

Neurociencias y aplicaciones psicoterapéuticas en el renacimiento de la investigación con psicodélicos

Neurosciences and psychotherapeutic applications in the psychedelic research renaissance

Christopher Timmermann S.¹

The main scope of this review is to expose the main advances regarding recent research of psychedelic substances in the neurociences and their potential psychotherapeutic applications. Psilocybin, a 5-HT2A receptor agonist has been associated with reduced activity in the Default-Mode Network (commonly activated during introspection and self-reflection), enhanced access to biographical memories, positive emotional attentional bias and a reduction on anxiety and mood symptoms. The administration of 3,4-methylenedioxy-N-methylamphetamine (MDMA) could significantly aid the psychotherapeutic process in patients with Post-Traumatic Stress Disorder by strengthening the therapeutic alliance through the release of oxytocin, as well as facilitating emotional regulation from frontal areas to the amygdala during the recollection of traumatic memories. Furthermore, the administration of ayahuasca (an amazonic beverage containing dimethyltryptamine, which binds with the 5-HT2A receptor) and ketamine (a NMDA receptor agonist) in pilot studies has resulted in reduced problematic use of cocaine, heroine, alcohol and tobacco, as well as reported reduction in craving in addiction. While modern research with substances containing psychedelic properties is still young, initial findings suggest the need of expanding the number of studies in order to further clarify their potential risks, benefits and action mechanisms associated to their administration.

Key words: Hallucinogens, post-traumatic, anxiety, substance-related disorders, serotonin, 5-HT2A, N-methylaspartate, oxytocin.

Rev Chil Neuro-Psiquiat 2014; 52 (2): 93-102

Introducción

El término *psicodelia* (elaborado por primera vez por Humphry Osmond) es una combinación de las palabras “psique” (mente) y “delein” (hacer manifiesta). Es utilizado para describir un tipo de sustancias que hace posible la manifestación con-

ciente de material inconciente y subconciente, así como el de percepciones y emociones comúnmente filtradas en los estados de conciencia ordinarios¹. Si bien se ha utilizado la palabra *alucinógenos* para describir este tipo de sustancias, esta denominación no es suficientemente precisa para explicar el efecto de éstas ya que su administración en dosis típicas

Recibido: 11/12/2014

Aceptado: 29/04/2014

No existe conflicto de intereses. No se recibió financiamiento alguno.

¹ Psicólogo Universidad Católica de Chile, alumno Máster en Neurociencias y Rehabilitación Neuropsicológica. Universidad de Bologna, Italia.

no resulta necesariamente en alucinaciones². En bajas dosis, estas drogas tienen la capacidad de generar cambios significativos en la percepción, pensamiento y ánimo, con efectos mínimos en la memoria y orientación³.

La investigación moderna con psicodélicos comienza principalmente con el descubrimiento accidental del LSD⁴. La Dietálmida de Ácido Lisérgico (LSD-25, o simplemente LSD) fue sintetizado por primera vez el año 1938 por el químico suizo Albert Hofmann, el que buscaba obtener un analéptico. Sus cualidades psicoactivas fueron descubiertas el año 1943 cuando Hofmann accidentalmente ingirió la sustancia y experimentó personalmente sus efectos en la psique⁵.

Desde este momento las sustancias psicodélicas fueron extensamente estudiadas por sus potenciales usos psicofarmacológicos, primero como un medio de simulación de la sintomatología esquizofrénica en sujetos normales⁶ y luego como un catalizador en lo que se ha llamado “psicoterapia asistida con drogas”^{7,8}. Durante esta época fueron producidos más de mil papers relacionados a aplicaciones psicoterapéuticas con sustancias psicodélicas en más de 40.000 pacientes⁹. Específicamente, se estudió de que manera la administración de LSD podría asistir a aliviar el dolor psicológico en pacientes con cáncer terminal¹⁰, para el tratamiento en casos de abuso de sustancias¹¹ y en las llamadas “terapia psicolítica” y “terapia psicodélica”. En las últimas, la utilidad del LSD fue descrita en relación a su potencial para amplificar la catexis asociada a procesos inconcientes y acceder a un proceso conciente de los mismos⁷.

