



El retorno a Eleusis: ¿tienen los alucinógenos un papel en terapéutica?

The return to Eleusis: do hallucinogens have a role to play in therapeutics?

Eduardo López Briz

Servicio de Farmacia. HUP La Fe, Valencia. CASP España.

Recibido: 24/11/2015 · Aceptado: 11/12/2015

REFERENCIA

Tupper KW, Wood E, Yensen R, et al. (2015). **Psychedelic medicine: a re-emerging therapeutic paradigm.** *CMAJ*. DOI:10.1503/cmaj.141124. 3.

RESUMEN

Desde los años 70, y tras la explosión de la psicodelia, el interés por el poder terapéutico de los alucinógenos (o “psicodélicos”) se había desvanecido de manera paralela a su inclusión dentro del extenso grupo de las drogas de abuso o recreativas. Recientemente han vuelto a situarse en el foco de la atención psiquiátrica por su papel en el tratamiento de la ansiedad, la depresión, las adicciones y el trastorno de estrés posttraumático (TEPT). En el trabajo de *Tupper et al.* que se comenta se revisan las bases de este uso y los principales estudios que soportan las indicaciones terapéuticas mencionadas.

Cuando se piensa en este tipo de sustancias lo habitual es situarlas en un contexto recreativo, en el que los usuarios las utilizan fuera de cualquier control médico. Sin embargo, las nuevas tendencias que propugnan su uso terapéutico refuerzan la importancia de la actitud (*set*), del escenario (*setting*) y de la relación médico-paciente como elementos críticos facilitadores de la terapia.

Tupper et al. dividen las sustancias “psicodélicas” de manera un tanto simple en sustancias clásicas y entactógenas. Dentro del primer grupo se encontrarían los psicodislépticos clásicamente conocidos (LSD, psilocibina, dimetiltriptamina, mescalina), de origen generalmente vegetal, agonistas de los receptores de la serotonina y utilizados tradicionalmente en ceremonias religiosas o de sanación en todo el mundo desde hace milenios. Por su parte, los entactógenos ejercen su efecto sobre la liberación de serotonina y su máximo representante sería la MDMA (metilendioximetanfetamina) o “éxtasis”.

— Correspondencia a: _____
Eduardo López Briz
Email: lopez_edubri@gva.es



Las evidencias sobre la eficacia de los alucinógenos en el tratamiento de la **ansiedad** recogidas por *Tupper et al.* son escasas. Un pequeño estudio aleatorizado y controlado llevado a cabo en 2014 en Suiza sugirió que la psicoterapia asistida con LSD podía reducir la ansiedad ligada a enfermedad terminal. Se incluyeron doce participantes que recibieron LSD más psicoterapia, 200 mcg en el grupo de intervención y 20 mcg en el grupo control. A los dos meses, la escala de ansiedad estado-rasgo (STAI) mostró beneficio en el estado pero no en los rasgos. Los efectos adversos del fármaco no duraron más de 24 horas tras finalizar la sesión. Otro pequeño estudio utilizó la psilocibina (0,2 mg/kg) en la misma indicación en un diseño similar controlado con placebo, encontrando una disminución de la ansiedad y mejora del comportamiento en el grupo de psilocibina sin efectos adversos significativos. El trabajo menciona también un ensayo con MDMA en la ansiedad social de pacientes autistas cuyos resultados aún no han sido publicados.

El tratamiento de las **adicciones**, en especial del alcoholismo, fue uno de los primeros usos terapéuticos en que los alucinógenos fueron ensayados. Un estudio clínico reciente no controlado ni cegado llevado a cabo en Nuevo Méjico analizó el uso de psilocibina (0,3-0,4 mg/kg por sesión, 1-2 sesiones) junto con psicoterapia en diez dependientes del alcohol sin otra patología adicional. Los participantes que terminaron el estudio mostraron una reducción notable tanto del consumo de bebidas alcohólicas como del número de días con consumo elevado, con una incidencia de efectos adversos tolerable.

El potencial terapéutico de psilocibina ha sido probado también en el tratamiento del tabaquismo en 15 participantes con repetidos fracasos en la terapia y en los que la

sustancia se asoció con terapia cognitivo-conductual. El tratamiento consistió en 2-3 sesiones de psicoterapia con psilocibina (20-30 mg), y los resultados se evaluaron a los 6 meses. Doce de los 15 pacientes permanecían abstinentes al final de este periodo, con una significativa correlación entre el misticismo de la experiencia y los resultados positivos. Un ensayo clínico (EC) comparando psilocibina con nicotina está actualmente en curso.

