



## Eficacia y seguridad de los psicodélicos en el tratamiento de los trastornos de ansiedad

► Los trastornos de ansiedad, caracterizados por un temor y una angustia flotantes, turbación, desesperación e inquietud psíquica constante y preocupación expectante y persistente, son parte de los trastornos mentales más frecuentes y son responsables de impactos negativos importantes en la salud física y mental. Incluyen entidades nosológicas, como lo son, la ansiedad generalizada, el trastorno de pánico, la agorafobia, las fobias específicas, la fobia social, entre otras. El curso evolutivo de estos síndromes es similar al de otras enfermedades médicas crónicas. A pesar de los numerosos tratamientos farmacológicos y no farmacológicos disponibles, los trastornos de ansiedad suelen ser crónicos y la gravedad de los síntomas varía. La remisión completa es poco común. Los ISRS y los IRSN son agentes terapéuticos de primera línea para el tratamiento de estos trastornos; pero algunos pacientes no responden adecuadamente a estos tratamientos o no los toleran. Se puede tardar entre 4 a 6 semanas para lograr una mejoría de los síntomas y, a menudo, presentando efectos adversos significativos como náuseas, aumento de la ansiedad con el momento inicial, disfunción sexual e insomnio, y síntomas de suspensión cuando se discontinúa el fármaco. Si bien la TCC se considera una terapia eficaz para los trastornos de ansiedad, algunos pacientes no mejoran con el tratamiento, no están dispuestos a participar, no tienen acceso a un terapeuta adecuadamente formado o, simplemente, no pueden costear la psicoterapia.

Las sustancias incluidas bajo el término general "psicodélico" tienen una amplia gama de mecanismos de acción. En términos generales, los psicodélicos clásicos se refieren a sustancias que producen sus efectos psicotrópicos actuando principalmente como agonistas o agonistas parciales de los receptores 5-HT<sub>2A</sub> (aunque también interactúan con otros receptores como 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2B</sub> y 5-HT<sub>2C</sub>). El LSD, la psilocibina, la ayahuasca, la mezcalina y el peyote son todos psicodélicos clásicos. Estos psicodélicos pueden producir cambios en el estado de ánimo, en los patrones de pensamiento y en la percepción sensorial; pueden causar alucinaciones visuales y auditivas, disociación y experiencias místicas. El mecanismo exacto del cómo estas sustancias producen efectos terapéuticos para los trastornos psiquiátricos aún no está claro. Los psicodélicos pueden afectar directamente las conexiones neuronales y la actividad cerebral o ejercer efectos complementarios a la psicoterapia tradicional.

Los psicodélicos no clásicos son otras sustancias que pueden alterar la cognición y la percepción sensorial y producir expe-

riencias similares a los clásicos; esta categoría incluye el MDMA y la ketamina. Estas sustancias tienen mecanismos de acción distintos a los de los psicodélicos clásicos. Por ejemplo, el MDMA funciona principalmente liberando serotonina, norepinefrina y dopamina. La psicoterapia asistida por MDMA se ha utilizado para tratar el trastorno de estrés postraumático. La ketamina, un anestésico disociativo, puede alterar de manera similar los niveles de conciencia; se usa de manera extendida como antidepresivo de acción rápida y como fármaco antisuicida, ya que se supone que ejerce un efecto antidepresivo a través de su antagonismo del receptor NMDA.

En esta revisión, el metaanálisis tiene como objetivo investigar tanto la eficacia como el perfil de seguridad de las sustancias psicodélicas en los trastornos del espectro de la ansiedad exclusivamente. Se realizó de acuerdo con las guías PRISMA y se utilizó la herramienta Cochrane de riesgo de sesgo para investigar el sesgo de cada publicación con búsquedas exhaustivas en metabases como PubMed, Embase, PsycInfo y CINAHL para ensayos clínicos que investigaron psicodélicos en pacientes con algunos diagnósticos nosológicos: trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad social, fobia específica, trastorno de ansiedad por separación, mutismo selectivo, trastorno de pánico, agorafobia y trastorno de ansiedad debido a otra afección médica. Se analizaron datos provenientes de nueve ensayos independientes asistidos por psicodélicos en los que se habían utilizado la ayahuasca (un estudio), la ketamina (cuatro estudios), el LSD (dos estudios), el MDMA (un estudio) y la psilocibina (un estudio). Se evaluó la eficacia midiendo desde el inicio los cambios en la medición de los resultados y en la calidad de vida.

Con un ECA doble ciego aleatorizado, controlado con placebo, se examinaron los efectos ansiolíticos y el cambio en la autopercepción después de 1 dosis (2 ml/kg) de ayahuasca en 17 pacientes con trastorno de ansiedad social. El grupo de ayahuasca no produjo una disminución sostenida significativa de las puntuaciones de ansiedad en la escala visual analógica del estado de ánimo en comparación con placebo; tampoco se observaron diferencias significativas entre los grupos en la ansiedad evaluada mediante el Inventario de Ansiedad de Beck. En la escala de Autodeclaraciones durante el hablar en público, los pacientes que recibieron ayahuasca tuvieron aumentos significativos en la autopercepción y el rendimiento del habla en los tres seguimientos.