Durante las 3 siguientes décadas, el progresivo uso recreacional del LSD y una fuerte percepción de los peligros asociados a su uso, generaron una gran dificultad para continuar el estudio científico de estas sustancias en contextos experimentales⁴.

La presente revisión busca introducir de forma sintética los avances desarrollados en aquellas áreas donde la investigación con sustancias psicodélicas ha sido retomada en la última década, presentando una panorámica de la investigación en el campo psicoterapéutico y en las neurociencias.

Psilocibina

Efectos psicofarmacológicos

La psilocibina, componente principal de los hongos alucinógenos, cuenta con una estructura molecular altamente similar a la Serotonina. La droga, al igual que el LSD y la mescalina cuenta con un alto grado de afinidad con el receptor 5-HT_{2A}. Si bien la psilocibina y otros psicodélicos también actúan sobre otros neurotransmisores, se considera que su acción como agonista del receptor 5-HT_{2A}, es la más significativa en relación a sus efectos subjetivos^{2,12}. En sujetos sanos, los efectos de la droga consisten en alteraciones de percepción, atención, afectividad y funciones del yo. En dosis altas, se ha reportado la sensación subjetiva de pérdida de límites entre el “yo” y el ambiente externo, la cual puede ser experimentada con estados transitorios de ansiedad¹³. Factores extrafarmacológicos tales como la edad de los sujetos, presencia de problemas psicológicos recientes, rasgos de personalidad y el contexto experimental parecen cumplir un rol importante en cuanto a los efectos de la psilocibina¹⁴.

Neurociencia de la psilocibina

Investigaciones recientes realizadas con técnicas de neuroimágenes (fMRI y MEG) han mostrado una reducción del flujo sanguíneo en numerosas áreas subcorticales y corticales del cerebro en voluntarios luego de la administración de psilocibina. La Corteza Cingulada Posterior (PCC), la Corteza Cingulada Anterior (ACC) y el Tálamo experimentaron una fuerte reducción de actividad. Al mismo tiempo, el acoplamiento positivo entre la Corteza Medial Prefrontal (mPFC) y la PCC fue significativamente reducido durante los efectos de la droga. Adicionalmente, se observó una fuerte correlación negativa entre la actividad de estas áreas y la intensidad de los efectos subjetivos experimentados por los sujetos¹⁵.

La reducción de actividad en PCC se ha interpretado en función al rol que cumple ésta en la “Default Mode Network” (DMN), la cual se ha visto que se encuentra activa cuando los sujetos incurren en auto reflexión o introspección en estado

de reposo en condiciones normales (por ejemplo al recordar eventos biográficos, pensar en el futuro, adquirir el punto de vista de otras personas y pensar en sí mismos)¹⁶. Se ha propuesto que la DMN juega un rol importante en el constructo del “self” o “yo”¹⁷. Al ser parte de la DMN, la PCC integra señales provenientes de numerosas áreas. Una de sus principales funciones correspondería a dar una coherencia u orden a la experiencia por lo que una reducción en su actividad es coherente con los reportes subjetivos entregados por los sujetos bajo los efectos de psilocibina (se menciona una “fragmentación de la experiencia” o “una experiencia con una cualidad de ensueño”). Todo lo anterior indicaría que una reducción en la actividad de estos ejes cerebrales (DMN y áreas asociativas de alto orden) corresponden a un tipo de cognición sin restricciones, característica del estado psicodélico¹⁵.

Otros resultados han dado cuenta de que la administración de psilocibina correspondería a una desincronización cortical de la DMN, la que sería causada por excitación celular de neuronas piramidales en la lámina 5. A su vez, esta excitación sería consecuencia de la estimulación de los receptores 5-HT_{2A}, (los cuales habitan densamente la lámina 5 de la corteza cerebral)¹⁸ lo cual explicaría los efectos causados por la psilocibina y otros psicodélicos.

