
REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA TERAPIA CON PSILOCIBINA EN ANSIEDAD Y DEPRESIÓN DE PACIENTES ONCOLÓGICOS

Systematic Review of psilocybin assisted therapy for anxiety and depression in oncological patients

Revisão sistemática sobre a terapia com psilocibina em casos de ansiedade e depressão de pacientes oncológicos

RECIBIDO: 24 octubre 2022 / ACEPTADO: 10 enero 2023

Ismael Apud¹ Federico Montero² Ingrid Craig³

¹Universidad de la República, Uruguay.

²Sociedad Uruguaya de Análisis y Modificación de la Conducta (SUAMOC), Uruguay.

³Hospital Argerich, Argentina.

RESUMEN

Palabras Clave: Psilocibina; Terapia Asistida; Cáncer; Ansiedad; Depresión; Revisión Sistemática.

Keywords: Psilocybin-Assisted Therapy; Cancer; Anxiety; Depression; Systematic Review.

Palavras-chave: Psilocibina; terapia assistida; câncer; ansiedade; depressão; revisão sistemática.

El presente artículo es una revisión sistemática de los estudios clínicos aleatorizados y controlados sobre el efecto terapéutico de la terapia asistida con psilocibina en la ansiedad y depresión de pacientes oncológicos. Se utilizó el criterio PRISMA, realizando una búsqueda en SCOPUS y PubMed el 18 de mayo de 2022, que incluyó tanto resultados cuantitativos como cualitativos. Se eligieron finalmente 8 artículos que presentan los resultados de 3 ensayos clínicos. En su conjunto, los estudios muestran la seguridad y efectividad de la terapia asistida con psilocibina en el tratamiento de la depresión y ansiedad en pacientes oncológicos. El efecto parece estar mediado por las experiencias subjetivas de corte místico y trascendental que se producen durante las sesiones, y que llevan a una reducción de la angustia existencial, así como una mejora en la calidad de vida, en la espiritualidad y el sentido de vida del paciente.

Correspondencia: Ismael Apud. Facultad de Psicología, Universidad de la República. Tristán Narvaja 1674, 11200 Montevideo, Uruguay. Correo electrónico: ismaelapud@psico.edu.uy



ABSTRACT

The current article is a Systematic review of Randomized Controlled Clinical Trials about the therapeutic effect of psilocybin-assisted therapy for the treatment of depression and anxiety in patients with cancer. A PRISMA criterion was used. SCOPUS and PubMed databases were searched up to May 18, 2022, including both quantitative and qualitative results. The final sample included 8 articles, from 3 different clinical trials. Overall, the studies show the safety and efficacy of psilocybin assisted therapy in the treatment of depression and anxiety in oncological patients. The effect seems to be mediated by mystical and transcendental subjective experiences that are produced during the sessions. Those experiences may produce a reduction in existential distress, and an enhancement in patient's quality of life, spirituality, and life meaning.

RESUMO

O presente artigo é uma revisão sistemática dos estudos clínicos aleatórios e controlados sobre o efeito terapêutico da terapia assistida com psilocibina em casos de ansiedade e depressão de pacientes oncológicos. Foi utilizado o critério PRISMA, realizando uma busca no SCOPUS e PubMed no dia 18 de Maio de 2022, que inclui tanto resultados quantitativos quanto qualitativos. Foram escolhidos, finalmente, oito artigos que apresentam os resultados de três ensaios clínicos. De modo geral, os estudos mostram a segurança e efetividade da terapia assistida co-psilocibina no tratamento da depressão e da ansiedade em pacientes oncológicos. O efeito parece estar mediado pelas experiências subjetivas de corte místico e transcendental produzidas durante as sessões, e que levam a uma redução da angústia existencial, assim como uma melhora na qualidade de vida, na espiritualidade e no sentido de vida do paciente.

Ser diagnosticado con una enfermedad potencialmente terminal es un evento de consecuencias mayores en la trayectoria vital de una persona, que derivan en problemas psicológicos como depresión, ansiedad, sentimientos de aislamiento social, ideas suicidas y otros síntomas (Mitchell et al., 2011). Estas comorbilidades afectan no solamente la calidad de vida de los pacientes, sino también la adherencia al tratamiento y el deseo de seguir viviendo, llevando a mayores tasas de mortalidad y suicidios (Pinquart y Duberstein, 2010). Una estrategia frecuente para lidiar con estos problemas es el uso de antidepresivos, aunque éstos no parecen adecuarse del todo a la población oncológica, siendo que la evidencia indica una baja eficacia (Ostuzzi et al., 2015). Algunas de las razones de esta inadecuación parecen estar relacionadas a como las enfermedades terminales desencadenan distintas formas de angustia existencial, desesperanza, pérdida de sentido frente a la vida y desmoralización (Chochinov et al., 1998).

Como alternativa, en los últimos años ha cobrado especial importancia enfoques que contemplan la espiritualidad y la búsqueda de sentido para un mejor afrontamiento frente a la amenaza de una inminente muerte (Kissane, 2000). Las prácticas espirituales parecen ser estrategias frecuentemente utilizadas para el afrontamiento de problemas de salud en distintas culturas. Algunas de estas prácticas tradicionales incluyen psicodélicos, esto es, sustancias psicoactivas que actúan sobre la transmisión serotoninérgica del sistema nervioso, alterando la conciencia, percepción, emociones y cognición (McKenna y Riba, 2018).

En los comienzos de los años 50', los psicodélicos fueron investigados por la psiquiatría en tanto sustancias promisorias en el tratamiento de problemas mentales como las adicciones (Ludwig et al., 1969), la depresión (Delay et al., 1963) y el tratamiento de enfermos terminales (Grof et al., 1973; Kast y Collins, 1964; Pahnke et al., 1969). Sin embargo, la inclusión de los psicodélicos o "alucinógenos" en la Lista 1 de sustancias prohibidas en los años 70' ocasionó la suspensión de las investigaciones clínicas por varias décadas, principalmente debido a su conexión con los movimientos contraculturales de la época. Es en los años 90' que la agenda retoma su curso, a través de distintas universidades en el viejo y nuevo mundo (Apud et al., 2021).

El renacimiento psicodélico se da en un contexto donde la investigación clínica a través de la aleatorización y el uso de grupos de control se ha vuelto el estándar de la investigación biomédica. En la primera oleada psicodélica de los años 1950-1970, la medicina basada en la evidencia a través de ensayos controlados aleatorizados no estaba implementada en todo su rigor, y las investigaciones solían ser de "etiqueta abierta" (Apud, 2020). Actualmente, la investigación clínica psicodélica avanza a

posibles escenarios de aplicaciones terapéuticas, con el MDMA en Fase III para el tratamiento de estrés postraumático, y la psilocibina en Fase II para el tratamiento psicológico en enfermos terminales.

La psilocibina es una sustancia presente en distintas especies de hongos de Latinoamérica, utilizada desde tiempos prehispánicos con fines religiosos, y aislada por primera vez a fines de los años 50' (Hofmann, 2006). En los últimos tiempos, está siendo estudiada en su potencial terapéutico en aflicciones como el trastorno obsesivo-compulsivo (Moreno et al., 2006), la depresión (Carhart-Harris et al., 2021) y el uso problemático del tabaco (Johnson et al., 2017). Una investigación que sirvió de preámbulo para estos estudios fue la de Griffiths et al. (2006), quienes administraron 30 mg/70 kg de psilocibina a 36 voluntarios sanos, evaluando la seguridad de la sustancia, y describiendo la generación de experiencias místicas durante el efecto agudo de la ingesta, así como el potencial efecto posterior de las mismas sobre la calidad de vida de los participantes.

Actualmente existe un interés en el uso de psicodélicos para el tratamiento de la ansiedad, depresión y angustia existencial de pacientes terminales. Ensayos clínicos con psilocibina y LSD vienen realizándose con promisorios resultados (Gasser et al., 2014; Griffiths et al., 2016; Grob et al., 2011). Distintas revisiones sistemáticas y metaanálisis han surgido a partir de este interés. Por ejemplo, Reiche et al. (2018) realizan una revisión sistemática sobre psicodélicos clásicos en el tratamiento de ansiedad y depresión en pacientes con enfermedades potencialmente mortales. La revisión incluye estudios de etiqueta abierta, lo que les permite la inclusión de aquellos del período temprano 1950-1970, así como otros no estrictamente relacionados con pacientes oncológicos. Vargas et al. (2020) y Yu et al. (2021) realizan una revisión sistemática y metaanálisis de los estudios con psilocibina más recientes, que cumplen el "estándar dorado" de la investigación clínica, esto es, el uso de un grupo control y la aleatorización. Los metaanálisis de ambos estudios confirman la efectividad y seguridad del tratamiento.

Sin embargo, las revisiones mencionadas han excluido los resultados cualitativos de dichos ensayos, así como no ofrecen descripciones sobre el componente asistido de la intervención. Dicha limitación no es menor, siendo que los estudios sugieren la centralidad tanto de las experiencias subjetivas como del setting en el efecto psicoterapéutico que ésta produce (Yaden y Griffiths, 2021). El estudio de las experiencias subjetivas bajo los efectos de los psicodélicos tiene una tradición propia en la investigación psicológica cualitativa y las etnografías antropológicas (Apud, 2020). El interés se ha trasladado recientemente al campo de los ensayos clínicos y las neurociencias, con estudios cualitativos que describen y categorizan las experiencias de los sujetos experimentales (Belser et al., 2017; Noorani et al., 2018; Turton et al., 2014).

Tomando en cuenta estos vacíos en las revisiones anteriores, el presente artículo realiza una revisión sistemática sobre los ensayos controlados aleatorizados publicados hasta el momento sobre terapia asistida con psilocibina para el tratamiento de la ansiedad, depresión y angustia existencial en pacientes oncológicos, tomando en cuenta todos los artículos de dichos ensayos para la integración de los resultados cuantitativos y cualitativos.

