se rompió el cegamiento y las personas que recibieron placebo inicialmente tuvieron dos sesiones con LSD. Finalmente hubo un seguimiento de evaluación para ambos grupos hasta 12 meses después de la segunda sesión experimental.

Ninguno de los grupos mostró EAG relacionado con el tratamiento. Los EA que se presentaron fueron los que comúnmente se asocian al LSD, continuaron hasta el día siguiente y ninguno persistió en el tiempo. En el grupo experimental, los puntajes de salud global (EORTC QLQ) aumentaron tras las sesiones de LSD (llegando a medidas similares a la población media europea), mientras que en los grupos de placebo disminuyeron. Los resultados positivos de los que recibieron la dosis experimental mejoraron hasta al menos los 12 meses de seguimiento, mejorando la calidad de vida de la mayoría de estos participantes. Los resultados del SCL90 R mostraron una disminución en la media de las medidas

de psicopatologías generales mientras que aumentó en el grupo de placebo activo mejorando luego de recibir el tratamiento con LSD 200ug.

En relación a las medidas de ansiedad, tras las dos sesiones experimentales, a través del STAI, se observó que en el grupo control los participantes tuvieron un aumento en los puntajes de ansiedad de rasgo, mientras que en el grupo experimental hubo una disminución, con 3 de los 8 participantes (37%) alcanzando puntuaciones de remisión clínica. Estos beneficios en el grupo experimental se mantuvieron a los 2 meses y a los 12 meses, sin embargo no se alcanzó una diferencia estadísticamente significativa. En la ansiedad de estado se observaron reducciones estadísticamente significativas en el grupo experimental en comparación con el grupo control, con un tamaño del efecto alto. Sin embargo también fueron 3 participantes los que alcanzaron una puntuación de remisión clínica después del tratamiento. Estos beneficios se mantuvieron durante los 12 meses de seguimiento. En las mediciones del HADS-A se encontraron reducciones de ansiedad no significativas en los grupos que recibieron dosis experimental, tanto de manera longitudinal como en comparación entre grupos, a los 2 meses y la diferencia aumentó a los 12 meses.

El estudio Holze et al (2023), un ensayo fase 2 realizado en la Universidad y Hospital de Basilea (Suiza) utilizó LSD para tratar pacientes con ansiedad asociada a una enfermedad potencialmente terminal. Para esto se llevó a cabo un ensayo clínico controlado cruzado. La muestra incluyó 44 participantes, de las cuales 42 completaron ambos períodos de tratamiento y al menos una visita de resultados y 37 participantes completaron la totalidad del estudio. El objetivo principal fue medir los cambios en las medidas globales del STAI desde el inicio hasta 16 semanas después de la última administración del LSD en comparación con el placebo. El estudio consistió en dos períodos de tratamiento de 24 semanas. En un período, se realizaron dos sesiones de tratamiento con LSD, y en el otro, dos sesiones con placebo, con un intervalo de 6 semanas entre las sesiones. Durante cada período, los participantes asistieron a cinco sesiones de psicoterapia, distribuidas antes del tratamiento, entre las dos sesiones, y luego a las 2, 8 y 16 semanas después del tratamiento.

Existieron un total de 9 EAG, 6 ocurrieron durante el tratamiento del LSD y 3 durante el placebo, solo 1 EAG (2%) se consideró relacionado con el tratamiento. Se trató de una ansiedad aguda y transitoria y fue tratada exitosamente con lorazepam y olanzapina. A este paciente en el segundo tratamiento se le redujo la dosis a 100 µg de LSD. El resto de los EA no fueron de gravedad ni persistentes en el tiempo. Todas las mediciones secundarias, incluidas las de STAI de estado, STAI de rasgo, HAM D21, BDI y las puntuaciones del SCL90 R mostraron respuestas igualmente rápidas y

sostenidas, mostrando reducciones duraderas en sintomatologías de ansiedad, depresión y sintomatología psiquiátrica general. Los efectos subjetivos agudos del LSD tuvieron correlación con las reducciones en las puntuaciones de ansiedad a largo plazo, específicamente la escala de infinitud oceánica pero no la disolución ansiosa del ego.

Las medidas de ansiedad, evaluadas mediante el STAI, mostraron que el grupo de LSD tuvo una reducción media tanto en la ansiedad de rasgo, como en la ansiedad de estado y la global. Al compararlas con el grupo que recibió placebo, hubo diferencias estadísticamente significativas en las tres escalas, tanto las 2, como a las 8 y a las 16 semanas con un tamaño del efecto moderado o alto en todas las medidas.

Ensayos con psilocibina para el tratamiento de la depresión mayor

El estudio clínico Carhart-Harris et al. (2021), fase 2, realizado en el Centro de Investigación con Psicodélicos del Colegio Imperial de Londres, se propuso comparar los efectos de la psilocibina con el del escitalopram en personas con TDM de larga duración. El escitalopram es un inhibidor selectivo de recaptación de serotonina, que es el tratamiento farmacológico con mayor evidencia hasta la actualidad. Se realizó un ensayo clínico doble ciego que contó con 59 pacientes con diagnóstico de TDM de moderado a grave. El estudio se dividió en seis visitas por parte de los pacientes que completaban el tratamiento y el seguimiento.

En la visita 1 (línea de base) los participantes realizaron distintas pruebas y tuvieron una sesión terapéutica preparatoria. En la visita 2 (al día siguiente), 30 participantes recibieron 25 mg de psilocibina (grupo psilocibina) y 29 recibieron 1 mg de psilocibina (grupo escitalopram). Al finalizar la sesión todos los participantes recibieron un frasco con cápsulas y se les indicó que tomen una cada mañana hasta la siguiente sesión de prueba con psilocibina. Los participantes que pertenecían al grupo de psilocibina recibieron cápsulas con celulosa microcristalina (placebo), mientras que el grupo de escitalopram recibió cápsulas con 10 mg de escitalopram. La visita 3 se llevó a cabo el día siguiente de la dosificación de psilocibina, donde se realizó un informe psicológico. En la visita 4 se realizó la segunda dosificación de psilocibina, 3 semanas después de la primera dosificación. En la visita 5 (al día siguiente) se realizó una sesión de integración. Dos días después de la segunda dosis se pidió a los participantes que duplicaran las dosis de las cápsulas que se les había entregado anteriormente. Tres semanas después, en la visita 6, los participantes realizaron las mismas pruebas que en la visita 1. Luego se les informó a los pacientes a que grupo pertenecían y discutieron con el psiquiatra del estudio opciones de tratamiento futuras.

Finalmente, se les realizó un seguimiento de seis meses a los participantes para evaluar cualquier efecto a largo plazo y proporcionar apoyo según fuera necesario.

Los efectos adversos registrados en los participantes fueron similares en ambos grupos y ninguno de gravedad. En cuanto a las medidas primarias de depresión, se obtuvieron valores significativos en los puntajes longitudinales de la QIDS-SR-16 para ambos grupos, aunque no se encontraron diferencias en la comparación entre el grupo psilocibina y escitalopram. Para el grupo que recibió psilocibina se observó remisión en el 57% de los pacientes y una respuesta clínica en el 70%, mientras que en el grupo de escitalopram la remisión fue en el 28% y la respuesta en el 48%. Comparando ambos grupos, el grupo psilocibina las diferencias fueron significativas para la remisión, más no para la respuesta clínica. Para evaluar la ansiedad de los participantes se utilizó el STAI, donde se observaron diferencias en la ansiedad de rasgo entre el inicio del estudio y la semana 6, aunque no se reportan como significativas.