La ayahuasca (por su contenido en dimetiltriptamina y harmina) ha sido también usada en el tratamiento de las adicciones. Algunos estudios observacionales de pequeño tamaño han mostrado beneficio en el tratamiento de adicción al alcohol y cocaína, especialmente en el seno de comunidades religiosas brasileñas que consumen con regularidad ayahuasca de manera ceremonial. Estos alentadores resultados han llevado al diseño de EC metodológicamente más correctos para el estudio del verdadero papel de la ayahuasca en el tratamiento de las adicciones, actualmente en curso.

En el **trastorno por estrés posttraumático** (TEPT) únicamente ha sido estudiada la MDMA. Dos pequeños estudios llevados a cabo en EEUU y Suiza y controlados con placebo en los que esta sustancia se utilizó como ayuda a la psicoterapia mostraron una reducción significativa en los síntomas de TEPT de acuerdo con la escala CAPS (*Clinician-administered Posttraumatic Stress Disorder Scale*) en el primero pero no en el segundo. Significativamente, en el estudio suizo sí se produjo reducción en las puntuaciones del TEPT cuando fue el paciente el que autoanalizó los síntomas. En la actualidad se encuentra en curso un estudio piloto similar en Canadá.

Tupper et al. revisan también los efectos adversos de estas sustancias, incluidas legalmente en la llamada Lista I de la Conven-



ción de Viena de 1971, donde se agrupan aquellas que poseen alto potencial de abuso, que carecen de usos médicos contrastados y cuyo perfil de seguridad es bajo. Son conocidos los riesgos de producción de brotes psicóticos, especialmente en pacientes predispuestos, así como la aparición de los llamados *flashbacks* o desórdenes persistentes de la percepción por alucinógenos, que parecen más bien asociados al uso ilícito de alucinógenos en contextos de policonsumo. Pero los efectos adversos más frecuentes son sin embargo las crisis agudas de ansiedad o pánico (que pueden llevar a comportamientos peligrosos), taquicardia y aumento de la tensión arterial. De menor entidad es la aparición de cefaleas tardías con la psilocibina.

Tal como sugieren los autores, la utilización de psicodislépticos en la clínica o en investigación podría contribuir a esclarecer los mecanismos de percepción cerebral, con posibles aplicaciones en psicología, psiquiatría o tratamiento de las adicciones.

Como conclusiones, Tupper y su grupo proponen que los gestores sanitarios y los políticos se muestren más abiertos a los tratamientos emergentes donde se utilizan los alucinógenos y que se revise su inclusión en las listas de restricción de estupefacientes, en beneficio de la investigación sobre enfermedades mentales y adicciones.

COMENTARIOS

Tras varios milenios de uso ceremonial (Lewin, 1998; Escohotado, 2000), y con una influencia innegable sobre el nacimiento tanto de las religiones (La Barre, 1979) como de la religiosidad (Borg et al., 2003), tuvieron que pasar muchos siglos para que la cultura occidental comenzara a tener conocimiento de las posibilidades y la utilización de los alucinógenos, psicodélicos o enteóge-

nos¹. Con todas estas denominaciones son conocidos los agentes que en farmacología se han denominado clásicamente desde la clasificación de Delay y Denniker psicodislépticos, es decir, sustancias capaces de alterar la percepción de la realidad.

El descubrimiento casual en la década de los 40 del LSD y las investigaciones del antropólogo Wasson y su esposa en México acerca de los hongos alucinógenos usados en ceremonias rituales, unidos al esclarecimiento de la estructura de la psilocibina y a su síntesis química proporcionaron un excelente caldo de cultivo a la generación *hippie* para establecer toda una filosofía de vida basada en la utilización de estas sustancias (Hofmann, 1980). La dedicación profesional de alguno de los gurúes de estos movimientos (como Timothy Leary o Humphry Osmond) a la psicología propició la búsqueda de posibles aplicaciones clínicas a los alucinógenos, basándose en el aforismo de que éstos son a la psiquiatría lo que el telescopio a la astronomía o el microscopio a la biología (Grof, 1980).

Sin entrar a valorar las causas, la inclusión de la práctica la totalidad de los alucinógenos en la Lista I de la Convención de Viena de 1971 (ONU, 1971) limitó extraordinariamente su posible desarrollo clínico, y únicamente en la primera década del 2000 volvieron a aparecer con fuerza como herramientas útiles de ayuda a la psicoterapia y a la terapéutica médica. En general, las opiniones favorables se basan en una seguridad presuntamente

1 La utilización de un término u otro tiene mucho que ver con el tipo de uso que se da a estas sustancias y con el entorno que podemos llamar "cultural" de su utilización. Alucinógenos (que producen alucinaciones) es terminología empleada generalmente en contextos clínicos, legales o normativos; psicodélicos (que manifiestan el alma) es palabra usada en ámbitos relacionados con el mundo de la cultura mientras que enteógenos (que desarrollan un dios interior) sería expresión propia de aquellos relacionados con aspectos más espirituales (Wasson et al., 1980).