Método

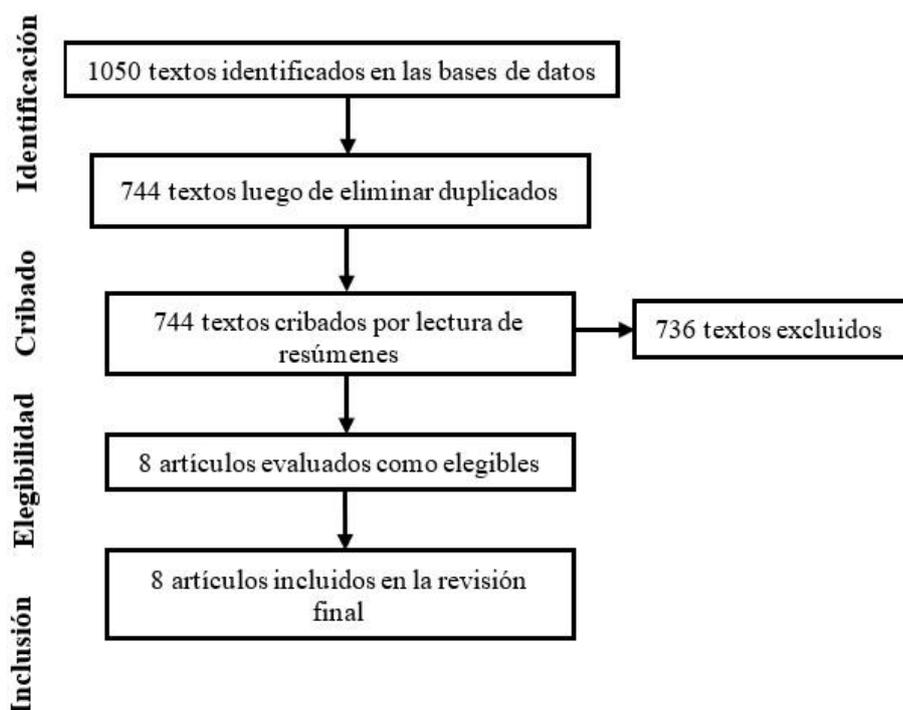
Como criterio de inclusión para la revisión sistemática se consideraron los estudios clínicos (con grupo control y aleatorización) que utilicen psilocibina para el tratamiento de la ansiedad y/o depresión en pacientes oncológicos. El procedimiento utilizado ha seguido la guía PRISMA para revisiones sistemáticas (Liberati et al., 2009). La búsqueda electrónica fue realizada en las bases de datos SCOPUS y PubMed, considerando como idiomas de búsqueda el inglés, el español y el portugués.

El código de búsqueda fue el siguiente (adaptado a las funciones, filtros y operadores de cada base de datos): (psilocyb* OR psilocib* OR psilocin*) AND (ansieda* OR anxiety OR depres* OR end-of-life OR end of life OR final de vida OR final de la vida OR fim da vida OR palliative OR paliativo* OR cancer OR cáncer OR câncer OR dying OR terminal).

La búsqueda fue restringida a títulos, resúmenes y palabras clave. La fecha de descarga de las bases de datos fue el 18 de mayo de 2022. No se consideró una fecha más temprana como límite y no se utilizaron otros criterios de búsqueda (por ejemplo, búsquedas manuales o identificación de materiales en otras revisiones sistemáticas). Posteriormente a la descarga de las bases de datos, se procedió a la remoción de duplicados y luego a un primer cribado de artículos, a través de lectura de títulos y resúmenes. Dos investigadores realizaron dicha tarea en forma independiente (FM e IC). Diferencias entre los resultados fueron discutidas y resueltas en las reuniones de supervisión con un tercer investigador (IA). Posteriormente, los artículos preseleccionados fueron incluidos para su lectura completa.

Resultados

Figura 1
Diagrama de flujo con las fases de la revisión



Se partió de un total de 1050 textos; 723 fueron obtenidos de SCOPUS y 327 de PubMed. Luego de eliminar los textos duplicados, quedaron 744 referencias para un primer cribado de lectura de títulos y resúmenes que resultó en 8 artículos seleccionados para su lectura completa y considerados para la revisión final (ver Figura 1 para el diagrama de flujo). Los 8 artículos corresponden a tres ensayos clínicos distintos; de uno de ellos derivan dos seguimientos (follow-ups) y tres estudios cualitativos. Los ensayos clínicos serían entonces:

1. Un estudio clínico realizado en la Universidad de California Los Ángeles, con un seguimiento de 6 meses, y del que se publica un artículo (Grob et al., 2011).
2. Un estudio clínico realizado en la Universidad Johns Hopkins de Baltimore, con un seguimiento de 6 meses, del que se publica un artículo (Griffiths et al., 2016).
3. Un estudio clínico realizado en la Universidad de Nueva York, y del que derivan varios artículos: el primer artículo presenta el estudio clínico aleatorizado con un seguimiento de 6 meses (Ross et al., 2016). Posteriormente se publican tres artículos con los resultados cualitativos de las entrevistas a los pacientes (Belser et al., 2017; Malone et al., 2018; Swift et al., 2017). Finalmente, se realiza un seguimiento posterior de hasta cuatro años y medio, del que derivan dos publicaciones (Agin-Liebes et al., 2020; Ross et al., 2021).

Todos los estudios encontrados fueron realizados en Estados Unidos. Se utilizaron en cada uno de ellos distintas herramientas de evaluación de efectos fisiológicos, efectos subjetivos, efectos/eventos adversos, efectos posteriores, depresión, ansiedad, síntomas psiquiátricos, calidad de vida, espiritualidad y angustia existencial (Tabla 1 para ver una lista de las escalas utilizadas y sus abreviaciones).

Tabla 1

Medidas utilizadas, con sus instrumentos y abreviaciones

Constructo	Instrumento
Medidas cardiovasculares	Presión Sanguínea (PS) y Ritmo Cardíaco (RC)
Depresión	Beck Depression Inventory (BDI y BSI-II) GRID-Hamilton Depression Rating Scale (GRID-HAM-D-17) Profile of Mood States (POMS)
Depresión y ansiedad	Hospital Anxiety Depression Scale (HADS)
Ansiedad	State-Trait Anxiety Inventory (STAI) Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A)
Síntomas Psiquiátricos	Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) Brief Symptom Inventory (BSI)
Experiencia subjetiva	Five Dimension Altered State of Consciousness (5D-ASC) Monitor Rating Questionnaire (MRQ) Hallucinogen Rating Scale (HRS) Mystical Experience Questionnaire (MEQ30) Mystical Scale (MS) Entrevistas semi-estructuradas a participantes (EntPart)
Calidad de vida	McGill Quality Of Life Questionnaire (MQOL) The Life Attitude Profile- Revised (LAP-R) Life Orientation Test-Revised (LOT-R) World Health Organization Quality of Life scale, brief version (WHO-Bref) Purpose in Life (PL)
Espiritualidad	Functional Assessment of Chronic Illness Therapy - Spiritual Well-Being (FACIT-sp) Spiritual-Religious Outcome Scale (S-ROS) Faith Maturity Scale (FMS)
Angustia existencial	Demoralization Scale (DEM) Hopelessness Assessment and Illness (HAI) Death Anxiety Scale (DAS)

Death Transcendence Scale (DTS)

Persisting Effects Questionnaire (PEQ)

Efectos posteriores

Entrevistas a observadores de la comunidad (EntObsC)

Entrevistas semi-estructuradas a participantes (EntPart)

El ensayo clínico de Grob et al. (2011) fue realizado en el centro médico de Harbor-UCLA. El objetivo fue examinar la seguridad y eficacia de la psilocibina en el tratamiento de trastornos psicológicos asociados al cáncer. Se trató de un estudio de doble ciego y que utiliza como control un placebo en forma cruzada, es decir, cada paciente actuó como su propio control, recibiendo en dos sesiones distanciadas por 2 semanas la psilocibina (0,2 mg/kg) y la niacina (250 mg) en forma aleatorizada. La niacina fue elegida como placebo ya que causa cierta reacción fisiológica posterior a su ingesta, sin generar estados alterados de conciencia.

El estudio incluye 12 personas con diagnóstico de cáncer en estado avanzado, 11 de ellas mujeres, en un rango de edad de 36-58 años. Se utilizó el DSM-IV para el diagnóstico de estrés agudo, ansiedad generalizada, ansiedad provocada por el cáncer y el trastorno de adaptación con ansiedad. Como criterios de exclusión no se reclutaron participantes con enfermedades oncológicas vinculadas al sistema nervioso, enfermedades cardiovasculares severas, hipertensión no tratada, problemas hepáticos o renales, diabetes, trastornos del tipo psicótico (esquizofrenia, trastorno bipolar), y trastornos de la ansiedad o afectivos presentes al menos un año antes del diagnóstico de cáncer. Se establecieron como contraindicaciones médicas: curso actual de quimioterapia; medicamentos anticonvulsivos para la epilepsia, insulina o hipoglicémicos; psicofármacos por lo menos dos semanas antes de las sesiones; entre otras.