Un segundo estudio es el de Goodwin et al (2022), ensayo fase 2, realizado en la Universidad de Yale, y estudia los efectos del tratamiento con psilocibina en personas con depresión resistente al tratamiento (DRT), utilizando diferentes dosis de la sustancia. Nos enfocaremos en un segundo artículo realizado por Goodwin et al. (2023) donde se presentan resultados secundarios que incluyen las medidas de ansiedad. El estudio principal consistió en un ensayo internacional multicéntrico y se centró en la depresión utilizando el MADRS, desde el inicio del tratamiento hasta la semana 3 posterior a la administración de psilocibina. La muestra incluyó 233 participantes divididos en tres grupos. Uno recibió 25 mg de psilocibina (N=79), otro 10 mg de psilocibina (N=75) y un tercer grupo actuó como control y recibió 1 mg de psilocibina (n=79). Todas las evaluaciones de eficacia se realizaron con un modelo mixto, donde por un lado se compararon los resultados del grupo de 25 mg con el de 1 mg y por otro lado el de 10 mg con el de 1 mg.

La sesión con psilocibina duró entre 6 y 8 horas, con la presencia del terapeuta que preparó al paciente y un terapeuta asistente. Posteriormente los pacientes tuvieron dos sesiones de integración. Los participantes tuvieron una evaluación inicial antes de la administración de psilocibina y luego se compararon los resultados entre los grupos en la semana 3, con un seguimiento hasta las 12 semanas.

Durante el estudio se registraron 4 EAG en 4 participantes (5%) en el grupo de 25 mg y en 4 participantes (5%) en el grupo de 10 mg, ninguno se informó en el día que se administró psilocibina. El estudio principal (Goodwin et al. 2022), utilizó la MADRS para evaluar la gravedad de los síntomas depresivos, y se observó que en la semana tres, hubo cambios estadísticamente significativos en el

grupo que recibió 25 mg en comparación con el grupo que recibió 1 mg, mientras que la diferencia entre el grupo de 10 mg y el de 1 mg no fue estadísticamente significativa.

En las puntuaciones del PANAS, el grupo de 25 mg mostró un aumento en el afecto positivo y una disminución en el afecto negativo. La mejora en el afecto positivo entre los grupos de 25 mg y 1 mg fue estadísticamente significativa, mientras que entre los grupos de 10 mg y 1 mg no lo fue. En cuanto al afecto negativo, también hubo beneficios significativos en el grupo de 25 mg, pero no en el grupo de 10 mg. El SDS, herramienta utilizada para medir la discapacidad funcional mostró que en la semana tres, tanto los grupos de 25 mg y de 10 mg tuvieron una mejora en la puntuación total con diferencias estadísticamente significativas al compararlos con el grupo de 1 mg. Por otra parte, tanto el WSAS, que evalúa el impacto en la capacidad funcional del sujeto, como el EQ-5D-3L y el EQ VAS que evalúan la calidad de vida, mostraron mejoras estadísticamente significativas únicamente al comparar el grupo de 25 mg con el de 1 mg en la semana tres, pero no al comparar el grupo de 10mg con el de 1mg.

La ansiedad se evaluó a través del GAD-7 y mostró que, a las tres semanas, entre el grupo de 25 mg y de 1 mg hubo una diferencia estadísticamente significativa, mientras que la diferencia entre el grupo de 10 mg y de 1 mg fue no significativa. Los valores de depresión evaluados mediante el QIDS-SR-16 mostraron una tendencia similar en los resultados, con una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de 25 mg y de 1 mg; sin embargo entre el grupo de 10 mg el grupo de 1 mg no alcanzó la significancia estadística.

Un estudio aún más reciente es el de Slosower et al. (2023), ensayo fase 1, realizado en la Universidad de Yale. Se trata de un ensayo clínico de orden fijo, intrasujeto, controlado, utilizando un proceso de cegamiento mejorado, donde cada sujeto recibió placebo en la primera sesión y psilocibina en la segunda sesión, sirviendo así como su propio control. El objetivo del estudio fue evaluar la eficacia de la psilocibina en el tratamiento del TDM de larga duración y resistente al tratamiento. Para mejorar el cegamiento y minimizar los efectos de las expectativas, se informó a los participantes y al personal de evaluación que los participantes recibirían dos de tres posibles condiciones de dosificación: placebo, dosis baja de psilocibina (0,1 mg/kg) y dosis moderada de psilocibina (0,3 mg/kg). Sin embargo, la dosis baja (0,1 mg/kg) no se utilizó en el estudio y el orden siempre fue el mismo, con placebo en la primera sesión y la dosis moderada de psilocibina en la segunda.

La muestra incluyó 19 participantes, de los cuales 15 completaron las dos sesiones de dosificación. Estas sesiones incluyeron una primera con placebo (celulosa microcristalina) y una segunda con psilocibina (0,3 mg/kg, dosis máxima de 35 mg), con un intervalo de cuatro semanas entre ambas.

Las dos sesiones de dosificación fueron incluidas en un proceso de psicoterapia de ocho sesiones en total. Los resultados principales del estudio se recolectaron durante un período de dos semanas después de cada administración de las sustancias, y hubo un seguimiento de 16 semanas. Se mantuvieron la misma cantidad de sesiones de psicoterapia en cada etapa del período. Por otra parte, las evaluaciones de seguridad se realizaron al finalizar las sesiones.

Se registró un único EAG durante todo el estudio, que ocurrió dos semanas después de la sesión con psilocibina, y requirió hospitalización debido a la no mejoría de la depresión. No hubo EA persistentes, ni que hayan requerido atención médica. A partir de la evaluación del estado de ánimo y la depresión mediante el GRID HAM D17, se observó reducción significativa con elevado tamaño del efecto luego de la administración de psilocibina, además, se observó una mayor reducción en las puntuaciones tras la sesión de psilocibina durante las dos semanas posteriores en comparación con la sesión de placebo, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Sin embargo, los 15 participantes (100%) que completaron ambas sesiones de dosificación consiguieron una respuesta clínicamente significativa (reducción del 50% en los puntajes) al final de la semana 6. De estos, 5 participantes (33%) lo consiguieron luego de recibir placebo pero antes de recibir psilocibina, mientras que los otros 10 (67%) lo consiguieron luego de la administración de psilocibina. De los 15 participantes, 3 (20%) experimentaron una remisión de la depresión luego del placebo y antes de recibir psilocibina, mientras que siete participantes (47%) lograron la remisión sólo después de recibir psilocibina. Por lo que al finalizar la semana seis, 10 participantes (67%) mantuvieron una respuesta clínicamente en la remisión de los síntomas de depresión.

En la escala de depresión del QIDS-SR-16, los puntajes disminuyeron con el tiempo y fueron más bajos después de la administración de psilocibina en comparación con el placebo. Sin embargo, las diferencias de puntuaciones alcanzaron la significancia estadística en la semana seis y se mantuvieron hasta el final del estudio, en la semana 16. En las evaluaciones de calidad de vida a través de la encuesta de salud de RAND, se observaron aumentos significativos en 7 de las 8 subescalas y se mantuvieron hasta la semana 16. En el cuestionario de experiencias místicas (MEQ), los puntajes del día de sesión con psilocibina fueron significativamente más altos que los del día en que se administró placebo. Lo mismo sucedió con las medidas del CEQ. Se observó una correlación negativa entre las medidas del HAM-D y las del MEQ dos semanas después del placebo, pero no hubo correlaciones significativas entre el MEQ, el CEQ y las puntuaciones de depresión después de la dosis de psilocibina.