Usos como un catalizador en el proceso psicoterapéutico

Además de una reducción en algunas áreas del cerebro, se ha visto que la administración de psilocibina resultaría en una mayor activación en la corteza auditiva bilateral, corteza somatosensorial, corteza superior parietal, corteza asociativa visual izquierda y el polo occipital. Asimismo, se observó una alta correlación entre el nivel de viveza del recuerdo y la activación de las áreas cerebrales mencionadas anteriormente (usualmente asociadas a viveza en la recolección de recuerdos biográficos). Los resultados parecen indicar un potencial uso terapéutico de la droga, en cuanto su administración facilitaría el acceso a experiencias pasadas, asociadas a traumas y experiencias negativas, como también a una recolección más vívida de recuerdos autobiográficos positivos, los cuales podrían con-

tar con un sesgo cognitivo negativo en sujetos con trastornos depresivos. Esta hipótesis se sustenta en resultados que dan cuenta de una reducción significativa de actividad en la mPFC luego de la inyección de Psilocibina, lo cual permitiría una desinhibición de los lóbulos temporales mediales, cuya actividad se ha evidenciado durante *flashbacks* en casos con trastorno de estrés postraumático¹⁹.

Usos en trastornos de ansiedad y de ánimo

La administración de la droga ha sido asociada a una atenuación en el reconocimiento de expresiones faciales negativas, como también a un mayor sesgo comportamental hacia pistas positivas vs negativas y a puntajes correspondientes a un estado de ánimo positivo (cuestionario PANAS) al comparar sujetos administrados con psilocibina con una condición placebo. Estos resultados dan cuenta que con la administración de psilocibina es posible identificar un sesgo atencional y de procesamiento de información emocional opuesto al de un sujeto depresivo²⁰. Tests comportamentales como los descritos anteriormente, sumado a evidencia que apunta a una alteración en la densidad de receptores 5-HT_{2A} en sujetos con trastornos depresivos y de ansiedad^{21,22,23} sugieren un potencial uso de la psilocibina y otros psicodélicos en su tratamiento.

En un estudio reciente, la administración de la psilocibina en sujetos con Trastorno Obsesivo Compulsivo resultó en una reducción de sintomatología TOC (reducción en puntaje YBOCS) después de 1 o más sesiones, por un tiempo mayor a la vida farmacológica de la sustancia (24 h después la reducción de síntomas continuó siendo significativa). Sorpresivamente, el tamaño de la dosis administrada no influyó sobre la sintomatología, lo cual especulan los autores, pueda ser consecuencia de variables extrafarmacológicas, las cuales interactúan con los efectos de la sustancia²⁴.

Administración en pacientes de cáncer terminal con ansiedad

La administración de una dosis baja de psilocibina en 12 sujetos con un diagnóstico de cáncer en etapas avanzadas y un trastorno de ansiedad

(Trastorno de Estrés Agudo, Trastorno de Ansiedad Generalizado, Trastorno de Ansiedad debido a Cáncer o Trastorno Adaptativo con Ansiedad), resultaron en una mejora significativa en indicadores de ánimo (Inventario de Depresión de Beck) y en el indicador de ansiedad-rasgo (Inventario de Rasgos de Ansiedad). Es importante considerar que esta investigación cuenta con algunas limitaciones importantes (no existió un grupo control) y que se trata de un estudio piloto²⁵.

3,4-metilendioximetanfetamina (MDMA)

Efectos psicofarmacológicos

La administración de MDMA se asocia a la liberación de 5-HT en el cerebro. Se cree que sus propiedades ligeramente alucinógenas se puedan deber a la afinidad que tiene con 5-HT_{2A}, considerando el rol que este receptor juega en las otras drogas psicodélicas. Los efectos psicológicos causados por la ingesta de MDMA consisten en un aumento del estado de ánimo, sensación de bienestar, sensibilidad emocional, bajo nivel de ansiedad, perturbaciones moderadas de pensamiento, incremento positivo de afectividad y alucinaciones de leve intensidad (intensificación sensorial generalizada)²⁶.

Neurociencia del MDMA

Investigaciones preliminares han mostrado que los mecanismos terapéuticos del MDMA consistirían principalmente en la modulación de la codificación de estímulos amenazantes a través de la reducción de la actividad en la amígdala²⁷. Adicionalmente, se ha visto una reducción significativa en la activación del lóbulo temporal anterior izquierdo (área asociada a la codificación de emociones negativas) durante la recolección de recuerdos autobiográficos negativos, coherente con los reportes subjetivos dados por los sujetos. Los autores argumentan que una recolección de recuerdos negativos, con un sesgo emocional positivo, facilitaría el proceso psicoterapéutico en momentos que se requeriría una elaboración de eventos traumáticos durante psicoterapia²⁸.