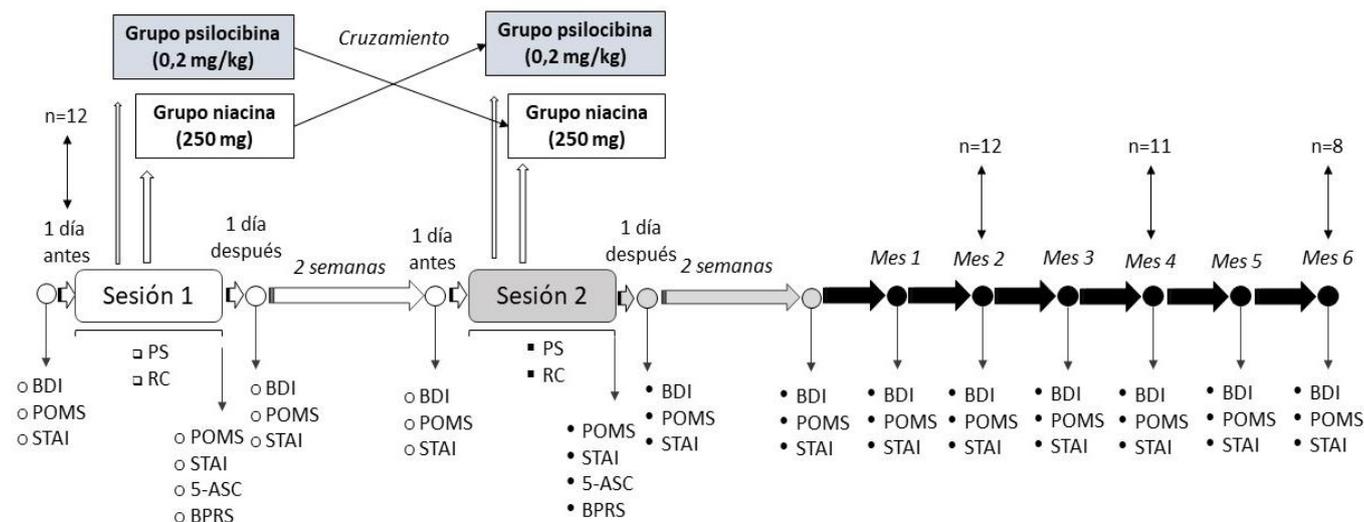
El procedimiento comenzó con reuniones previas entre participantes y el equipo de investigación, donde se les explicó la estructura de las sesiones, los objetivos y cuestiones críticas de la intervención clínica. Las sesiones experimentales se realizaron en el hospital, en una habitación decorada de modo de generar un ambiente agradable. Las participantes pasaron la noche en el hospital. A la mañana siguiente el equipo terapéutico se dedicó a recabar las medidas pre-sesión y ofrecer a las participantes un adecuado apoyo. La psilocibina y niacina fueron administradas en cápsulas orales a las 10 de la mañana, y cada sesión duró aproximadamente 6 horas. Durante la misma los sujetos se recostaron en una cama, usando unos tapaojos y unos auriculares, a través de los que escucharon música preseleccionada. Se permitió la ingesta de bebidas no estimulantes, y se realizaron chequeos a cada hora durante la sesión, midiendo PS y RC, y preguntando brevemente a las participantes sobre cómo se sentían. Al final de la sesión, las participantes tuvieron la oportunidad de discutir sus experiencias, y se realizaron las medidas post-sesión.

El equipo de investigación mantuvo contacto con cada participante hasta 6 meses luego de la segunda sesión, realizando distintas evaluaciones de seguimiento, registrando eventos adversos, evaluando la evolución médica y psicológica, y ofreciendo apoyo psicoterapéutico cuando se necesitase.

Se realizaron distintas evaluaciones y mediciones a lo largo del estudio (ver Figura 2 para visualización de la temporalidad de las mediciones; ver Tabla 1 para la lista de instrumentos y sus abreviaciones).

Los 12 sujetos completaron todas las evaluaciones realizadas en los primeros tres meses de seguimiento; 11 completaron las evaluaciones de los 4 meses de seguimiento, y 8 completaron el total de evaluaciones comprendido en el seguimiento de 6 meses (2 participantes fallecieron de cáncer en el seguimiento y otras dos no pudieron continuar por la progresión de la enfermedad). Las medidas longitudinales fueron todas ellas comparadas con la medida basal.

Figura 2
 Diagrama temporal del estudio de Grob et al. (2011)



En relación con las medidas sobre el efecto agudo de la psilocibina, se debe considerar que la dosis de psilocibina administrada resultó suave (0,2 mg/kg, esto es, 14 mg/70 kg), dado que el estudio puso su énfasis en la seguridad de la intervención. Las medidas cardiovasculares tomadas a cada hora durante las sesiones de psilocibina mostraron una elevación significativa al ser comparadas con la niacina, tanto en el ritmo cardíaco, la presión sistólica y la diastólica. El punto más elevado de la actividad cardíaca fue a las dos horas posteriores a la ingesta de psilocibina. Las medidas de cambios en la experiencia de alteración de la conciencia (5D-ASC) tomadas inmediatamente luego de la sesión describen como la psilocibina, comparada con la niacina, muestra diferencias significativas en las dimensiones: Infinitud Oceánica, Reestructuración Visionaria, Disolución Ansiosa del Ego y Alteraciones Auditivas. También se encontraron diferencias significativas en las subescalas Desrealización Positiva, Despersonalización Positiva, Sentido del Tiempo Alterado, Humor Positivo, Experiencias Similares a la Manía, Alucinaciones Elementales, Pseudoalucinaciones Visuales, Sinestesia, Cambio de Significado en la Percepciones, Facilitación de Recuerdos y Facilitación de imaginación. La escala de evaluación psiquiátrica BPRS no mostró diferencias significativas entre el grupo de intervención y el de control posteriormente a las sesiones.

En relación a las medidas vinculadas a la depresión y el humor (BDI y POMS), los autores describen cierto decrecimiento de las mismas en el grupo de la psilocibina en las primeras dos semanas, aunque sin llegar a una significancia estadística ($p=0,08$ para el BDI, $p=0,06$ para el POMS). En las sesiones con el placebo no se ve esta tendencia decreciente a lo largo de dicho período. Cabe señalar que no hubo equivalencia inicial entre grupo psilocibina y control para las medidas POMS el día anterior a la primera

sesión, siendo que resultaron significativamente elevadas para el grupo que luego fue asignado para la sesión de psilocibina. Luego de la intervención, en las medidas tomadas a las 6 horas posteriores a las sesiones, dichas diferencias desaparecieron, lo cual sugiere un efecto ansiolítico de la psilocibina. Tomando las medidas mensuales realizadas posteriormente a la sesión con psilocibina en ambos grupos, se observa tanto para BDI como para POMS un decrecimiento de los puntajes a lo largo de los meses, aunque alcanza una diferencia significativa solamente para el BDI y a los seis meses finales del seguimiento.

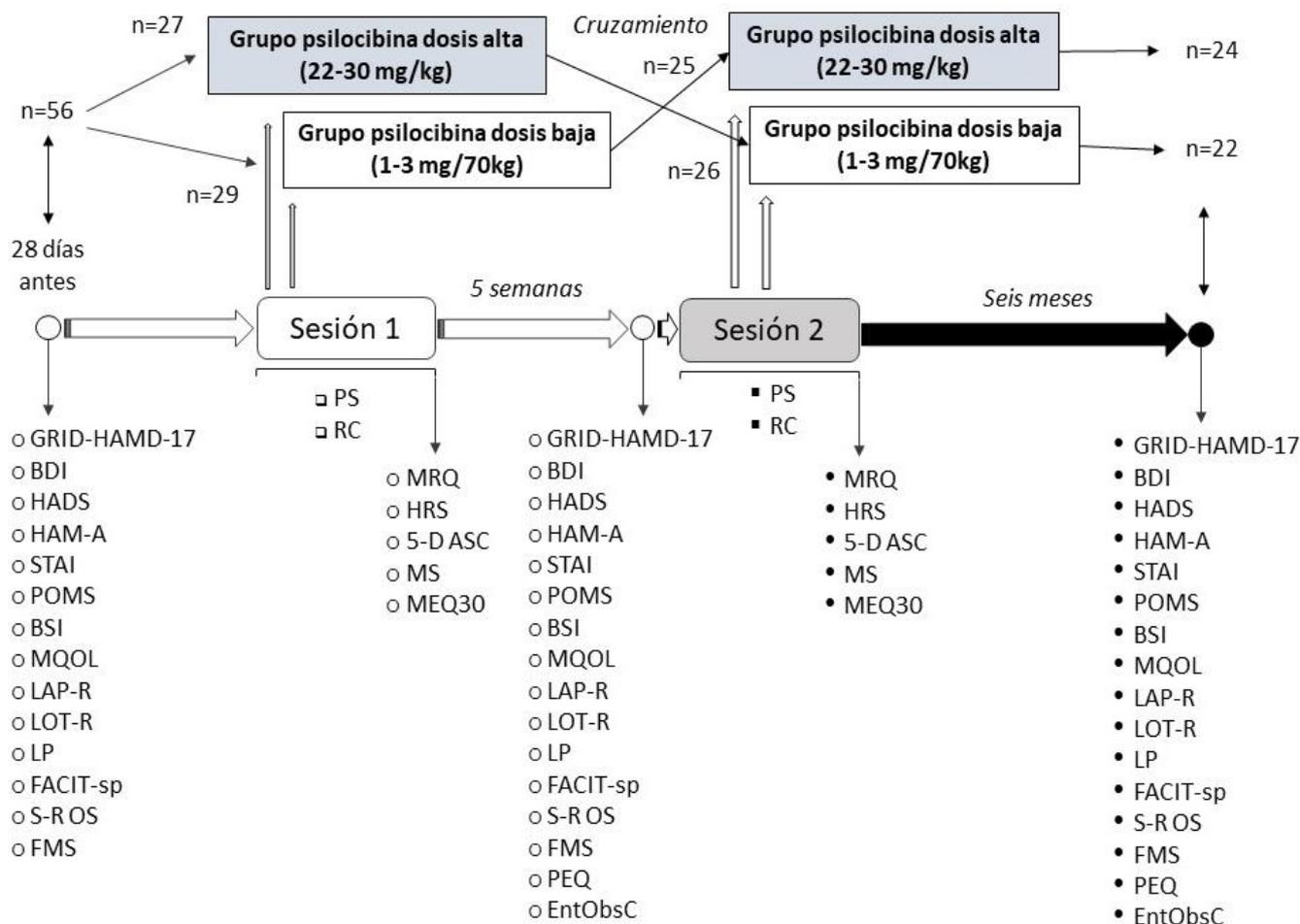
En las medidas de estado y rasgo de ansiedad del STAI, no se observan cambios en las primeras semanas, aunque sí una reducción no significativa de la subescala de estado de ansiedad seis horas luego de la sesión de psilocibina. En el seguimiento mensual del estudio, los cambios en el estado de ansiedad son mínimos, mientras que en el rasgo de ansiedad se observan diferencias significativamente más bajas únicamente al mes y a los tres meses.