Las puntuaciones generales de ansiedad en el HAM-A disminuyeron con el tiempo y fueron significativamente más bajas después de la administración de psilocibina en comparación con el placebo, aunque las reducciones medias en las puntuaciones de ansiedad luego de la sesión con psilocibina fueron similares a las que se dieron luego del placebo.

Ayahuasca y ansiedad social

El estudio Dos Santos et al. (2021), realizado en la Universidad de Sao Paulo, es un ensayo fase 1, que se propuso investigar los efectos de la ayahuasca en la autopercepción del habla en personas que padecieran ansiedad social. Se trató de un estudio doble ciego controlado con placebo de 17 personas diagnosticadas con Trastorno de Ansiedad Social (TAS) que nunca consumieron ayahuasca.

Durante la sesión, se enfatizó en crear un ambiente de confianza entre los participantes e investigadores. Se realizó una prueba de simulación de habla en público a los 300 minutos después de que los participantes consumieran la sustancia y cinco minutos después se les dio las instrucciones para realizar la prueba frente a una cámara. Se les dieron dos minutos para preparar un discurso de cuatro minutos sobre “el sistema de transporte público en su ciudad”. Se tomaron mediciones antes, durante y luego de la tarea. Posteriormente, se les pidió a los participantes que realizaran una tarea dinámica donde debían seleccionar una de las seis caras representadas en una pantalla. Cada una estaba asociada a una emoción (felicidad, tristeza, miedo, disgusto, enojo y sorpresa), así como los diferentes niveles de intensidad. Se les pidió que eligieran la emoción que mejor les representara en la pantalla tan pronto como les fuera posible. Se analizaron tanto precisión de las respuestas como los tiempos de reacción. Esta tarea se aplicó a los 0, 90 y 240 minutos de la sección experimental. Posteriormente se realizaron sesiones de seguimiento a los 7, 14 y 21 días. Por otra parte, se realizaron mediciones de la presión arterial y la frecuencia cardíaca en 11 momentos de la sesión experimental.

No se recogieron efectos adversos de manera sistemática, pero se le solicitó a los participantes que los informaran durante el estudio para ser evaluados por los investigadores. Todos los EA informados fueron resueltos al día siguiente de la sesión y ninguno fue de gravedad. Se observaron aumentos significativos en la autoevaluación de la performance en diferentes etapas del habla en público, incluyendo el discurso anticipatorio, performance del discurso, el final del discurso y postdiscurso en el grupo de ayahuasca pero no en el grupo placebo.

La escala visual analógica del estado de ánimo mostró un aumento significativo de la ansiedad en las primeras fases del discurso. En este período la ansiedad en el grupo de ayahuasca fue menor que

en el grupo placebo pero la diferencia no fue estadísticamente significativa. El Inventario de Ansiedad de Beck se aplicó antes de la sesión experimental, a los 240 minutos y en las tres etapas de seguimiento. No se encontraron diferencias significativas en los cambios subjetivos de la ansiedad al comparar los grupos. Algunos participantes del grupo de ayahuasca manifestaron efectos positivos en las semanas siguientes a la sesión como mayor calma y menor ansiedad, mientras que los que recibieron placebo no reportaron efectos positivos las semanas posteriores.

Otros estudios con población no clínica

Por último, tenemos algunos estudios con población no clínica. El estudio realizado por Kraehenman et al. (2015), es un ensayo fase 1, realizado por la Universidad de Zurich y la Universidad del Hospital de Basilea, que se propuso investigar la reacción de la amígdala tras la administración de psilocibina (0.16mg/kg), así como estudiar su correlación con las variables del estado de ánimo evaluadas a través del Programa de Afectos Positivos y Negativos (PANAS) y la sección de estado correspondiente al STAI. Se trató de un estudio doble ciego, controlado, donde los participantes recibieron psilocibina o placebo en dos sesiones diferentes, con 14 días de diferencia entre ambas. La muestra contó con 25 participantes, la mayoría sin experiencia previa con alucinógenos.

Cómo parte del procedimiento del estudio, se les realizó una resonancia magnética funcional (fMRI) y se les asignó una tarea de reactividad de la amígdala, donde debían realizar tareas de discriminación de imágenes emocionales y de formas. Luego se analizaron los datos de la fMRI para estudiar los efectos de la psilocibina en la reactividad de la amígdala y en el estado de ánimo relacionado con el procesamiento emocional. Se utilizaron máscaras en la amígdala izquierda y derecha y se compararon respuestas bajo psilocibina y placebo. Los análisis estadísticos evaluaron las diferencias significativas en la actividad cerebral entre las condiciones de droga y emocionales. Además, se realizaron correlaciones entre la actividad de la amígdala y el estado de ánimo para entender el impacto de la psilocibina.

Se realizaron evaluaciones a través del PANAS y STAI-Estado, antes de la administración de psilocibina y 210 minutos después. La psilocibina aumentó el afecto positivo pero no el negativo en los participantes, sin embargo, no se observó un efecto significativo en las medidas de ansiedad de estado evaluadas por el STAI. En el análisis de datos del fMRI de todo el cerebro se encontró que la psilocibina tuvo un efecto significativo principalmente en la amígdala derecha, donde se observó una reducción en

su activación ante imágenes negativas o neutras. Esta reducción de la reactividad de la amígdala derecha tuvo una correlación con el cambio de afecto positivo al compararla con el grupo placebo.

Otro estudio relevante es el de Schmid et al. (2018), realizado en la Universidad de Basilea, que investigó los efectos del LSD en diversos aspectos subjetivos de personas sanas, utilizando un diseño cruzado, controlado con placebo y una muestra de 16 participantes. Este artículo deriva de un ensayo clínico de fase 1 y forma parte de una serie de estudios relacionados. Aunque Schmid et al. (2018) aporta información relevante para esta revisión, los estudios principales incluyen el de Dolder et al. (2015), que evalúa la farmacocinética del LSD, es decir, el proceso que atraviesa el fármaco dentro del organismo, y el de Schmid et al. (2015), que analiza sus efectos psicológicos. Otros artículos derivados de este ensayo son el de Dolder et al. (2016), que investiga la influencia del LSD en el reconocimiento del miedo y la empatía emocional; el de Dolder et al. (2017), que relaciona los efectos farmacocinéticos con los farmacodinámicos, investigando así los efectos biológicos del LSD; el de Liechti et al. (2017), que profundiza en su impacto sobre la conciencia y las experiencias místicas; y el de Strajhar et al. (2016), que estudia los efectos agudos del LSD en los niveles de esteroides en plasma en sujetos sanos.