Usos en el tratamiento de trastorno por estrés postraumático

Uno de los motivos principales que ha motivado el estudio de MDMA para el tratamiento en trastorno por estrés postraumático consiste en cómo la droga aumentaría las concentraciones de oxitocina en la sangre, la cual se ha asociado con sentimientos prosociales en seres humanos²⁹. Dado que la ingesta de MDMA se asocia a mayores niveles de oxitocina y a una mayor tendencia a la codificación de recuerdos positivos por sobre los negativos, se hipotetiza que la ingesta de la sustancia podría fortalecer la alianza psicoterapéutica, la cual muchas veces se ve perjudicada por las dificultades de los pacientes para confiar en el terapeuta, debido a la naturaleza del trastorno³⁰.

Los mecanismos cerebrales subyacentes a este trastorno se han descrito como una desregulación de la actividad entre la corteza ventromedial prefrontal (vmPFC), el hipotálamo y la amígdala, componentes de un circuito importante de regulación emocional. El trastorno se suele asociar a una hiperreactividad de la amígdala frente a estímulos que puedan presentar una amenaza, mientras que el hipotálamo (asociado a identificar contextos como seguros) y la vmPFC (normalmente asociada a suprimir la atención y comportamientos de respuesta a estímulos amenazantes) serían incapaces de inhibir la activación de la primera por medio de un control top-down^{31,32}. Una vez suministrado, el MDMA actuaría como un agente psicoterapéutico, ya que se asociaría a una mayor activación de la vmPFC y por ende a una disminución de activación de la amígdala, lo que permitiría al sujeto revisitar (y elaborar) la experiencia traumática sin la evitación emocional pronunciada que caracteriza el trastorno³⁰.

Beneficios clínicos significativos han sido encontrados en pacientes que sufren de Trastorno por Estrés Postraumático después de algunas sesiones de psicoterapia asistida con MDMA³³. De particular importancia es el hecho de que éstos persistieron en un seguimiento de 3 años³⁴. Los reportes subjetivos entregados por los pacientes luego de las sesiones, corresponden a una facilitación en la elaboración de experiencias traumáticas (“la

experiencia incrementó mi capacidad para permanecer y manejar mis emociones”, “La experiencia con MDMA me permitió tener un diálogo con mi mismo que no suelo ser capaz de tener”³³.

Ayahuasca

Efectos psicofarmacológicos

La ayahuasca (históricamente utilizada en contextos de ritual y como herramienta diagnóstica en la Amazonía sudamericana)³⁵ es una bebida psicotrópica preparada con la vid amazónica *Banisteriopsis caapi* y hojas del arbusto *Psychotria viridis* la cual contiene N,N-dimetiltriptamina, (DMT) la que actúa sobre el receptor 5-HT_{2A}, entre otros³⁶. Su administración es asociada a la generación de imaginación visual vívida, cambios cognitivos y perceptivos y fuertes modificaciones del yo y la realidad³⁷.

Neurociencia de la ayahuasca

Usando tomografía computarizada de emisión monofotónica (SPECT), un estudio mostró una correlación entre los efectos subjetivos provocados por la ingesta de ayahuasca y actividad cerebral en la ínsula anterior derecha, la amígdala/giro hipocampal izquierdos y el cíngulo anterior/giro medio frontal derechos, zonas asociadas a un circuito que cumple una función de enterocepción (conciencia explícita de procesos fisiológicos del propio cuerpo). Se ha visto que la ínsula anterior cuenta con un mayor grosor cortical en sujetos experimentados en meditación, explicado como una consecuencia de la atención prolongada a procesos fisiológicos que resulta de la práctica meditativa. Los autores también relacionan la actividad en la ínsula y la amígdala a lo postulado por Damasio, el cual plantea que un acceso a representaciones corporales (asociado a actividad en la Ínsula Anterior derecha) facilitaría la generación de emociones subjetivas^{38,39} en un nivel de procesamiento de alto orden⁴⁰.