En relación con los eventos adversos, no se encontraron problemas cardiovasculares clínicamente significativos en la población estudiada, así como la elevación en las medidas cardiovasculares no requirieron asistencia médica. Tampoco se observaron efectos psicológicos adversos. Los autores concluyen que los efectos modestos del estudio a nivel clínico se deben a la dosis baja utilizada, dado que los objetivos del estudio fueron dirigidos a la seguridad y factibilidad del uso de psilocibina para pacientes con diagnóstico oncológico en un setting de intervención clínica. En este sentido, el estudio concluye que la psilocibina, administrada en el contexto terapéutico descrito, muestra ser segura tanto fisiológicamente como en sus efectos psicológicos.

El segundo estudio clínico es el de Griffiths et al. (2016), realizado por la Escuela de Medicina de la Universidad Johns Hopkins. La muestra incluyó a 56 participantes, que fueron distribuidos aleatoriamente en dos grupos demográficamente equivalentes. Se utilizó el DSM-IV para el diagnóstico de trastornos depresivos y de la ansiedad. El diseño de investigación consistió en un doble ciego cruzado de dos sesiones, donde se compararon una dosis baja y una dosis alta de psilocibina. Para la dosis baja se utilizó un rango de 1-3 mg/70 kg; para la dosis alta el rango fue 22-30 mg/70 kg. El espacio de tiempo entre la primera sesión y la segunda fue de 5 semanas aproximadamente, y se realizaron distintas evaluaciones y mediciones a lo largo del estudio (ver Figura 3). Los participantes tuvieron distintas instancias de reunión con los acompañantes de las sesiones (“monitores”).

Las sesiones fueron realizadas en una habitación especialmente preparada, con los dos acompañantes presentes. La psilocibina fue administrada en cápsulas. Los participantes se recostaron en un sofá, usando una máscara de ojos y auriculares con música preparada de la misma manera para todos los participantes. Durante las sesiones, los acompañantes adoptaron una actitud no directiva y de apoyo, aconsejando únicamente a los participantes dejarse llevar por la experiencia. Luego de cada sesión de psilocibina, los participantes se reunieron con los psicoterapeutas acompañantes por lo menos dos veces, donde eran libres de comentar sobre la experiencia vivida, y otros aspectos personales.

Figura 3
 Diagrama temporal del estudio de Griffiths et al. (2016)



Todos los eventos adversos encontrados durante las sesiones fueron resueltos en dicho lapso. La psicodelina produjo un aumento en la PS y RC de acuerdo a dosis y tiempo, durante las 6 horas de sesión. El incremento de dichas medidas comenzó entre los 30 y 60 minutos de la sesión, y llegó a un pico para la dosis alta entre los 90 y 180 minutos. Los monitores también llenaron el MRQ, que evalúa cambios comportamentales en los participantes durante las sesiones, y que resultó significativamente alto para las sesiones con dosis altas en todos los ítems medidos. Las medidas de autoreporte de los participantes que evalúan los efectos psicológicos, subjetivos y místicos también dieron significativamente altas para el grupo de la dosis alta en todas las escalas (HRS, 5D-ASC, MEQ30 y MS).

En relación con los resultados de los instrumentos relacionados a la depresión, se encontraron diferencias significativas bajas para ambos grupos luego de la primera sesión, cuando fue comparada con la medida basal en las escalas HADS-Depresión, POMS, GRID-HAMD-17 y BDI. Además, las comparaciones entre grupos luego de la primera sesión mostraron resultados significativamente más bajos para el grupo de dosis alta, con tamaños del efecto moderados (HADS-Depresión, POMS) y altos (GRID-HAMD-17, BDI). Luego de la segunda sesión, y al ya haber pasado todos los participantes por la

dosis alta, se observaron diferencias significativas solamente en la comparación longitudinal entre sesión 1 y 2 para grupo que recibió la dosis alta en la segunda sesión, con tamaños del efecto moderados (BDI, HADS-Depresión, POMS) y altos (GRID-HAMD-17). Al colapsar los datos de ambos grupos luego de seis meses administrada la dosis alta, se encontraron diferencias significativas con tamaños del efecto alto en todas las medidas mencionadas, al ser comparadas con la medida basal.

En las medidas vinculadas a la ansiedad, se encontraron diferencias significativas entre la medida basal y la primera sesión para ambos grupos de baja y alta dosis en las escalas STAI-Rasgo, STAI-Estado, HADS-Ansiedad y HAM-A. En la comparación entre grupos para la primera sesión, se encontraron diferencias significativas con un tamaño del efecto moderado para la STAI-Rasgo, y alto para la HAM-A. Luego de la segunda sesión, se encontraron diferencias significativas en las escalas solamente para la comparación longitudinal entre la sesión 1 y 2 del grupo que recibió en dicha sesión la dosis alta, con tamaño del efecto moderado para STAI-Rasgo y alto para HAM-A (sin resultados significativos para HADS-Ansiedad). Al colapsar ambos grupos luego de seis meses, se encontraron diferencias significativas con tamaños del efecto altos para todas las variables mencionadas.

La medida HADS-Total (compuestas por HADS-Depresión y HADS-Ansiedad), resultó significativamente más baja en sus mediciones longitudinales, más no en la comparación entre grupos, tanto en la sesión 1 como en la 2. Las medidas de la BSI fueron significativamente más bajas para el grupo que recibió psilocibina en la sesión 1 durante todo el estudio, y para ambos grupos en todas las medidas longitudinales.

Para evaluar el efecto terapéutico, se tomó como umbral significativo de respuesta clínica y remisión de síntomas una mejora de más del 50% en relación a los puntajes basales de las escalas GRID-HAM-17 y HAM-A. En este sentido, para la sesión 1 se describen mejoras significativas tanto en la respuesta clínica como en la remisión de síntomas para la GRID-HAMD-17 (92% y 60% respectivamente) y la HAM-A (76% y 52%) pero solo en el grupo de dosis altas. En la segunda sesión todos los grupos muestran significancia clínica con excepción de la remisión de síntomas en HAM-A (42%) para el grupo que recibe la dosis alta en dicha sesión. En el seguimiento de 6 meses, todos los grupos muestran significancia clínica. En su conjunto se describe una respuesta clínica total del 78% y una remisión de síntomas del 65% para depresión, y de 83% y 57% para ansiedad.

En las medidas relacionadas con calidad de vida y angustia existencial, se encontraron diferencias significativas positivas entre la medida basal y las posteriores a la sesión 1 para ambos grupos en las escalas MQOL-Calidad de Vida General, MQOL-Existencia Significativa, LOT-R-Optimismo, LAP-R-Aceptación de la Muerte, LAP-R-Coherencia, DTS (Trascendencia frente a la Muerte) y PL (Propósito de Vida). En la comparación de grupos luego de la sesión 1, se observaron diferencias significativas altas con un tamaño moderado para el grupo de dosis alta en las escalas MQOL-Calidad de Vida General, MQOL-Existencia Significativa y LOT-R-Optimismo, y con un tamaño elevado para LAP-R-Aceptación de la Muerte. Luego de la sesión 2, se observaron diferencias significativas longitudinales para el grupo que recibe la dosis alta en dicha sesión en las escalas DTS (efecto pequeño), PL (efecto pequeño), LAP-R-Coherencia (efecto pequeño), LOT-R-Optimismo (efecto pequeño), MQOL-Calidad de Vida General (efecto pequeño), MQOL-Existencia Significativa (efecto moderado) y LAP-R-Aceptación de la Muerte (efecto moderado). Luego de seis meses y tomando todos los casos en su conjunto, se encontraron diferencias significativas con un tamaño del efecto elevado para todas las escalas, con excepción de LOT-R-Optimismo y DTS, que tuvieron un tamaño del efecto moderado.