No se observaron EA graves ni persistentes. En los efectos agudos de la EM, el estudio mostró que el LSD aumentó la puntuación total y de los tres factores en comparación con el placebo. Respecto a las medidas de estados alterados de conciencia y escalas de misticismo evaluadas a través del 5D-ASC y el MEQ mostraron un aumento significativo en todas las subescalas con excepción de la ansiedad. En la EM se observó un aumento significativo en las calificaciones al mes y a los 12 meses. Además, la puntuación total del DTS, que evalúa la trascendencia a la muerte, también aumentó significativamente a los 12 meses. En el cuestionario de efectos persistentes, se observaron aumentos significativos en las puntuaciones relacionadas con actitudes positivas hacia la vida y uno mismo, humor positivo, efectos sociales altruistas y comportamientos positivos. Estos resultados se mantuvieron tanto en el seguimiento de 1 mes como en el de 12 meses, en comparación con los cambios esperados (calificación = 0). Por otro lado, no hubo diferencias entre el LSD y el placebo en cuanto a actitudes negativas sobre la vida y uno mismo, cambios de humor negativos, efectos sociales negativos o cambios de comportamiento negativos atribuidos a la experiencia del LSD. También aumentaron significativamente las calificaciones de bienestar y satisfacción con la vida en comparación con la suposición de que no habría cambios. Ninguno de los participantes calificó la experiencia del LSD con una disminución del bienestar y satisfacción con la vida. Las evaluaciones de ansiedad fueron medidas a través de la escala

de rasgo del STAI observándose reducciones al mes y a los 12 meses, pero no alcanzan la significancia estadística.

El estudio de Uthaug et al. (2021), es un ensayo fase 1 que investiga los efectos de la ayahuasca en contextos ceremoniales. Este estudio se centra en facilitadores, personas con experiencia previa en el uso de ayahuasca, y utiliza grupo control y placebo para evaluar sus efectos. Se visitaron seis retiros de ayahuasca, todos con una misma estructura y llevados a cabo por la misma entidad en distintos países de Europa (Países Bajos, España y Alemania). Cada ceremonia contaba con la participación de entre 15 y 25 personas. Sin embargo, los participantes del estudio fueron hasta un total de N=6 por evento y eran personas experimentadas en el uso de ayahuasca, ya que se estaban formando en una escuela de ayahuasca para convertirse en facilitadores. Los demás participantes de la ceremonia consumían infusión de ayahuasca, mientras que la organización preparó cápsulas de ayahuasca liofilizada y placebo para los sujetos del estudio. La muestra constó de 30 participantes, 14 estuvieron en el grupo control y 16 en el grupo placebo. Tanto los participantes como los facilitadores estaban cegados en el estudio.

Las ceremonias fueron organizadas y supervisadas por la organización anfitriona, mientras el equipo de investigación no participó en las mismas. Durante la ceremonia recibieron siete cápsulas de ayahuasca o placebo, con la posibilidad de recibir tres cápsulas más. Según informaron los facilitadores, es la dosis común que se realizan en las ceremonias de ayahuasca. En cada ceremonia estaban presente al menos 2 facilitadores quienes estaban al frente de la sala, tocaban instrumentos y cantaban durante el evento. Uno de ellos repartía las cápsulas de ayahuasca o placebo, y también eran los encargados de estar atentos a las necesidades de los participantes durante la sesión. La ceremonia finalizó en las primeras horas de la mañana y los participantes fueron a dormir a la sala de sesiones o a sus dormitorios correspondientes. Los participantes del estudio completaron una batería de tests 30 minutos antes de iniciar la sesión de ayahuasca y en la mañana siguiente a la ceremonia.

En las evaluaciones del 5D-ASC y del EDI, la diferencias tanto longitudinales como entre los grupos no fueron estadísticamente significativas. El MET mostró que el grupo de ayahuasca aumentó la empatía emocional ante estímulos negativos al compararlo con el placebo con significancia estadística. A través del DASS-21 y del BSI se observó que tanto en el grupo experimental como en el grupo control evaluaron menores niveles de ansiedad y depresión luego de la ceremonia con significancia estadística. Sin embargo, en el grupo placebo las reducciones tanto de ansiedad como de depresión fueron mayores, pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Discusión

Entre los 12 ensayos clínicos seleccionados para esta revisión se incluyeron un total de 552 participantes. Las poblaciones de los estudios registrados fueron: pacientes con ansiedad o depresión asociada a una enfermedad potencialmente terminal, personas que cumplían criterios diagnósticos de trastornos depresivos, personas con trastorno de ansiedad social y población no clínica. No hubo estudios que incluyeran una población únicamente con trastorno de ansiedad sin ser el de trastorno de ansiedad social o ansiedad asociada a una enfermedad potencialmente terminal.

Se incluyeron ensayos clínicos con los tres psicodélicos clásicos propuestos, siete de ellos fueron con psilocibina, tres con LSD y dos con ayahuasca. La mayoría de los estudios realizaron una única sesión de tratamiento experimental, salvo los ensayos de Carhart-Harris et al. (2021), Gasser et al. (2014) y Holze et al. (2023), que realizaron dos sesiones con un intervalo de entre tres y seis semanas. El tamaño de la dosis por sustancia contó con algunas variaciones entre los estudios, con ayahuasca, en el estudio de Uthaug fue de 0,20-0,29 mg/kg de DMT, mientras que en el estudio de Dos Santos et al. (2021), fue considerablemente mayor. En el estudio de Goodwin et al. (2022) evaluó diferentes dosis para analizar su influencia en los resultados, aunque la dosis más alta fue similar al de la mayoría de los estudios con psilocibina; mientras que el estudio de Kraehenman et al. (2015) utilizó una dosis considerablemente menor de psilocibina.

La mayoría de estos estudios reportaron efectos adversos, aunque sólo se reportó un evento de EAG relacionado directamente al tratamiento con psicodélicos. Este caso ocurrió en el estudio de Holze et al. (2023) y se trató de una ansiedad aguda la cual se logró asistir exitosamente. El resto de los EA reportados fueron leves y no persistieron más allá del día siguiente al tratamiento. En general los tratamientos con psicodélicos de los estudios revisados fueron seguros, teniendo en cuenta que la mayoría emplearon criterios de inclusión estrictos, con excepción del estudio de Uthaug et al. (2021), que trabajó con una población con experiencia previa en el uso de psicodélicos. Además, todos los estudios incluyeron protocolos de tratamiento con acompañamiento durante las sesiones.

Fueron cinco los estudios en que se abordó una población con ansiedad o depresión asociada a una enfermedad potencialmente terminal, tres utilizaron psilocibina y dos LSD. En los cinco estudios se observaron beneficios estadísticamente significativos a largo plazo respecto a los síntomas de ansiedad en las medidas longitudinales, incluyendo 4,5 años después de la dosificación en el estudio de Agin-Liebes (2020). Al comparar entre grupos, la mayoría de estos estudios mostraron diferencias estadísticamente significativas a favor de los grupos experimentales. Se observó un patrón consistente

de reducción de la ansiedad y mejoras en calidad de vida de los pacientes a corto, mediano y largo plazo. En el caso de la psilocibina se observó una mejora de una adaptación más positiva hacia la muerte y un aumento en el bienestar espiritual y satisfacción con la vida, elementos de suma importancia para el bienestar emocional de esta población. Por otro lado, con el LSD se observó una asociación entre las experiencias místicas, cómo la sensación de infinitud oceánica, y los efectos terapéuticos observados.