En un ensayo abierto no controlado, se examinó el efecto de dosis únicas ascendentes (.25, .5 y 1 mg/kg) de ketamina sobre las calificaciones de ansiedad en 12 pacientes con ansiedad generalizada resistente al tratamiento o con trastorno de ansiedad social. Para evitar resultados confusos de depresión comórbida, se excluyeron los sujetos con puntuaciones mayor a 20 en la MADRS. Diez de los 12 pacientes mostraron una reducción superior al 50% en las puntuaciones de la escala de ansiedad de Hamilton y del Cuestionario del Miedo después de una dosis de .5 o 1 mg/kg; el efecto permaneció hasta una semana después. Resultados similares fueron encontrados en otro estudio doble ciego controlado con un fármaco psicoactivo

(midazolam), donde ocho de los 12 pacientes informaron una disminución de más de 50% en las puntuaciones de la escala de Hamilton y del Cuestionario del Miedo después de las dosis de .5 o 1 mg/kg. Los efectos del midazolam se superpusieron al cambio en las puntuaciones del Cuestionario del Miedo para la dosis de ketamina de .5 mg/kg; pero en la escala de Hamilton se evidenció un efecto significativo. En un estudio abierto no controlado que analizó el cambio en las calificaciones de ansiedad, la tolerabilidad y la remisión de la ansiedad después de 2 inyecciones semanales de ketamina (1 mg/kg) durante 3 meses en 20 pacientes con trastorno de ansiedad generalizada o trastorno de ansiedad social resistente al tratamiento, se demostró que una hora después de la inyección de ketamina, las puntuaciones en el Cuestionario del Miedo y en la Escala de Hamilton disminuyeron en un 50%, y se estabilizaron a las 7.5 semanas y a las 3.5 semanas, respectivamente. La mayoría de los participantes informaron una mayor capacidad para concentrarse y realizar sus tareas cotidianas. Con un ensayo cruzado, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, se examinó los efectos de la ketamina IV (.5 mg/kg durante 40 minutos) sobre los síntomas de fobia social en 18 adultos. Cada paciente recibió ketamina o placebo el día 0 y luego recibió la otra infusión el día 28. Los pacientes que recibieron ketamina demostraron una disminución significativa en las puntuaciones clínicas en comparación con el placebo a los 2 y 10 días.

También en otro estudio piloto doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo se evaluó la seguridad y eficacia de la psicoterapia asistida por LSD en 12 pacientes con ansiedad asociada con enfermedades potencialmente mortales. Se compararon las puntuaciones de las escalas de ansiedad antes y después de 2 sesiones de psicoterapia experimental con 200 µg de LSD o placebo (20 µg de LSD) con un intervalo de 2 a 3 semanas. Todos los participantes fueron seguidos durante 12 meses después

del estudio. Las puntuaciones de la escala de ansiedad-estado se redujeron significativamente a los 2 meses de seguimiento y se mantuvieron después de 12 meses, pero las puntuaciones de la escala de ansiedad-rasgo no disminuyeron significativamente. En este grupo de enfermos graves se observaron resultados similares en la psicoterapia asistida con MDMA en un ensayo doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo. En otro estudio similar se estudió la seguridad y eficacia de la psilocibina (.2 mg/kg) en 12 adultos con un diagnóstico de ansiedad asociada con cáncer potencialmente mortal. Se observó una reducción significativa en las puntuaciones de la escala de ansiedad que se mantuvo durante todo el seguimiento de 6 meses.

En general, la ayahuasca, la ketamina, el LSD, la MDMA y la psilocibina fueron bien toleradas. Los efectos adversos más comunes fueron hipertensión transitoria, náuseas/vómitos, disociación/desrealización y ansiedad/angustia transitoria. El principal hallazgo en la presente revisión es que la ketamina, el LSD, la MDMA y la psilocibina disminuyen la ansiedad y son bien tolerados. Aunque en todos los estudios (excepto en el ensayo de ayahuasca), se encontraron una disminución de la ansiedad después del tratamiento, no todos los estudios tuvieron resultados significativos, probablemente debido al pequeño tamaño de las muestras. Los psicodélicos pueden proporcionar una opción terapéutica alternativa para los pacientes resistentes a los tratamientos estándar actuales.

*José Luis Vega Portales*

### **Bibliografía**

Feulner, L., Sermchaiwong, T., Rodland, N., & Galarneau, D. (2023). Efficacy and Safety of Psychedelics in Treating Anxiety Disorders. *Ochsner Journal*, 23(4), 315-328. <https://doi.org/10.31486/toj.23.0076>

# Kriadex®

La solución ideal.

25 años  
de EXPERIENCIA en México.

Más de 16 millones de  
PACIENTES TRATADOS.<sup>1</sup>

Agradable sabor  
a plátano



Birranurada

SSA: 240908200200096

1. Pacientes expuestos desde el lanzamiento de Kriadex tabletas y Kriadex solución tomando como base la dosis diaria definida por la OMS. Datos tomados de venta.

# Alzam®

25 años beneficiando  
a sus PACIENTES

El regreso a la calma

EFICACIA y CALIDAD a un precio ACCESIBLE.



DISPONIBILIDAD GARANTIZADA en todas sus presentaciones:  
0.25 y 0.50 mg con 30, 60 y 90 tabletas; 1 y 2 mg con 30 tabletas.

50 años psicofarma®  
Contigo en MENTE

SSA: 240908200200096