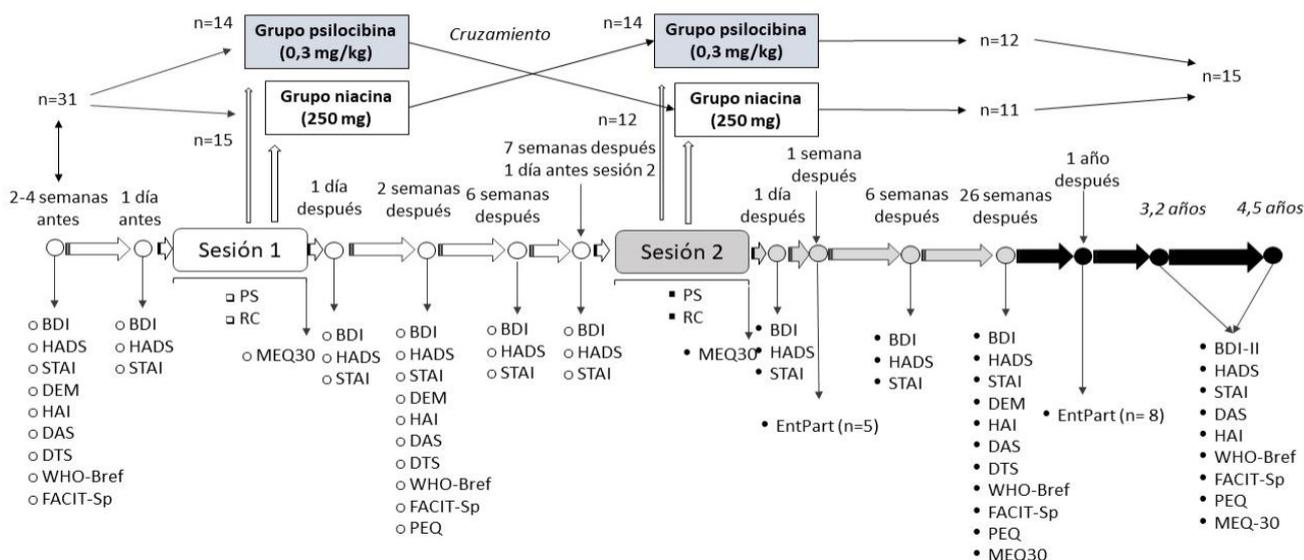
Las observaciones de la comunidad (EntObsC) muestran diferencias significativas con un tamaño del efecto grande en cambios positivos de actitudes y comportamientos, tanto luego de las sesiones con dosis alta como luego de seis meses. En cuanto a los efectos persistentes medidos por el PEQ, estos muestran puntajes significativos más altos para la valoración de la experiencia de la dosis alta, en términos de cambios positivos frente a la vida, frente a uno mismo, en el estado de ánimo, en la sociabilidad, en el comportamiento y en la espiritualidad. Los resultados fueron significativos tanto 5 semanas luego de la segunda dosis, como seis meses después.

Las medidas de espiritualidad se muestran significativamente altas luego de la primera sesión y luego de seis meses, con un tamaño del efecto grande para la FACIT-sp en ambas mediciones temporales, un tamaño pequeño para la FMS (Fe Madura) en ambas mediciones, y un tamaño moderado en ambas mediciones para la S/R-OS (Cambios Religioso-Espirituales). Los puntajes de la experiencia mística medidos por MEQ30 correlacionaron significativamente con medidas tomadas luego de las sesiones: i. correlación negativa alta para HAM-Ansiedad; ii. correlaciones negativas medianas para GRID-HAMD, BDI, HADS-Depresión, HADS Total, HADS-Ansiedad, STAI-Rasgo, POMS-Total, BSI; iii. correlaciones positivas altas para Significación, Significancia Espiritual, Satisfacción de Vida Incrementada; iv. correlaciones positivas moderadas para MQOL, LAP-R-Aceptación de la Muerte, DTS, LAP-R-Coherencia; v. correlación positiva baja para PL.

Los autores concluyen que la sesión de psilocibina con dosis alta y en condiciones clínicas cuidadosas muestra una mayor eficacia para el tratamiento de síntomas depresivos y ansiosos que ocurren en población con diagnóstico oncológico. A su vez, dicho efecto resulta positivo sobre la calidad de vida de los pacientes, a través de un mayor optimismo, mayor aceptación de la muerte, capacidad aumentada de dar sentido a la vida, y mayor apertura hacia la espiritualidad. Estos efectos se mantienen luego de seis meses, y parecen estar mediados por la experiencia subjetiva de la psilocibina, donde contenidos y emociones del tipo espiritual y/o trascendental parecen tener especial relevancia.

Figura 4

Diagrama temporal del estudio de Ross y colaboradores (incluye datos de 5 artículos).



El tercer estudio es el realizado por Ross y colaboradores en la Universidad de Nueva York, y sería el más completo de los tres, en tanto de él derivan el artículo con el ensayo clínico principal (Ross et al., 2016), tres artículos cualitativos de las experiencias subjetivas de los pacientes (Belser et al., 2017; Malone et al., 2018; Swift et al., 2017), un seguimiento posterior de hasta cuatro años y medio (Agin-Liebes et al., 2020) y una evaluación sobre el efecto de la intervención en la ideación suicida (Ross et al., 2021). El conjunto del proceso de investigación puede visualizarse en la Figura 4.

El artículo de Ross et al. (2016) es un estudio aleatorizado, doble ciego y cruzado, donde se administra una dosis única de psilocibina (0,3 mg/kg) frente a un control de niacina (250 mg) a 29 pacientes oncológicos que sufren de ansiedad o depresión.

Al igual que los estudios anteriores, no se reportaron eventos adversos serios durante los ensayos clínicos. En relación con las variables primarias relacionadas con ansiedad y depresión, todas ellas dieron significativamente más bajas y con un tamaño del efecto elevado (HADS en sus medidas de Ansiedad, Depresión y Total; STAI en sus medidas de Rasgo y Estado de ansiedad; BDI), al ser comparado grupo experimental y de control en el período anterior al cruzamiento (desde día posterior hasta 7 semanas luego de la primera dosis). Comparado con la medición basal, el grupo de psilocibina mantuvo la reducción significativa de estas variables a lo largo del seguimiento (o sea hasta las 26 semanas posteriores a la segunda dosis). Lo mismo sucedió con el grupo control luego de recibir la psilocibina en la segunda sesión, y para casi todas las medidas (con excepción de HADS Depresión que solo resulta significativa a las 26 semanas posteriores a la segunda dosis). Los porcentajes de remisión de síntomas y respuesta ansiolítica/antidepresiva, fueron todos significativamente más altos en el grupo de la psilocibina comparado con el control precruzamiento. No se observaron diferencias significativas entre grupos luego de la administración de la psilocibina en la segunda sesión al grupo que anteriormente recibió el placebo. A los 6,5 meses del seguimiento, los porcentajes de respuesta clínica para las mediciones de ansiedad y depresión oscilaron entre un 60 y 80% para el conjunto de los participantes y al ser comparados con la medida basal.

Para las medidas secundarias, se realizaron comparaciones tanto entre los grupos como entre medidas longitudinales tomadas dos semanas luego de la primera sesión y 26 semanas luego de la segunda dosis. En las medidas relacionadas con la angustia existencial, se observan diferencias significativamente bajas en Desmoralización (DEM) y Desesperanza (HAI), tanto en la comparación entre grupos de niacina y psilocibina antes del cruzamiento, como en la comparación entre por un lado el grupo control de niacina precruzamiento y por otro lado las medidas postcruzamiento de cada grupo 26 semanas después de la segunda dosis. Ambos grupos no muestran diferencias significativas 26 semanas después de la segunda dosis para estas escalas, algo que se repetirá en el resto de las medidas secundarias, y que es un efecto esperable si el tratamiento resulta eficaz. La escala Ansiedad frente a la Muerte (DAS) no mostró diferencias significativas en ninguna de las comparaciones, pero Trascendencia frente a la Muerte (DTS) obtuvo diferencias significativas en la comparación entre el grupo control precruzamiento y el grupo de psilocibina a las 26 semanas de la segunda dosis.

Las medidas de calidad de vida (WHO-Bref) muestran puntajes significativamente altos para las dimensiones Salud Medioambiental, Salud Física y Salud Psicológica en la comparación entre por un lado el grupo control (sesión 1, precruzamiento), y por otro las respectivas comparaciones de este con el grupo psilocibina (sesión 1, precruzamiento), grupo psilocibina (sesión 2 con niacina, postcruzamiento) y grupo excontrol (sesión 2 con psilocibina, postcruzamiento). La única excepción es la comparación longitudinal pre y post psilocibina para el grupo que recibió niacina primero, que no evidencia diferencias significativas para Salud Física luego de las 26 semanas de la segunda sesión en la que se les administró psilocibina. En la dimensión de la WHO-Bref de Relaciones Sociales, solo hay diferencias significativas mayores en la comparación entre grupo control precruzamiento y grupo de psilocibina 26 semanas después.

En las medidas de espiritualidad (FACIT-Sp), tanto las subescalas Sentido/Paz y Fe, como la escala total de Bienestar espiritual muestran diferencias significativas en todas las comparaciones, salvo en la comparación de ambos grupos 26 semanas después de la segunda dosis, que, como decíamos anteriormente, sería algo esperable si el tratamiento es eficaz. En relación a los efectos persistentes medidos por el PEQ, las comparaciones muestran diferencias significativas para la valoración de los efectos en términos de Cambio Comportamental Positivo, Experiencias Significativas Personales, Experiencias Significativas Espirituales, y Bienestar/Satisfacción en la Vida en casi todas las comparaciones, con excepción de la comparación pre-post psilocibina en el grupo que recibió niacina en la primera sesión y para la variable de Experiencias Espirituales significativas.

En relación a las experiencias subjetivas durante las sesiones, la MEQ30 arroja resultados significativamente más altos para las sesiones con psilocibina en todas las subescalas del cuestionario (Misticismo, Humor Positivo, Trascendencia de Espacio y Tiempo, Inefabilidad), y el puntaje total de la misma. Además, los autores analizan a través de correlaciones y correlaciones parciales el efecto de dichas experiencias sobre las variables primarias de depresión y ansiedad, mostrando valores de asociación medianos entre el puntaje total del MEQ30 y los puntajes de HADS, STAI y BDI.

Los autores concluyen que es la dosis única de psilocibina la que produciría un rápido y sostenido efecto clínico en la ansiedad y estado de ánimo de los pacientes oncológicos que participaron en el estudio. También argumentan que el mecanismo de acción depende del factor mediador del estado subjetivo místico que produce la psilocibina en la conciencia y experiencia de los participantes.