En los tres estudios que se trabajó con trastorno depresivo, todos utilizaron psilocibina. En cuanto a las medidas de ansiedad, en los tres grupos se alcanzó la significancia estadística en medidas longitudinales, sin embargo, únicamente el estudio de Goodwin et al. (2023), en el grupo de dosis más alta (de 25 mg), se observaron reducciones estadísticamente significativas a largo plazo al compararla con el grupo control. La diferencia no alcanzó la significancia estadística en el grupo de 10 mg. En el estudio de Carhart-Harris et al. (2021), a través del STAI se observaron mayores reducciones de ansiedad del grupo de psilocibina al compararlo con el escitalopram, pero no hubo diferencias estadísticamente significativas en las comparaciones entre grupos, aunque se observaron diferencias significativas en las medidas longitudinales. En el estudio de Slosower (2023), si bien se observó una reducción de similar magnitud en la segunda dosis (experimental) al compararla con la primera (placebo), pudo deberse a que ya se había conseguido una reducción significativa tras la primera dosis, dificultando el impacto clínico en la segunda, debido a un efecto de arrastre, reduciendo la posibilidad de conseguir resultados estadísticamente significativos.

En cuanto a las medidas de depresión de esta población, los tres estudios redujeron las puntuaciones con significancia estadística en las medidas longitudinales y al igual que con la ansiedad uno de los tres estudios alcanzó la significancia estadística al realizar la comparación entre grupos. Por otra parte, en el estudio de Carhart-Harris et al. (2021), al comparar el tratamiento de psilocibina con el escitalopram se observaron mejoras en el grupo de psilocibina pero no fueron estadísticamente significativas, sin embargo este estudio mostró que en el tratamiento con psilocibina hubo un 57% de remisión clínica y un 70% de respuesta clínica en las medidas de depresión, frente a un 28% de remisión en el grupo de escitalopram y un 48% de respuesta clínica. Los resultados sugieren que para esta población, la psilocibina puede tener un impacto en la ansiedad, aunque las evaluaciones profundizaron más en el impacto sobre la depresión revelando mayor evidencia sobre estos síntomas.

El estudio que abordó el impacto de la ayahuasca en la ansiedad social, llevado a cabo por Dos Santos et al. (2021), no encontró diferencias significativas en los cambios subjetivos de la ansiedad al comparar el grupo de ayahuasca con el grupo placebo, sin embargo mostró un aumento significativo en

la autoevaluación de su performance del habla en público lo que podría mejorar la autoconfianza y derivar en posteriores reducciones de ansiedad a la hora de hablar en público, esto debería confirmarse con otras investigaciones.

En los tres estudios que se trabajó con población no clínica (Kraehenman et al., 2015; Schmid et al., 2018. y Uthaug et al., 2021), en uno se utilizó psilocibina, en uno LSD y en otro ayahuasca. En esta población se observaron cambios positivos como aumentos del afecto positivo, actitudes positivas hacia la vida y uno mismo, humor positivo, efectos sociales altruistas, comportamientos positivos y aumento de la empatía emocional. Sin embargo no se observaron diferencias estadísticamente significativas en las reducciones de ansiedad a la hora de comparar entre grupos. También corresponde mencionar que en el estudio de Kraehenman et al. (2015) y el de Uthaug et al. (2021), no se realizaron evaluaciones más allá del día siguiente por lo que no hubo seguimiento a mediano y largo plazo ni evaluaciones sin efectos residuales. Además, es probable que se haya trabajado con personas con niveles saludables de ansiedad, lo que podría haber limitado las posibilidades de observar reducciones significativas.

De las cuatro poblaciones que se registraron, en la que se observó mayor impacto sobre la ansiedad realizando comparación entre grupos, fue la que padecen ansiedad o depresión asociada a una enfermedad potencialmente terminal, lo cual puede asociarse a experiencias místicas y trascendencia de la muerte. En las poblaciones con trastornos depresivo se observaron beneficios, aunque únicamente en el estudio de Goodwin et al. (2023), se observó una diferencia significativa entre grupos pudiendo deberse a que fue el ensayo con mayor tamaño de la muestra, incluyendo 233 participantes. Se observó que la ayahuasca podría tener efectos positivos en personas con trastorno de ansiedad social debido a la mejora de la autopercepción del habla, pero se necesitan más investigaciones que lo corroboren. Por otra parte en poblaciones sanas no se observaron reducciones significativas en la ansiedad al comparar entre grupos, aunque se observaron mejoras en otros aspectos subjetivos.

No se registraron ensayos clínicos en poblaciones con TAG u otro tipo de trastorno de ansiedad, aparte del TAS o la ansiedad asociada a una enfermedad potencialmente terminal, que utilizaran psicodélicos clásicos. A diferencia de la revisión de Feulner et al. (2023), donde se presentaron tres estudios realizados por Glue et al. (2017, 2018 y 2020), los cuales trabajaron con esta población, pero se utilizó ketamina en los tres casos. Dos de estos estudios fueron ensayos abiertos no controlados, y el otro fue un ensayo clínico controlado y doble ciego. Estos estudios revelaron un potencial terapéutico de la ketamina en personas con TAG o ansiedad resistente al tratamiento. Sin embargo es necesario realizar estudios en poblaciones con TAG para profundizar en la efectividad de los tratamientos asistidos

con psicodélicos clásicos en estos padecimientos teniendo en cuenta los resultados obtenidos en otras poblaciones y que es una afección independiente que padece gran parte de la población.

En cuanto a las limitaciones de las investigaciones relevadas, tenemos el bajo tamaño de la muestra de la mayoría de los ensayos. El estudio que tuvo la muestra más grande fue el de Goodwin et al. (2022), con 233 participantes. El resto de los estudios tuvieron muestras considerablemente menores, lo que podría influir sobre la validez de los resultados, así como dificultar la capacidad de detectar diferencias estadísticamente significativas. Otra limitación es el cegamiento en los estudios. En todos los estudios de la presente revisión en los cuales se les propuso a los participantes pruebas de cegamiento, la mayoría de los participantes acertaron en el grupo que se encontraban. Por otro lado en el estudio de Slosower et al. (2023), donde cada sujeto fue su propio control recibiendo placebo en la primera sesión y tratamiento en la segunda sesión, el efecto de arrastre pudo haber dificultado la demostración de los efectos esperados.

En el estudio de Carhart-Harris et al. (2021), donde se propuso comparar el tratamiento de psilocibina con escitalopram, aumentó la dificultad de alcanzar significancia estadística, dado que el escitalopram pertenece al grupo de tratamientos farmacológicos de mayor eficacia demostrada en esta población. Para contrarrestar esta dificultad podría realizarse un estudio similar con una muestra más amplia, aunque la deseabilidad de los participantes podría interferir en los resultados. Por otro lado, el estudio de Goodwin et al. (2022), que separó la muestra en tres grupos recibiendo diferentes dosis de psilocibina, parece haber sido uno de los más efectivos en términos de cegamiento, ya que todos los participantes sabían que recibirían psilocibina, reduciendo así el factor de deseabilidad y evitando efectos de arrastre que pudieran obstaculizar los resultados.

Conclusiones

Los resultados de la presente revisión sistemática revelan que la terapia asistida por psicodélicos clásicos es una opción prometedora en el tratamiento de la ansiedad en diferentes poblaciones, así como en diferentes condiciones psicológicas. Estos estudios también muestran que en contextos supervisados y con estrictos criterios de exclusión, el tratamiento es seguro y presenta posibles efectos positivos en diferentes aspectos a mediano y largo plazo.