aceptable cuando se usan en contextos clínicos y una eficacia sugerida en cuadros ansiosos asociados con enfermedades terminales, trastornos obsesivo-compulsivos, adicciones (tabaco, alcohol), TEPT (Sessa, 2005), cefaleas en racimo (Rucker, 2015; Sessa, 2005) y depresión (de Lima Osorio et al., 2011). Es necesario saber que la utilización clínica de los psicodislépticos en estas indicaciones no implica su administración de acuerdo con pautas temporales estrictas, tal y como se hace en la farmacoterapia convencional, sino que se trata de dosis aisladas (generalmente no más de dos) a lo largo de un programa prolongado de sesiones de psicoterapia.

Como se ha reconocido por algunos de los partidarios de la utilización (Sessa, 2005; Tupper et al., 2015), la calidad metodológica de gran parte de la información clínica disponible de las primeras épocas es muy baja (estudios con muy escasa muestra, no controlados, no aleatorizados) incluso desde el punto de vista ético (Tupper et al., 2015), lo que hace que los resultados deban ser mirados con suma cautela y los entusiasmos que se despiertan atemperados. Contrariamente a lo que cabría esperarse, la investigación más reciente no ha mejorado de modo sustancial. Los defectos metodológicos perduran en algunos casos y hacen muy difícil la extracción de conclusiones sólidas. Por ejemplo, el estudio de psilocibina en ansiedad de enfermos terminales (Grob et al., 2011) fue cruzado y controlado con placebo (niacina) pero 8 de los 12 participantes habían tenido contacto previo con los alucinógenos y tanto los clínicos como los pacientes conocían el tipo de intervención llevado a cabo en cada momento. El ensayo de LSD en la misma indicación llevado a cabo por Gasser y colaboradores algo más tarde (Gasser et al., 2014) corrigió estos defectos de aleatorización y mejoró el cegado usando comparador activo pero a bajas dosis (20 mcg de LSD), lo que aumentó la fiabilidad de los resultados.

Los ensayos clínicos hechos en adicciones (tabaquismo, dependencia del alcohol) repiten algunos de los defectos metodológicos antes mencionados (Johnson et al., 2014; Bogenschutz et al., 2015). Una revisión sistemática que estudió el uso de LSD en dependencia alcohólica (Krebs & Johansen, 2012) no disipó demasiado las dudas. Combinando los 6 ensayos encontrados, concluyó que la LSD tenía un efecto beneficioso (OR 1,96; IC95% 1,36–2,84) pero esta revisión adoleció de importantes sesgos. En primer lugar, la pregunta de investigación (tipo de pacientes, intervención, comparador, resultados) no estuvo bien planteada al no especificarse el tratamiento de comparación, lo que ocasionó que se comparara con anfetaminas, con efedrina, con LSD a baja dosis, con tratamiento usual o con “sentarse solo y escribir durante tres horas”. En segundo lugar, las medidas de resultados de eficacia fueron diferentes en los distintos ensayos aunque luego se agruparon en un indicador común, lo que carece de sentido clínico y metodológico. Por último, y a pesar del esfuerzo de los autores de la revisión por analizar el riesgo de sesgo de los artículos originales con herramientas actuales, hay que pensar que los artículos incorporados son todos anteriores a 1970, época en la cual la importancia que hoy otorgamos a aspectos metodológicos cruciales como la aleatorización correcta, la ocultación de la secuencia de aleatorización, el cegado o el seguimiento de los pacientes era peor considerada.

Una indudable ventaja que presenta el uso de alucinógenos asociados a psicoterapia en el tratamiento de las adicciones, de acuerdo con los EC llevados a cabo, es que el efecto positivo se mantiene meses tras una dosis única. Se ha sugerido que dosis de LSD semanales o mensuales podrían mantener el efecto terapéutico durante largos periodos de tiempo (Krebs & Johansen,



2012). Por contra, su utilización en patologías crónicas viene limitada por sus evidentes efectos sobre la percepción inmediatamente tras la dosis, lo que podría limitar las actividades de la vida cotidiana del paciente y obligarle a restringirlas durante un tiempo variable, que dependerá de la semivida de eliminación de la sustancia (mayor para el LSD, menor para psilocibina, mescalina o dimetiltriptamina).

Un aspecto que se ha recalcado en la utilización terapéutica de los psicodislépticos es su seguridad (Rucker, 2015). Tampoco aquí se debe ser demasiado entusiasta, y la revisión de la literatura muestra efectos adversos de distinta entidad tanto en la esfera psíquica (comportamientos bizarros, reacciones de pánico, agitación, confusión, *flashbacks*) como en la somática (náuseas, vómitos, cefaleas, hipertensión, taquicardia, temblores, convulsiones) (Krebs & Johansen, 2012; Tupper et al., 2015; Grof, 1980). Una excelente revisión de los efectos adversos de la MDMA ha sido publicada recientemente por Parrott (2014).