En un segundo artículo (Agin-Liebess et al., 2020), los autores realizan una evaluación longitudinal de los participantes en dos períodos distintos: un primer seguimiento en el período de entre 2,3 y 4,5 años (media=3,2 años) y un segundo seguimiento en el período de entre 3,5 y 5,5 años (media=4,5 años). De los 29 participantes del estudio, 13 fallecieron, por lo que la evaluación comenzó con 16 participantes, quedando 15 en el segundo período, dado que otro participante falleció en el transcurso de ambas evaluaciones. El estudio muestra como en ambos seguimientos se mantienen las diferencias significativas en las escalas de evaluación primaria: HDAS-Ansiedad, HDAS-Depresión, HADS-Total, STAI-Estado, STAI-Rasgo y BDI, todas ellas con un tamaño del efecto grande. Los porcentajes de remisión y respuesta clínica se mantuvieron por encima de la significación clínica en un rango de entre un 50 y un 79%.

Los resultados secundarios mantuvieron las diferencias significativas, con un efecto elevado en relación al estado basal para Desmoralización (DS), Desesperanza (HAI) y Ansiedad Frente a la muerte (DAS). En relación a la escala FACIT-Sp, Se mantienen las diferencias significativas en la subescala Fe para ambos puntos de seguimiento, pero no en la subescala Sentido/Paz. El puntaje total de Bienestar Espiritual se mantiene significativamente alto solo para el segundo punto de seguimiento (4,5 años). Para la escala de calidad de vida de la OMS, solo se mantienen las diferencias significativas para Salud Medioambiental en los dos puntos de seguimiento, y Salud Psicológica en el primer punto de seguimiento (3,2 años). Por último, la percepción de efectos persistentes se mantuvo en ambos puntos de seguimiento. Los autores concluyen que la terapia asistida con psilocibina mostraría un potencial clínico importante en la reducción de ansiedad, depresión y angustia existencial.

En otro artículo los autores reanalizan los datos anteriores para evaluar el potencial terapéutico de la terapia asistida con psilocibina en la ideación suicida y pérdida de sentido en pacientes oncológicos (Ross et al., 2021). Para ello seleccionan de la muestra del estudio anterior 11 participantes, entre los cuales era detectable niveles de ideación suicida en la evaluación basal. Para medir la ideación suicida, los autores crearon un puntaje compuesto por dos ítems tomados del BDI-II y el BSI. Para medir la pérdida de sentido se utilizó la subescala Pérdida de Sentido, de la DS. El motivo por el cual se eligió este constructo fue su correlación positiva con la escala de Deseo de Acelerar la Muerte (DAD, del inglés, Desire for Hastened Death), constructo asociado al comportamiento suicida (Rosenfeld et al., 1999). Se

consideraron además el resto de los ítems de la BDI-II, la escala HAI, y la FACIT-Sp para un análisis más detallado.

El análisis describe una reducción significativa de la ideación suicida y la pérdida de sentido solo para el grupo de psilocibina, en las mediciones anteriores al cruzamiento de la segunda sesión. La comparación de ambos grupos en el período mencionado solamente mostró diferencias significativas en Pérdida de Sentido las dos semanas posteriores a la sesión. Las diferencias significativas encontradas tuvieron un tamaño del efecto grande. Al colapsar ambos grupos luego del cruzamiento, se encuentra una correlación positiva moderada y significativa entre Pérdida de sentido e Ideación Suicida. Se encontró además una correlación grande entre Ideación Suicida y otros síntomas depresivos. Los autores concluyen que la terapia asistida con psilocibina podría tener un efecto antisuicida, de gran importancia para un problema que se muestra refractario a gran parte de los tratamientos farmacológicos actuales para trastornos del estado de ánimo.

Por último, pero no menos importante, el estudio de Ross y colaboradores incluye una serie de artículos, donde se analizan entrevistas en profundidad realizadas a algunos de los pacientes que se ofrecieron como voluntarios para narrar sus experiencias acerca de las sesiones con psilocibina y del proceso general de la intervención clínica. Encontramos en primer lugar el artículo de Belser et al. (2017), donde participan voluntariamente 13 sujetos, de los que 5 fueron entrevistados una semana luego de la segunda sesión de psilocibina, mientras que los 8 restantes fueron entrevistados 1 año luego de dicha sesión. Se realizaron entrevistas semiestructuradas de aproximadamente 1,5 a 2 horas, donde se indagó acerca de las experiencias vividas antes, durante y luego de la terapia asistida con psilocibina. Se incluyeron preguntas sobre las experiencias emocionales, perceptuales y los posibles recuerdos emergentes, así como las expectativas sobre la intervención antes y luego de las sesiones. Se utilizó un análisis fenomenológico interpretativo, siguiendo los criterios de Smith et al. (2009).

El análisis generó temas que fueron etiquetados de acuerdo con su ocurrencia por caso. Las frecuencias fueron organizadas utilizando tres valores:

1. Temas generales (ocurrencia en 13-12 casos). Dentro de esta frecuencia se mencionan las categorías: Enclaves Relacionales, Rango emocional, Rol de la Música como Vehículo de la Experiencia, Fenómenos Visuales Significativos, Lecciones de Sabiduría, Revisión de Prioridades en la Vida, Deseo de Repetir la Experiencia con Psilocibina.
2. Temas típicos (11-7 casos). Aquí se agrupan las siguientes categorías: Sentimientos Exaltados de Alegría y Dicha, Sentimientos de Amor, Inefabilidad, Alteraciones de la Identidad durante la Experiencia con Psilocibina, Corporalidad, De la Separación a la Interconexión, Experiencia Transitoria de Angustia Psicológica, Lucha y Dificultades, Aparición de Seres Queridos y Seres Espirituales, Compartir la Experiencia con Seres Queridos.
3. Temas Variables (6-3 casos). Son los menos frecuentes y se mencionan: Cambios Duraderos en el Sentido de Identidad, Experiencias Sinestésicas, Catarsis de Emociones Poderosas, Relaciones Mejoradas Luego del Tratamiento, Entrega o "Dejarse Llevar" luego de Angustia Psicológica Transitoria, Perdón, Integración y Lucha Continua.

Los autores concluyen que las experiencias codificadas, en sus aspectos relacionales, corporales y afectivos serían un factor clave para los resultados terapéuticos de la terapia asistida con psilocibina. Por ejemplo, la categoría Enclaves Relacionales agrupa experiencias donde los participantes adquieren nuevas perspectivas de las relaciones personales con sus seres queridos, llevando a transformaciones positivas sobre las mismas. Lo mismo ocurre con las experiencias de Perdón, los Sentimientos de Amor y otras experiencias relacionadas con seres queridos. Por otro lado, aparece como tema general el Rol de la Música como Vehículo de la Experiencia, algo que indica la gran importancia y relevancia del setting clínico en los efectos subjetivos de la psilocibina.

Un segundo artículo que analiza cualitativamente las experiencias y relatos de los participantes es el de Swift et al. (2017), donde se pone el foco de análisis en la relación entre las experiencias con psilocibina y el impacto sobre las significaciones acerca del cáncer y la muerte. El artículo busca generar un mayor entendimiento sobre los mecanismos psicológicos subjetivos involucrados en la acción de la terapia asistida con psilocibina. Se utilizó la misma metodología de análisis interpretativo fenomenológico, la cual generó 10 temas principales:

1. Trauma y Ansiedad Relacionados con el Cáncer (ocurrencia en 13 casos). Se trata de problemas anteriores a la terapia asistida con psilocibina, vinculados tanto con el diagnóstico oncológico, como con otros traumas anteriores.
2. Falta de Soporte Emocional (8 casos). Percepción de los participantes sobre la carencia de mecanismos de contención psicológica dentro del sistema biomédico.
3. Efecto Inmersivo y Desestresante de la Psilocibina (13 casos). Se trata de experiencias con psilocibina vividas en clave psicoterapéutica.
4. Reconciliación con la Muerte (11 casos). Experiencias vividas en las sesiones que generaron cambios positivos en la forma de entender, sentir y afrontar la posibilidad de una temprana muerte.
5. Lugar del Cáncer en la Vida (6 casos). Se trata de experiencias que generaron un movimiento de la negación a la aceptación de la enfermedad.
6. Desacoplamiento Emocional del Cáncer (13 casos). Emociones que descentraron a la enfermedad como tema predominante en la vida, permitiendo a los pacientes volcar su atención hacia otros temas y sentidos de su vida.
7. Interpretaciones Religiosas o Espirituales (7 casos). Experiencias de encuentro o reencuentro con lo espiritual.
8. Reconexión con la Vida (13 casos). Sentimientos de estar vivo, de pertenencia, y de alegría frente a proyectos, gratificaciones y afectos en la vida.
9. Recuperación de la Presencia (7 casos). Relacionado con el estar más presente en el momento y menos preocupado por el futuro.
10. Confianza frente a la Recurrencia del Cáncer (11 casos). Cambio positivo frente a las ideas obsesivas sobre la posible recurrencia de la enfermedad.

Los autores concluyen sobre la importancia de las experiencias de reconciliación y trascendencia en tanto mecanismos psicológicos que, desencadenados por la terapia asistida con psilocibina, ayudarían a resignificar la enfermedad y generar un nuevo entendimiento sobre la vida, la muerte y las relaciones sociales de los pacientes.

Un último artículo es el de Malone et al. (2018), donde se seleccionan y analizan cuatro casos. Por un lado, se presentan tanto los datos cuantitativos individuales de los pacientes en las variables primarias de ansiedad y depresión, así como los datos demográficos. Posteriormente se pasa a una breve descripción biográfica de cada uno de ellos.