En cuanto a la ansiedad, en pacientes terminales, la experiencia con psicodélicos mostró beneficios en sus síntomas, asociándose con una visión más optimista y trascendental hacia la muerte. En personas con depresión, mediante el uso de psilocibina, se observaron posibles mejoras tanto en sus síntomas depresivos como de ansiedad, alcanzando significativos porcentajes de remisiones clínicas. En el caso de la ansiedad social, si bien los efectos directos sobre la ansiedad no fueron concluyentes, se observaron mejoras en la autopercepción del habla, lo que puede favorecer un posible tratamiento de interacción social mediante el uso de ayahuasca. En poblaciones no clínicas aunque no se observaron efectos en la ansiedad, se mostraron potenciales beneficios en otros aspectos subjetivos. Si bien estos datos, sugieren que el tratamiento con psicodélicos puede tener beneficios significativos en la ansiedad, no se registraron estudios específicos en poblaciones con TAG. Considerando que el TAG es uno de los padecimientos mentales con mayor prevalencia a nivel mundial, que deriva en múltiples problemas de salud general y teniendo en cuenta los resultados obtenidos sobre el efecto en la ansiedad de diversas poblaciones, se justifica aumentar los estudios clínicos en esta población.

A medida que las distintas investigaciones en la terapia asistida por psicodélicos avanzan mostrando resultados prometedores, también es importante profundizar en aspectos como la seguridad del tratamiento, el manejo adecuado de posibles efectos adversos, conocer mejor que pacientes no son adecuados para esta terapia y las modalidades más efectivas de aplicación. Esto permitiría lograr tratamientos más eficientes y seguros, minimizando los riesgos.

Además de promover mejoras en la ansiedad y en otras condiciones psicológicas, los psicodélicos también podrían ofrecer nuevas perspectivas terapéuticas para el bienestar general, e incluso social, al fomentar comportamientos más empáticos y altruistas en los pacientes. Estos resultados, sumado a los avances novedosos en el tratamiento con psicodélicos en otras áreas como el tratamiento de adicciones, trastornos obsesivo-compulsivos y la anorexia nerviosa, abren nuevas posibilidades en el campo de la salud mental y destacan el posible aporte de los psicodélicos en el bienestar general.

Referencias bibliográficas

- Agin-Liebes, G. I., Malone, T., Yalch, M. M., Mennenga, S. E., Ponté, K. L., Guss, J., Bossis, A. P., Grigsby, J., Fischer, S., & Ross, S. (2020). Long-term follow-up of psilocybin-assisted psychotherapy for psychiatric and existential distress in patients with life-threatening cancer. *Journal of Psychopharmacology*, 34(2), 155-166. <https://doi.org/10.1177/0269881119891540>
- Agrawal, M. E., Emanuel, E., Richards, B., Richards, W., Roddy, K., & Thambi, P. (2023). Assessment of psilocybin therapy for patients with cancer and major depression disorder. *JAMA Oncology*, 9(6), 864-866. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2023.0351>
- American Psychiatric Association. (2014). *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* (5ª ed.). Editorial Médica Panamericana.
- Apud, I. (2016). Pharmacology of consciousness or pharmacology of spirituality? A historical review of psychedelic clinical studies. *The Journal of Transpersonal Psychology*, 48(2), 150-167.
- Apud, I., Carrera, I., Scuro, J., & Montero, F. (2021). ¿Es posible desarrollar investigaciones clínicas utilizando sustancias psicodélicas en Uruguay? *Revista de Psiquiatría del Uruguay*, 85(1), 63-76. <https://doi.org/10.46706/PSI/85>
- Apud, I., Montero, F. y Craig, I. (2023). *Revisión sistemática de la terapia con psilocibina en ansiedad y depresión de pacientes oncológicos. Cuadernos de Neuropsicología/Panamerican Journal of Neuropsychology*, 17(1), <https://doi.org/10.1001/CNPS/17.1.203>
- Bados, A. (2009). *Trastorno de ansiedad generalizada*. Departament de Personalitat, Avaluació i Tractament Psicològic, Facultat de Psicologia, Universidad de Barcelona.
- Becerra-García, A. M., Madalena, A. C., Estanislau, C., Rodríguez-Rico, J. L., Dias, H., Bassi, A., Chagas-Bloes, D. A., & Morato, S. (2007). Ansiedad y miedo: Su valor adaptativo y maladaptaciones. *Revista Latinoamericana de Psicología*, 39(1), 75-81 <https://doi.org/10.14349/RLP.V39I1.571>
- Beck, A. T., Epstein, N., Brown, G., & Steer, R. A. (1988). An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *Journal of consulting and clinical psychology*, 56(6), 893-897. <https://doi.org/10.1037//0022-006x.56.6.893>
- Belser, A. B.-L., Agin-Liebes, G., & Ross, S. (2017). Patient experiences of psilocybin-assisted psychotherapy: An interpretative phenomenological analysis. *Journal of Humanistic Psychology*, 57(4), 354-388. <https://doi.org/10.1177/0022167817706884>.
- Belzer, K., & Schneier, F. R. (2004). Comorbidity of anxiety and depressive disorders: Issues in conceptualization, assessment, and treatment. *Journal of Psychiatric Practice*, 10(5), 296-306. <https://doi.org/10.1097/00131746-200409000-00005>

- Biscoe, N. B., Bonson, A., Slavin, M., & Busuttil, W. (2023). Psilocybin-assisted psychotherapy for the treatment of PTSD in UK armed forces veterans: A feasibility study protocol. *European Journal of Trauma & Dissociation*, 7(4), 100359. <https://doi.org/10.1016/j.ejtd.2023.100359>
- Buitrago Ramírez, F., Ciurana Misol, R., Fernández Alonso, M. D. C., Tizón, J. L., & Miembros del Grupo de Salud Mental (2022). Prevención de los trastornos de la salud mental. Hijos de familias monoparentales [Prevention of mental health disorders in primary care: Children of single-parent families. Pregnancy in adolescence]. *Atencion primaria*, 54 Suppl 1(Suppl 1), 102445. <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2022.102445>
- Carhart-Harris, R., Giribaldi, B., Watts, R., Baker-Jones, M., Murphy-Beiner, A., Murphy, R., Martell, J., Blemings, A., Erritzoe, D., & Nutt, D. J. (2021). Trial of psilocybin versus escitalopram for depression. *New England Journal of Medicine*, 384(15), 1402-1411. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2032994>
- Dawood Hristova, J. J., & Pérez-Jover, V. (2023). Psychotherapy with Psilocybin for Depression: Systematic Review. *Behavioral sciences (Basel, Switzerland)*, 13(4), 297.
- De Celis Sierra, M., & Méndez Ruiz, JA (2020). La eficacia de la psicoterapia psicoanalítica: rumores, certezas y controversias una década después de Shedler. *Aperturas Psicoanalíticas: Revista de Psicoanálisis*, (63), 1-29 <https://doi.org/10.3390/bs13040297>
- Dolder, P. C., Schmid, Y., Haschke, M., Rentsch, K. M., & Liechti, M. E. (2015). Pharmacokinetics and concentration-effect relationship of oral LSD in humans. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 19(1), pyv072. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyv072>
- Dolder, P. C., Schmid, Y., Müller, F., Borgwardt, S., & Liechti, M. E. (2016). LSD acutely impairs fear recognition and enhances emotional empathy and sociality. *Neuropsychopharmacology*, 41(11), 2638-2646. <https://doi.org/10.1038/npp.2016.82>
- Dolder, P. C., Schmid, Y., Steuer, A. E., Kraemer, T., Rentsch, K. M., Hammann, F., & Liechti, M. E. (2017). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of lysergic acid diethylamide in healthy subjects. *Clinical Pharmacokinetics*, 56(10), 1219-1230. <https://doi.org/10.1007/s40262-017-0513-9>
- Dos Santos, R. G., Osório, F. de L., Rocha, J. M., Rossi, G. N., Bouso, J. C., Rodrigues, L. S., Silveira, G. de O., Yonamine, M., & Hallak, J. E. C. (2021). Ayahuasca improves self-perception of speech performance in subjects with social anxiety disorder: A pilot, proof-of-concept, randomized, placebo-controlled trial. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 41(5), 540-550. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001428F>
- Expósito-Duque, V., Torres-Tejera, M. E., & Domínguez Domínguez, J. A. (2024). Determinantes sociales de la ansiedad en el siglo XXI. *Atención Primaria Práctica*, 6(2). <https://doi.org/10.1016/j.appr.2024.100192>