Usos para el tratamiento de adicciones

Recientemente, se asoció la administración de

la droga con una reducción en el uso problemático de cocaína, alcohol y tabaco en un experimento con voluntarios pertenecientes a una población aborigen de Canadá. Se postuló que la reducción en consumo de sustancias se relacionaría a mejoras en los indicadores de *esperanza* (para mantener y dirigirse a objetivos), *mindfulness* (la capacidad de estar *presente en el momento actual* puede aliviar deficiencias afectivas asociadas al consumo) y *empoderamiento*⁴¹. La administración del brebaje se realizó dentro del contexto de retiros de carácter espiritual, por lo que no es posible atribuir una causalidad directa a la ayahuasca en la reducción de consumo de sustancias^{36,42}. Un mayor número de estudios son necesarios para elucidar posibles beneficios del ayahuasca en el tratamiento de adicciones.

Ketamina

Efectos psicofarmacológicos

La ketamina (un agente con propiedades anestésicas) actúa como un antagonista de receptores NMDA. Ha sido estudiada fuera de sus usos médicos como un posible simulador de sintomatología esquizofrénica⁴³ y en la generación de ilusión de pertenencia corpórea⁴⁴. Su administración genera una reducción pronunciada de afectividad, alogia, falta de volición, apatía, perturbación de la concentración y de la memoria de corto plazo⁴³.

Usos para el tratamiento de adicciones

Estudios recientes han arrojado resultados que indican un mayor grado de abstinencia en el consumo de heroína después de una sesión de psicoterapia asistida con una dosis alta (psicodélica) vs una sesión de psicoterapia con una dosis baja (no-psicodélica) de ketamina. Los sujetos que recibieron una dosis alta experimentaron una reducción en el “craving” por más tiempo en comparación al otro grupo⁴⁵. Estos resultados fueron complementados con otra investigación, en donde 3 sesiones de psicoterapia asistida con ketamina resultaron ser más efectivas para el tratamiento de dependencia de heroína en comparación a 1 sesión⁴⁶.

Discusión

Contribuciones de las neurociencias en el estudio de psicodélicos

La acumulación progresiva de estudios y datos en las neurociencias de las sustancias psicodélicas permite una mayor comprensión del funcionamiento de estas drogas en el cerebro y sus efectos psicoactivos. Dado el uso extenso de estas drogas en un contexto recreacional, es necesaria una mayor comprensión relativa a los riesgos asociados a su consumo. En segundo lugar, el aporte desde las neurociencias en la investigación de estas drogas puede generar un gran aporte al estudio de la conciencia, un campo de gran interés neurocientífico. Considerando que éstas son capaces de generar una elevada alteración de la conciencia, estudiar los mecanismos de acción que subyacen a la fenomenología que producen es informativo para dilucidar de que manera la conciencia emerge en un estado de vigilia normal. Un ejemplo ilustrativo se puede encontrar en cómo la investigación con sustancias psicodélicas ha aportado a una definición funcional de la Default-Mode Network, al asociarla junto a otros substratos neuronales en una formulación del proceso primario y secundario freudianos⁴⁷. En tercer lugar, la investigación de psicodélicos en el área de las neurociencias podría contribuir al posible rol que estas sustancias puedan tener para asistir al proceso psicoterapéutico en pacientes que cuentan con trastornos de ansiedad y ánimo al describir los procesos funcionales y anatómicos asociado a su administración.

Contribuciones de las aplicaciones psicoterapéuticas de sustancias psicodélicas

La investigación actual con sustancias psicodélicas en el contexto psicoterapéutico y psiquiátrico es preliminar y aún falta un estudio más extenso de sus riesgos y beneficios antes de pensar en una implementación en el corto plazo. Dentro de aquellas sustancias que parecieran estar en un estado más avanzado en la investigación es relevante destacar el uso del MDMA para asistir en la psicoterapia para pacientes con Trastorno por Estrés Postraumático. Su administración podría facilitar la alianza psico-