En resumen, y lejos del entusiasmo que despierta en ciertos sectores, la utilización de alucinógenos en terapéutica se encuentra en una fase muy temprana y poco madura. La investigación de los años 60 y 70 derrochó voluntarismo pero adoleció de rigor metodológico. Las peculiares características de este tipo de sustancias no las eximen en absoluto de ser investigadas en el marco de ensayos clínicos de diseño estricto que sean capaces de generar evidencias de peso. Es cierto que la investigación en este campo tiene ciertos problemas, principalmente de tipo legal pero también económico, ya que sólo un proveedor mundial fabrica psilocibina y el precio de 1 g (50 dosis) es de más de 142.000 € (Rucker, 2015). Quizá el esfuerzo merezca la pena. Lamentablemente, el regreso a Eleusis deberá esperar.

BIBLIOGRAFÍA

Bogenschutz, M.P.; Forcehimes, A.A.; Pommy, J.A.; et al. (2015). Psilocybin-assisted treatment for alcohol dependence: A proof-of-concept study. *J Psychopharmacol* 29:289–99.

Borg, J.; Andréé, B.; Soderstrom, H.; et al. (2003). The serotonin system and spiritual experiences. *Am J Psychiatry*, 160:1965-9.

de Lima Osorio, F.; Ribeiro Horta de Macedo, L.; Machado de Sousa, J.P.; et al. (2011). The therapeutic potential of harmine and ayahuasca in depression: evidence from exploratory animal and human studies. En: Guimaraes dos Santos R (ed.). *The ethnopharmacology of ayahuasca*. Kerala (India): Transworld Research Network.

Escohotado A (2000). *Historia general de las drogas*. 3ª ed. Madrid: Espasa-Calpe SA.

Gasser, P.; Holstein, D.; Michel, Y.; et al. (2014). Safety and efficacy of LSD-assisted psychotherapy in subjects with anxiety associated with life-threatening diseases: a randomized active placebo-controlled phase 2 pilot study. *J Nerv Ment Dis* 202:513-20.

Grob, C.S.; Danforth, A.L.; Chopra, G.S.; et al. (2011). Pilot study of psilocybin treatment for anxiety in patients with advanced-stage cancer. *Arch Gen Psychiatry*, 68:71-8.

Grof, S. (1980). *LSD Psychotherapy*. Alameda (CAL): Hunter House Publishers.

Hofmann, A. (1980). *LSD. Cómo descubrí el ácido y qué paso después en el mundo*. Barcelona: Gedisa.

Johnson, M.W.; Garcia-Romeu, A.; Cosimano, M.P.; et al. (2014). Pilot study of the 5-HT_{2A} R agonist psilocybin in the treatment of tobacco addiction. *J Psychopharmacol*, 28:983-92.



Krebs, T.S.; Johansen, P. (2012). Lysergic acid diethylamide (LSD) for alcoholism: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Psychopharmacol*, 26:994–1002.

La Barre, W. (1979). Shamanic origins of religion and medicine. *J Psychoactive Drugs*, 11:7-11.

Lewin, L. (1998). *Phantastica*. Rochester (Vermont): Park Street Press.

ONU (1971). Convenio sobre sustancias sicotrópicas con inclusión del acta final y de las resoluciones aprobadas por la conferencia de las Naciones Unidas de 1971 para la adopción de un protocolo sobre sustancias sicotrópicas, así como de las listas anexas al convenio para uso oficial únicamente. Disponible en https://www.incb.org/documents/Psychotropics/conventions/convention_1971_es.pdf (acceso noviembre de 2015).

Parrott, A.C. (2014). The potential dangers of using MDMA for psychotherapy. *J Psychoactive Drugs*, 46:37-43.

Rucker, J.J.H. (2015). Psychedelic drugs should be legally reclassified so that researchers can investigate their therapeutic potential. *BMJ*, 350:h2902. doi 10.1136/bmj.h2902.

Sessa, B. (2005). Can psychedelics have a role in psychiatry once again? *Br J Psychiatry*, 186:457-8.

Tupper, K.W.; Wood, E.; Yensen, R.; et al. (2015). Psychedelic medicine: a re-emerging therapeutic paradigm. *CMAJ*. DOI:10.1503/cmaj.141124.

Wasson, G.R.; Hofmann, A.; Ruck, C.A.P. (1980). *El camino a Eleusis. Una solución al enigma de los Misterios*. México: Fondo de Cultura Económica.