- Fernández Stojkic, M. P. (2024). *Avances en el tratamiento farmacológico y no farmacológico del trastorno de ansiedad generalizada: Una revisión sistemática*. Universidad Católica de Santa María. <https://hdl.handle.net/20.500.12920/13579>
- Gasser, P. H.-K., Holstein, D., Michel, Y., Doblin, R., Yazar-Klosinski, B., Passie, T., & Brenneisen, R. (2014). Safety and efficacy of lysergic acid diethylamide-assisted psychotherapy for anxiety associated with life-threatening diseases. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 202(7), 513-520. <https://doi.org/10.1097/NMD.000000000000113>
- Glue, P., Neehoff, S. M., Medicott, N. J., Gray, A., Kibby, G., & McNaughton, N. (2018). Safety and efficacy of maintenance ketamine treatment in patients with treatment-refractory generalized anxiety and social anxiety disorders. *Journal of Psychopharmacology*, 32(6), 663-667. <https://doi.org/10.1177/0269881118762073>
- Glue, P. M.-F. (2017). Ketamine's dose-related effects on anxiety symptoms in patients with treatment refractory anxiety disorders. *Journal of Psychopharmacology*, 31(10), 1302-1305 <https://doi.org/10.1177/0269881117705089>
- Glue, P., Neehoff, S., Sabadel, A., Broughton, L., Le Nedelec, M., Shadli, S., McNaughton, N., & Medicott, N. J. (2020). Effects of ketamine in patients with treatment-refractory generalized anxiety and social anxiety disorders: Exploratory double-blind psychoactive-controlled replication study. *Journal of Psychopharmacology*, 34(3), 267-272. <https://doi.org/10.1177/0269881119874457>
- Godoy, L. D., Rossignoli, M. T., Delfino-Pereira, P., Garcia-Cairasco, N., & Umeoka, E. H. de L. (2018). A comprehensive overview on stress neurobiology: Basic concepts and clinical implications. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 12, 127. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2018.00127>.
- Goodwin, G. M., Aaronson, S. T., Alvarez, O., Arden, P. C., Baker, A., Bennett, J. C., Bird, C., Blom, R. E., Brennan, C., Bruschi, D., Burke, L., Campbell-Coker, K., Carhart-Harris, R., Cattell, J., Daniel, A., DeBattista, C., Dunlop, B. W., Eisen, K., Feifel, D., Forbes, M., Haumann, H. M., Hellerstein, D. J., Hoppe, A. I., Husain, M. I., Jelen, L. A., Kamphuis, J., Kawasaki, J., Kelly, J. R., Key, R. E., Kishon, R., Knatz Peck, S., Knight, G., Koolen, M. H. B., Lean, M., Licht, R. W., Maples-Keller, J. L., Mars, J., Marwood, L., McElhiney, M. C., Miller, T. L., Mirow, A., Mistry, S., Mletzko-Crowe, T., Modlin, L. N., Nielsen, R. E., Nielson, E. M., Offerhaus, S. R., O'Keane, V., Páleníček, T., Printz, D., Rademaker, M. C., van Reemst, A., Reinholdt, F., Repantis, D., Rucker, J., Rudow, S., Ruffell, S., Rush, A. J., Schoevers, R. A., Seynaeve, M., Shao, S., Soares, J. C., Somers, M., Stansfield, S. C., Sterling, D., Strockis, A., Tsai, J., Visser, L., Wahba, M., Williams, S., Young, A. H., Ywema, P., Zisook, S., & Malievskaia, E. (2022). Single-dose psilocybin for a treatment-resistant episode of major depression. *The New England Journal of Medicine*, 387(18), 1637-1648. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206443>.
- Goodwin, G. M., Aaronson, S. T., Alvarez, O., Atli, M., Bennett, J. C., Croal, M., DeBattista, C., Dunlop, B. W., Feifel, D., Hellerstein, D. J., Husain, M. I., Kelly, J. R., Lennard-Jones, M. R., Licht, R. W., Marwood, L., Mistry, S., Páleníček, T., Redjep, O., Repantis, D., Schoevers, R. A., Septimus, B.,

- Simmons, H. J., Soares, J. C., Somers, M., Stansfield, S. C., Stuart, J. R., Tadley, H. H., Thiara, N. K., Tsai, J., Wahba, M., Williams, S., Winzer, R. I., Young, A. H., Young, M. B., & Zisook, S. (2023). Single-dose psilocybin for a treatment-resistant episode of major depression: Impact on patient-reported depression severity, anxiety, function, and quality of life. *Journal of Affective Disorders*, 327, 120–127. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.01.108>
- Griffiths, R. R., Johnson, M. W., Carducci, M. A., Umbricht, A., Richards, W. A., Richards, B. D., Cosimano, M. P. y Klinedinst, M. A. (2016). Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial. *Journal of Psychopharmacology*, 30(12), 1181–1197. <https://doi.org/https://doi.org/10.1177/0269881116675513>
- Grob, C. S., Danforth, A. L., Chopra, G. S., Hagerty, M., McKay, C. R., Halberstadt, A. L., & Greer, G. R. (2011). Pilot study of psilocybin treatment for anxiety in patients with advanced-stage cancer. *Archives of General Psychiatry*, 68(1), 71–78. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.116>.
- Grof, S. G. (1973). LSD-assisted psychotherapy in patients with terminal cancer. *International Pharmacopsychiatry*, 8(3), 129–144. <https://doi.org/10.1159/000467984>
- Hamilton, M. (1959). The assessment of anxiety states by rating. *British Journal of Medical Psychology*, 32(1), 50–55. <https://doi.org/10.1111/j.2044-8341.1959.tb00467.x>
- Holze, F., Gasser, P., Müller, F., & Liechti, M. E. (2022). Lysergic acid diethylamide-assisted therapy in patients with anxiety with and without a life-threatening illness: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study. *Biological Psychiatry*, 93(1), 150–159. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2022.08.025>
- Kraehenmann, R., Preller, K. H., Scheidegger, M., Pokorny, T., Bosch, O. G., Seifritz, E., & Vollenweider, F. X. (2014). Psilocybin-induced decrease in amygdala reactivity correlates with enhanced positive mood in healthy volunteers. *Biological Psychiatry*, 78(8), 572–581. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.04.010>
- Ledwos, N., Rodas, J. D., Husain, M. I., Feusner, J. D., & Castle, D. J. (2023). Therapeutic uses of psychedelics for eating disorders and body dysmorphic disorder. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 37(1), 3–13. <https://doi.org/10.1177/02698811221140009>
- Liberati, A., Altman, D. G., Tetzlaff, J., Mulrow, C., Gøtzsche, P. C., Ioannidis, J. P. A., Clarke, M., Devereaux, P. J., Kleijnen, J., & Moher, D. (2009). The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate healthcare interventions: Explanation and elaboration. *PLoS Medicine*, 6(7). <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000100>