El primer caso es Víctor, estudiante judío de 20 años diagnosticado con linfoma no hodgkiniano. Víctor manifiesta sentir que Dios lo ha abandonado, así como constante preocupación y ataques de pánico, frente a la posible reaparición del cáncer. Durante la sesión de psilocibina, manifiesta haberse encontrado con un guía espiritual que aparece a través de la música y haber sido testigo de su nacimiento y muerte. Luego ve en una montaña a Dios, y le pregunta al espíritu guía sobre la posibilidad de conocerlo, y éste le responde que, si es amable con las personas, un día lo conocerá. Luego el espíritu guía se transforma en el padre de Víctor, quien le asegura que todo va a estar bien. Tomando en cuenta sus datos cuantitativos, Víctor muestra luego de la sesión una ansiedad decrecida, así como un

incremento en el Propósito de Vida, la Espiritualidad y la Trascendencia frente a la Muerte, temas que Víctor trae en la entrevista como cambios positivos que identifica en sí mismo.

El segundo caso es el de Tom, cristiano de más de 50 años que fue diagnosticado con leucemia mieloide crónica. Tom describe a la música como el vehículo central de su viaje, que genera efectos corporales y sinestesias visuales-auditivas (por ejemplo, ver música como colores). También describe un sentido de omnisciencia que dice haber aplacado sus miedos, así como un sentimiento de amor que parece rodearlo. La experiencia le hace sentir una mayor apreciación por la vida y un menor miedo frente a la muerte. En los instrumentos psicométricos, Tom muestra luego de la sesión un decrecimiento de la ansiedad, la depresión, la desesperanza, la desmoralización y la ansiedad frente a la muerte.

El tercer caso es Chrissy, una mujer atea de más de 50 años, diagnosticada en fase 4 de cáncer mamario con metástasis en los pulmones. En el principio de la experiencia, se siente rodeada de la belleza del cosmos y espíritus de luz. Luego surgen experiencias de unidad y conexión, así como un entendimiento del círculo de la vida, donde la vida se transforma en muerte y la muerte en vida. Experimenta su propio nacimiento, luego un dolor en su abdomen donde se aloja su cáncer, y un cordón umbilical conectándola con el universo. Siente que cuando la vida le sea drenada se entregará voluntariamente y en paz, y que mientras tanto elegirá vivir. En sus puntajes de las escalas, Chrissy muestra luego de la sesión puntajes decrecidos en ansiedad, depresión, ansiedad frente a la muerte, desesperanza, y Desmoralización. Además, muestra puntajes mayores en Propósito de vida, Espiritualidad y Trascendencia Frente a la muerte.

El cuarto caso presentado es Brenda, una mujer atea de 60 años, diagnosticada de cáncer de colon. Describe su experiencia con psilocibina como una montaña rusa, y la música como un importante catalizador de la experiencia. A lo largo de la sesión experimenta dos veces su propia muerte. También describe memorias reprimidas de su infancia y un abuso sexual que no pudo curar. Brenda reconoce la experiencia con psilocibina como un catalizador importante para la cura de dicho trauma. Las puntuaciones de las escalas muestran un decrecimiento en la ansiedad y la ansiedad frente a la muerte, así como un incremento en su espiritualidad. A partir de allí comienza a practicar meditación y a sentirse más contenta con su vida y su lugar en el mundo.

Hacia el final del artículo, los autores reflexionan sobre la singularidad de cada caso, más allá de los temas comunes. La riqueza de las temáticas retiene en todos los casos un sentido personal que, más allá de su multiplicidad, conlleva a beneficios posteriores que pueden observarse tanto en los datos cualitativos como cuantitativos. Los casos presentados muestran también la importancia de poder reestructurar emocional e intelectualmente las respuestas frente a la vida cotidiana, más allá del carácter místico o no de la experiencia. Esto supone, de acuerdo a los autores, la posibilidad de identificar otros mediadores del efecto terapéutico de la terapia asistida con psicodélicos.

Discusión

En la presente revisión describimos tres ensayos clínicos que muestran un avance progresivo en la investigación clínica con psilocibina. Por un lado, el de Grob y colaboradores en la UCLA permite evaluar positivamente la seguridad de la terapia asistida con psilocibina en pacientes con cáncer. Este ensayo usa dosis bajas del psicodélico, lo cual haya sido quizás la causa de resultados de eficacia modestos. Los estudios posteriores de Griffith y colaboradores en la Johns Hopkins, y de Ross y colaboradores en la Universidad de Nueva York, utilizan dosis mayores, y permiten evaluar mejor la eficacia del tratamiento. Es en estos dos ensayos que se observa claramente el efecto antidepresivo y ansiolítico de la terapia asistida con psilocibina, siendo que una sola sesión de psilocibina parece tener un efecto rápido y sostenido en el tiempo, por meses e incluso por años, como muestra el estudio de Ross et al. (2016). El efecto se refleja también en una mejora en la calidad de vida, donde los pacientes oncológicos muestran un mayor optimismo, un encuentro con nuevos sentidos y proyectos existenciales, un mejor manejo de la angustia frente a la muerte, y una mayor apertura a una vida espiritual.

Estos efectos parecen estar mediados por la experiencia subjetiva vivida durante la terapia asistida con psilocibina, donde experiencias del tipo místico, espiritual y/o trascendental parecen ser comunes en dosis altas. Tanto las mediciones psicométricas de los estudios, como los reportes cualitativos, sugieren que las experiencias fuertemente emocionales, simbólicas, existenciales e introspectivas son las que parecen generar los efectos terapéuticos posteriores encontrados a nivel de ansiedad, depresión, calidad de vida, cambios espirituales y trascendentales.

En el caso específico de los enfermos terminales, la angustia existencial juega un rol central a la hora de entender la ansiedad y depresión. La ansiedad frente a la muerte conlleva otros problemas, como ser la desmoralización, la desesperanza, el aislamiento social, y el deseo de acortar la propia vida (Chochinov et al., 1998). Como mencionábamos anteriormente, los antidepresivos parecen no ser la mejor estrategia para este tipo de problemas (Ostuzzi et al., 2015), y actualmente se han tomado en cuenta otras estrategias, donde la espiritualidad y la búsqueda de sentido y propósitos de vida adquieren relevancia (Kissane, 2000). Tal y como indican Ross et al. (2021), la terapia con psilocibina podría ser una nueva alternativa frente al suicidio, el cual es ampliamente superior en población oncológica (Amiri & Behnezhad, 2020). El efecto de la terapia asistida sobre la ideación suicida y la pérdida de sentido puede llegar a ser de gran importancia no solamente para la población estudiada, sino para los trastornos del estado de ánimo, si tomamos en cuenta las dificultades de los tratamientos farmacológicos actuales.

Como se produce el efecto terapéutico de la psilocibina y de psicodélicos es un debate interdisciplinario abierto. Una gran contribución para entender las experiencias durante el efecto agudo de los psicodélicos ha sido la de los métodos cualitativos. En la presente revisión, el análisis cualitativo de las narrativas de los pacientes muestra una gran presencia de experiencias emocionales, místicas y cognoscitivas, donde se reformulan y reprocessan emocional e intelectivamente cuestiones relacionadas con los vínculos personales, las metas, las prioridades de la vida y el sentido de sí mismo. Los resultados reportados en los artículos revisados aquí son similares a otros estudios cualitativos con otros psicodélicos, donde se sugieren posibles mecanismos fenomenológicos comunes que, manejados en un *setting* adecuado, pueden desencadenar un efecto positivo a nivel terapéutico (Apud, 2020).

En relación a los eventos adversos, los tres estudios clínicos confirman la seguridad de la terapia asistida con psilocibina, en tanto los criterios de exclusión sean los adecuados y permitan filtrar a pacientes con ciertas aflicciones físicas o mentales, como problemas cardiovasculares o ciertos trastornos psicóticos.

Como limitaciones de los estudios revisados en el presente artículo, el diseño cruzado utilizado en los tres ensayos no permite obtener una comparación a doble ciego sobre la eficacia de ambos grupos a lo largo de todo el seguimiento. Estas limitaciones resultan un tanto difíciles de subsanar, dadas los problemas éticos de no brindar el tratamiento a todos los participantes. Por otro lado, los estudios son realizados con muestras pequeñas, y en población usualmente de clase media y caucásica, lo cual genera problemas a la hora de pensar la validez ecológica de los resultados.

Tomando en cuenta los componentes cualitativos del tercer estudio, si bien estos se muestran sumamente importantes, faltaría una mayor profundidad en la descripción de todo el proceso, incluyendo la integración de las experiencias, o las interacciones entre pacientes y terapeutas. Cabe mencionar que el uso de técnicas cualitativas dentro de este tipo de estudios debería ser una prioridad en la renaciente agenda de investigaciones clínicas con psicodélicos, siendo que es necesario entender mejor las experiencias subjetivas generadas por dichas sustancias, y su posible efecto terapéutico. En tanto la evidencia sugiere que las experiencias místicas y espirituales vividas en la fase aguda tras la exposición a psicodélicos se encuentran relacionadas con la reducción del malestar y el aumento del bienestar, es conveniente comprender qué fenómenos biológicos, psicológicos y espirituales generan la modulación. Este tipo de problemas de investigación parecería requerir por parte de los investigadores diálogos, métodos y tecnologías interdisciplinarias para su abordaje.

Si existe un futuro promisorio para la terapia asistida con psilocibina u otros psicodélicos, su éxito a largo plazo dependerá de que distintas disciplinas puedan realizar su aporte en el campo de las aplicaciones clínicas. Esperamos entonces que esta revisión sistemática sea un insumo a estudiantes, docentes, y profesionales universitarios de distintas disciplinas, que busquen información científica sobre la evidencia actual de este tipo de terapias. Para aquellos interesados en las posibles aplicaciones a futuro de la terapia asistida con psilocibina y otros psicodélicos, revisiones sistemáticas como esta resultan materiales clave para acercarse al tema. En este sentido, resulta importante que el lector pueda visualizar y entender no solamente los potenciales beneficios de la terapia asistida con psicodélicos, sino también sus potenciales efectos adversos, sus limitaciones y los cuidados a tener en cuenta durante la selección de pacientes, la conformación del setting clínico y el seguimiento postratamiento. Siendo que existe actualmente cierta “romantización” de los psicodélicos, donde muchas veces los psicodélicos son presentados como una especie de panacea, creemos importante este tipo de revisiones sistemáticas, dado que permiten interiorizar al lector con los detalles y avances de las investigaciones científicas sobre el tema.