terapéutica y permitir una regulación emocional que fomente una elaboración de material traumático de una forma que sea percibida como segura para el paciente. Resultados análogos son aquellos encontrados en la administración de sustancias psicodélicas para el tratamiento de trastornos de ansiedad y de ánimo, en donde aún es necesaria más investigación para dilucidar una posible reducción sintomatológica en estos trastornos. De la misma forma, las investigaciones de psicoterapia asistida con ketamina y ayahuasca para el tratamiento en adicciones a alcohol y heroína son atractivas, al considerar el daño que son capaces de generar estos trastornos en el ámbito psicosocial y económico. Si bien algunos de estos resultados son prometedores (especialmente en relación a como pueden asistir a una reducción en el “craving”), aún falta un mayor número de estudios que sustenten su aplicabilidad. Por otra parte, investigaciones relacionadas a la administración de psilocibina para pacientes con cáncer terminal con ansiedad no sólo pueden ser relevantes debido a la presencia de resultados positivos terapéuticamente en el largo plazo, sino que también, en un contexto sociocultural más amplio, asisten a visualizar a la muerte como un proceso que puede ser integrado en la vida de las personas, tanto por aquellos afectados, sus otros significativos y la comunidad.

Otro aporte en el campo de la psicopatología consiste en la administración de sustancias psicodélicas con el fin de modelar una psicosis temprana y la sintomatología esquizofrénica, (hipótesis postulada en la primera ola de la investigación en psicodélicos, la cual actualmente ha sido retomada) lo cual podría asistir a la comprensión de estos trastornos^{48,49}.

Limitaciones metodológicas

Si bien la investigación reciente con sustancias psicodélicas evidencia un mayor rigor científico en comparación a los estudios realizados en la década de los 50, 60 y 70, es importante tomar en consideración que los estudios realizados a la fecha aún son escasos y muchos de ellos cuentan con algunas limitaciones metodológicas. En primer lugar, la mayor parte de los participantes en los estudios

son sujetos sanos psicológicamente, por lo que es necesario un mayor número de investigaciones que cuenten con una población con un diagnóstico psicopatológico. Otro aspecto metodológico a considerar es que una gran parte de los voluntarios de estos experimentos cuentan con algún grado de experimentación recreacional con alguna de estas drogas, por lo que es necesario la inclusión de una mayor diversidad de sujetos, lo que permitiría una mayor generalización en los resultados encontrados. En un menor número de estudios, es posible identificar la inexistencia de grupos control, un reducido número de sujetos, el uso de dosis no controladas, o la inexistencia de una modalidad doble ciega. Estos y otros factores, llaman a realizar un mayor número de investigaciones que consideren estos aspectos.

Consideraciones éticas

Un gran tópico de discusión y causa de controversia en la investigación con sustancias psicodélicas concierne a la seguridad en su administración. A diferencia de algunos estudios realizados en el comienzo de la investigación con psicodélicos, estrechas medidas de seguridad son utilizadas en la actualidad para evitar consecuencias psicológicas adversas en los participantes. Estas suelen incluir: estrictos criterios de inclusión y exclusión,

el establecimiento de confianza y rapport entre monitores y sujetos antes de la sesión, preparación extensa de los sujetos y la presencia de un contexto físico seguro y de apoyo interpersonal por al menos 2 monitores⁵⁰. Estas medidas suelen minimizar potenciales riesgos en el desencadenamiento de una psicosis prolongada en algunos sujetos. Se ha mencionado que en aquellos casos donde existe un riesgo, los sujetos suelen contar enfermedades mentales premorbidas, sin embargo, aún no es claro si en estos sujetos el desencadenamiento de psicosis ocurriría en algún momento de sus vidas sin la ingesta de sustancias psicodélicas⁹. Es importante considerar que al tomar las debidas precauciones, el desencadenamiento de una psicosis prolongada y experiencias negativas que duren en el tiempo son altamente escasas⁵⁰.

Fisiológicamente, la administración de la mayoría de psicodélicos “clásicos” es considerada como segura, sin embargo, discusiones en cuanto a la neurotoxicidad de drogas específicas como el MDMA aún no son conclusivas^{51,52}, (hasta el momento su administración experimental terapéutica se ha realizado de forma segura o con efectos secundarios de corta duración)^{33,34,53,54} lo que llama a la realización de un mayor número de investigaciones para evidenciar potenciales riesgos y evaluar el costo-beneficio asociado a su administración.