- Liechti, M. E., Dolder, P. C., & Schmid, Y. (2017). Alterations of consciousness and mystical-type experiences after acute LSD in humans. *Psychopharmacology (Berl)*, 234(9-10), 1499-1510. <https://doi.org/10.1007/s00213-016-4453-0>
- Ling, T. M., & Buckman, J. (1963). The treatment of anxiety with lysergic acid and methyl phenidate. *Practitioner*, 191, 201-204.
- Lovibond, P. F., & Lovibond, S. H. (1995). The structure of negative emotional states: comparison of the Depression Anxiety Stress Scales (DASS) with the Beck Depression and Anxiety Inventories. *Behaviour research and therapy*, 33(3), 335–343. [https://doi.org/10.1016/0005-7967\(94\)00075-u](https://doi.org/10.1016/0005-7967(94)00075-u)
- Lozano, F., Apud, I., Carrera, I., Scuro, J., y otros. (2023). Psicoterapia asistida con psilocibina: la esperanza de la integralidad. *Psicofarmacología*, 2-11. <https://www.researchgate.net/publication/378400510>
- Malone, T. C., Mennenga, S. E., Guss, J., Podrebarac, S. K., Owens, L. T., Bossis, A. P., Belsler, A. B., Agin-Liebes, G., Bogenschutz, M. P., & Ross, S. (2018). Individual experiences in four cancer patients following psilocybin-assisted psychotherapy. *Frontiers in Pharmacology*, 9, 256. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00256>
- McGlothlin, W. C., Cohen, S., & McGlothlin, M. S. (1967). Long lasting effects of LSD on normals. *Archives of General Psychiatry*, 17(5), 521-532. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1967.01730290009002>
- McKenna, T. (1999). *Food of the Gods: The Search for the Original Tree of Knowledge: A Radical History of Plants, Drugs and Human Evolution*.
- Pollan, M. (2018). *Cómo cambiar tu mente: Lo que la nueva ciencia de los psicodélicos nos enseña sobre la consciencia, la muerte, la adicción, la depresión y la trascendencia* (1ª ed., Trad. Manuel Manzano). Debate.
- Psychedelic Support. (2024). *Psychedelic substance guides*. <https://psychedelic.support/articles/category/psychedelic-substance-guides/>
- Ross, S. B.-L., Bossis, A., Guss, J., Agin-Liebes, G., Malone, T., Cohen, B., Mennenga, S. E., Belsler, A., Kalliontzi, K., Babb, J., Su, Z., Corby, P., & Schmidt, B. L. (2016). Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with life-threatening cancer: A randomized controlled trial. *Journal of Psychopharmacology*, 30(12), 1165-1180. <https://doi.org/10.1177/0269881116675512>
- Rossi, G. N., Rocha, J. M., Osório, F. L., Bouso, J. C., Ona, G., Silveira, G. de O., Yonamine, M., Bertozzi, G., Crevelin, E. J., Queiroz, M. E., Crippa, J. A. S., Hallak, J. E. C., & Dos Santos, R. G. (2023). Interactive effects of ayahuasca and cannabidiol in social cognition in healthy volunteers: A pilot, proof-of-concept, feasibility, randomized-controlled trial. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 43(4), 339-349. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000001691>

- Schmid, Y., & Liechti, M. E. (2018). Long-lasting subjective effects of LSD in normal subjects. *Psychopharmacology*, 235(2), 535–545. <https://doi.org/10.1007/s00213-017-4733-3>
- Schmid, Y. E., Enzler, F., Gasser, P., Grouzmann, E., Preller, K. H., Vollenweider, F. X., Brenneisen, R., Müller, F., Borgwardt, S., & Liechti, M. E. (2015). Acute effects of lysergic acid diethylamide in healthy subjects. *Biological Psychiatry*, 78(8), 544-553. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.11.015>
- Sicignano, D., Hernandez, A.V., Schiff, B., Elmahy, N., & White, C.M. (2024). The impact of psychedelics on patients with alcohol use disorder: a systematic review with meta-analysis. *Current medical research and opinion*, 40(2), 293-302 <https://doi.org/10.1080/03007995.2023.2296968>
- Sloshower, J., Skosnik, P. D., Safi-Aghdam, H., Pathania, S., Syed, S., Pittman, B., & D'Souza, D. C. (2023). Psilocybin-assisted therapy for major depressive disorder: An exploratory placebo-controlled, fixed-order trial. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 37(7), 698–706. <https://doi.org/10.1177/02698811231154852>
- Spielberger, C. D., Gorsuch, R. L., Lushene, R., Vagg, P. R., & Jacobs, G. A. (1983). *State-Trait Anxiety Inventory for Adults: Manual*. Mind Garden. <https://doi.org/10.1177/02698811231154852>
- Spitzer, R. L., Kroenke, K., Williams, J. B. W., & Löwe, B. (2006). A brief measure for assessing generalized anxiety disorder: The GAD-7. *Archives of Internal Medicine*, 166(10), 1092-1097. <https://doi.org/10.1001/archinte.166.10.1092>
- Strajhar, P., Schmid, Y., Liakoni, E., Dolder, P. C., Rentsch, K. M., Kratschmar, D. V., Odermatt, A., & Liechti, M. E. (2016). Acute effects of lysergic acid diethylamide on circulating steroid levels in healthy subjects. *Journal of Neuroendocrinology*, 28(3), 12374. <https://doi.org/10.1111/jne.12374>.
- Swift, T. C., Belsler, A. B., & Ross, S. (2017). Cancer at the dinner table: Experiences of psilocybin-assisted psychotherapy for the treatment of cancer-related distress. *Journal of Humanistic Psychology*, 57(5), 488–519. <https://doi.org/10.1177/0022167817715966>
- Uthaug, M. V., Mason, N. L., Toennes, S. W., Reckweg, J. T., de Sousa Fernandes Perna, E. B., Kuypers, K. P. C., van Oorsouw, K., Riba, J., & Ramaekers, J. G. (2021). A placebo-controlled study of the effects of ayahuasca, set and setting on mental health of participants in ayahuasca group retreats. *Psychopharmacology*, 238(7), 1899-1910. <https://doi.org/10.1007/s00213-021-05817-8>
- Weston, N. M., Gibbs, D., Bird, C. I. V., Daniel, A., Jelen, L. A., Knight, G., Goldsmith, D., Young, A. H., & Rucker, J. J. (2020). Historic psychedelic drug trials and the treatment of anxiety disorders. *Depression and Anxiety*, 37(12), 1261-1279. <https://doi.org/10.1002/da.23065>
- World Health Organization. (2023, September 27). *Anxiety disorders*. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/anxiety-disorders>

Zeifman, R. J., Wagner, A. C., Monson, C. M., & Carhart-Harris, R. L. (2023). How does psilocybin therapy work? An exploration of experiential avoidance as a putative mechanism of change. *Journal of Affective Disorders*, 334, 100-112. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.04.105>

Zigmond, A. S., & Snaith, R. P. (1983). The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 67(6), 361-370. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x>