REFERENCIAS

- Agin-Liebes, G. I., Malone, T., Yalch, M. M., Mennenga, S. E., Ponté, K. L., Guss, J., Bossis, A. P., Grigsby, J., Fischer, S. y 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/10.1177/0269881119897615>
- Amiri, S., & Behnezhad, S. (2020). Cancer Diagnosis and Suicide Mortality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Archives of Suicide Research*, 24(2), 94-112. <https://doi.org/10.1080/13811118.2019.1596182>
- Apud, I. (2020). Ayahuasca: between cognition and culture. Perspectives from an interdisciplinary and reflexive ethnography. Publicacions URV.
- Apud, I., Carrera, I., Scuro, J. y 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/85.1.4>
- Belser, A. B., Agin-Liebes, G., Swift, T. C., Terrana, S., Devenot, N., Friedman, H. L., Guss, J., Bossis, A. y 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>
- Carhart-Harris, R., Giribaldi, B., Watts, R., Baker-Jones, M., Murphy-Beiner, A., Murphy, R., Martell, J., Blemings, A., Erritzoe, D. y 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>
- Chochinov, H. M., Wilson, K. G., Enns, M. y Lander, S. (1998). Depression, hopelessness, and suicidal ideation in the terminally ill. *Psychosomatics*, 39(4), 366-370. [https://doi.org/10.1016/S0033-3182\(98\)71325-8](https://doi.org/10.1016/S0033-3182(98)71325-8)
- Delay, J., Pichot, P. y Lempérière, T. (1963). The Therapeutic implications of psilocybin. En R. Crockett, R. A. Sandison y A. Welk (Eds.), *Hallucinogenic drugs and their psychotherapeutic use* (pp. 37-41). HK Lewis & Co Ltd.
- Gasser, P., Holstein, D., Michel, Y., Doblin, R., Yazar-Klosinski, B., Passie, T. y Brenneisen, R. (2014). Safety and efficacy of lysergic acid diethylamide-assisted psychotherapy for anxiety associated with life-threatening diseases. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 202(7), 513-520. <https://doi.org/10.1097/NMD.000000000000113>
- 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>
- Griffiths, R., Richards, W. A., McCann, U. y Jesse, R. (2006). Psilocybin can occasion mystical-type experiences having substantial and sustained personal meaning and spiritual significance. *Psychopharmacology*, 187(3), 268-283. <https://doi.org/https://doi.org/10.1007/s00213-006-0457-5>

- Grob, C. S., Danforth, A. L., Chopra, G. S., Hagerty, M., McKay, C. R., Halberstadt, A. L. y 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/https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.116>
- Grof, S., Goodman, L. E., Richards, W. A. y Kurland, A. A. (1973). LSD assisted psychotherapy in patients with terminal cancer. *International Pharmacopsychiatry*, 8(3), 129-144. <https://doi.org/10.1159/000467984>
- Hofmann, A. (2006). *La historia del LSD: como descubrí el ácido y qué paso despues en el mundo*. Gedisa Editorial.
- Johnson, M. W., Garcia-Romeu, A. y Griffiths, R. R. (2017). Long-term follow-up of psilocybin-facilitated smoking cessation. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 43(1), 55-60. <https://doi.org/10.3109/00952990.2016.1170135>
- Kast, E. y Collins, V. (1964). Study of lysergic acid diethylamide as an analgesic agent. *Anesthesia & Analgesia*, 41(4), 646-657.
- Kissane, D. W. (2000). Psychospiritual and existential distress. The challenge for palliative care. *Australian Family Physician*, 29(11), 1022-1025.
- Liberati, A., Altman, D. G., Tetzlaff, J., Mulrow, C., Gøtzsche, P. C., Ioannidis, J. P. A., Clarke, M., Devereaux, P. J., Kleijnen, J. y Moher, D. (2009). The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: Explanation and elaboration. *PLoS Medicine*, 6(7). <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000100>
- Ludwig, A., Levine, J., Stark, L. y Lazar, R. (1969). A clinical study of LSD treatment in alcoholism. *American Journal of Psychiatry*, 126, 59-69.
- Malone, T. C., Mennenga, S. E., Guss, J., Podrebarac, S. K., Owens, L. T., Bossis, A. P., Belser, A. B., Agin-Liebes, G., Bogenschutz, M. P. y Ross, S. (2018). Individual experiences in four cancer patients following psilocybin-assisted psychotherapy. *Frontiers in Pharmacology*, 3(9), 256. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00256>
- McKenna, D. y Riba, J. (2018). New world tryptamine hallucinogens and the neuroscience of ayahuasca. *Current Topics on Behavioral Neuroscience*, 36, 283-311. https://doi.org/10.1007/7854_2015_368
- Mitchell, A. J., Chan, M., Bhatti, H., Halton, M., Grassi, L., Johansen, C. y Meader, N. (2011). Prevalence of depression, anxiety, and adjustment disorder in oncological, haematological, and palliative-care settings: A meta-analysis of 94 interview-based studies. *The Lancet Oncology*, 12(2), 160-174. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(11\)70002-X](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70002-X)
- Moreno, F. A., Wiegand, C. B., Taitano, E. K. y Delgado, P. L. (2006). Safety, tolerability, and efficacy of psilocybin in 9 patients with obsessive-compulsive disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 67(11), 1735-1740. <https://doi.org/https://doi.org/10.4088/jcp.v67n1110>
- Noorani, T., Garcia-Romeu, A., Swift, T. C., Griffiths, R. R. y Johnson, M. W. (2018). Psychedelic therapy for smoking cessation: Qualitative analysis of participant accounts. *Journal of Psychopharmacology*, 32(7), 756-679. <https://doi.org/10.1177/0269881118780612>
- Ostuzzi, G., Matcham, F., Dauchy, S., Barbui, C. y Hotopf, M. (2015). Antidepressants for the treatment of depression in people with cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 4(4), CD011006. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011006.pub2>
- Pahnke, W. N., Kurland, A. A., Goodman, L. E. y Richards, W. A. (1969). LSD-assisted psychotherapy with terminal cancer patients. *Current Psychiatric Therapies*, 9, 144-152.
- Pinquart, M. y Duberstein, P. R. (2010). Depression and cancer mortality: A meta-analysis. *Psychological Medicine*, 40(11), 1797-1810. <https://doi.org/10.1017/S0033291709992285>
- Reiche, S., Hermle, L., Gutwinski, S., Jungaberle, H., Gasser, P. y Majić, T. (2018). Serotonergic hallucinogens in the treatment of anxiety and depression in patients suffering from a life-threatening disease: A systematic review. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 81, 1-10. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.09.012>
- Rosenfeld, B., Breitbart, W., Stein, K., Funesti-Esch, J., Kaim, M., Krivo, S. y Galiotta, M. (1999). Measuring desire for death among patients with HIV/AIDS: The schedule of attitudes toward hastened death. *American Journal of Psychiatry*, 156(1), 94-100. <https://doi.org/10.1176/ajp.156.1.94>
- Ross, S., Agin-Liebes, G., Lo, S., Zeifman, R. J., Ghazal, L., Benville, J., Franco Corso, S., Bjerre Real, C., Guss, J., Bossis, A. y Mennenga, S. E. (2021). Acute and sustained reductions in loss of meaning and suicidal ideation following psilocybin-assisted psychotherapy for psychiatric and existential distress in life-threatening cancer. *ACS Pharmacology and Translational Science*, 4(2), 553-562. <https://doi.org/10.1021/acspsci.1c00020>
- Ross, S., Bossis, A., Guss, J., Agin-Liebes, G., Malone, T., Cohen, B., Mennenga, S. E., Belser, A., Kalliontzis, K., Babb, J., Su, Z., Corby, P. y 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/https://doi.org/10.1177/0269881116675512>
- Smith, J. A., Flowers, P. y Larkin, M. (2009). *Interpretative phenomenological analysis: Theory, method and research*. SAGE Publications Ltd.

- Swift, T. C., Belsler, A. B., Agin-Liebes, G., Devenot, N., Terrana, S., Friedman, H. L., Guss, J., Bossis, A. P. y 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>
- Turton, S., Nutt, D. J. y Carhart-Harris, R. L. (2014). A qualitative report on the subjective experience of intravenous psilocybin administered in an fMRI environment. *Current Drug Abuse Reviews*, 7(2), 117-127. <https://doi.org/10.2174/1874473708666150107120930>
- Vargas, A. S., Luís, Â., Barroso, M., Gallardo, E. y Pereira, L. (2020). Psilocybin as a new approach to treat depression and anxiety in the context of life-threatening diseases-a systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Biomedicines*, 8(9), 331. <https://doi.org/10.3390/biomedicines8090331>
- Yaden, D. B. y Griffiths, R. R. (2021). The subjective effects of psychedelics are necessary for their enduring therapeutic effects. *ACS Pharmacology and Translational Science*, 4(2), 568-572. <https://doi.org/10.1021/acspsci.0c00194>
- Yu, C. L., Yang, F. C., Yang, S. N., Tseng, P. T., Stubbs, B., Yeh, T. C., Hsu, C. W., Li, D. J. y Liang, C. S. (2021). Psilocybin for end-of-life anxiety symptoms: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Investigation*, 18(10), 958-967. <https://doi.org/10.30773/pi.2021.0209>