Resumen

El objetivo de esta revisión consiste en exponer los principales avances en la investigación reciente con sustancias psicodélicas en las neurociencias y sus aplicaciones psicoterapéuticas. La acción de la psilocibina, un agonista del receptor 5-HT_{2A}, ha sido asociada a una desactivación en la Default Mode Network (activada durante la introspección y pensamientos auto-referentes), un mayor acceso a la memoria autobiográfica, un sesgo atencional emocionalmente positivo y a reducciones en la sintomatología de trastornos de ansiedad y de ánimo. Se ha planteado que la 3,4-metilendioximetanfetamina (MDMA) podría asistir de forma significativa el proceso terapéutico en casos con Trastorno por Estrés Posttraumático al fortalecer la alianza terapéutica y permitir una reelaboración de recuerdos traumáticos con menores conductas de evitación. Sus mecanismos terapéuticos se han asociado a la liberación de oxitocina y a una mayor regulación desde áreas frontales hacia la amígdala. Adicionalmente, la administración de ayahuasca (bebaje de origen amazónico que contiene dimetiltriptamina, la cual actúa sobre el receptor 5-HT_{2A})

y ketamina (agonista de receptores NMDA) en estudios iniciales ha resultado en reducción de uso problemático de cocaína, heroína, alcohol, tabaco como también en el “craving” asociado a su consumo. Si bien la investigación moderna de sustancias con propiedades psicodélicas es reciente, resultados iniciales fomentan un mayor número de investigaciones para dilucidar los potenciales riesgos, beneficios y mecanismos de acción asociados a su administración.

Palabras clave: *alucinógenos, postraumático, ansiedad, abuso relacionado a sustancias, serotonina, 5-HT_{2A}, ácido N-metil-D-aspartico, oxitocina.*

Referencias bibliográficas

- Osmond H. A review of the clinical effects of psychotomimetic agents. *Ann N Y Acad Sci* 1957; 66: 41834.
- Nichols DE. Hallucinogens. *Pharmacol Ther* 2004; 101: 131-81.
- O’Brian CP. Drug addiction and drug abuse. In: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC, editors. Goodman and Gilman’s the pharmacological basis of therapeutics 12th edition. New York: McGraw-Hill Professional; 2010.
- Grob CS. Psychiatric research with hallucinogens: what have we learned? *Heffter Rev Psychedelic Res* 1998; 1: 8-20.
- Hofmann A. The Discovery of LSD and Subsequent Investigations on Naturally Occurring Hallucinogens In: Discoveries in Biological Psychiatry Ayd FJ, Blackwell B, editors 1970. J.B. Lippincott.
- Paparelli A, Di Forti M, Morrison P, Murray M. Drug-induced psychosis: how to avoid star gazing in schizophrenia research by looking at more obvious sources of light. *Frontiers in Behavioral Neuroscience* 2011; 5: 1-9.
- Grof S. Realms of the human unconscious. London: Souvenir Press; 1975.
- Passie T. Psycholytic and psychedelic therapy research: A complete international bibliography 1931-1995. Hannover: Laurentius Publishers; 1997.
- Grinspoon L, Bakalar JB. Psychedelic drugs reconsidered. New York: Basic Books; 1979.
- Richards W. Psychedelic drug-assisted psychotherapy with persons suffering from terminal cancer. *J Altered States Conscious* 1980; 5: 309-19.
- Bogenschutz M, Pommy J. Therapeutic mechanisms of classic hallucinogens in the treatment of addictions: from indirect evidence to testable hypotheses. *Drug Test Anal* 2012; 4: 543-55.
- Studerus E, Kometer M, Hasler F, Vollenweider FX. Acute, subacute and long-term subjective effects of psilocybin in healthy humans: a pooled analysis of experimental studies. *J Psychopharmacol* 2011; 11: 1434-52.
- Hasler F, Grimberg U, Benz MA, Huber T, Vollenweider FX. Acute psychological and physiological effects of psilocybin in healthy humans: a double-blind, placebo-controlled dose-effect study. *Psychopharmacology (Berl)* 2004; 172: 145-56.
- Studerus E, Gamma A, Kometer M, Vollenweider FX. Prediction of psilocybin response in healthy volunteers. *PloS One* 2012; 7: e30800.
- Carhart-Harris RL, Erritzoe D, Williams T, Stone JM, Reed LJ, Colasanti A, *et al.* 2012. Neural correlates of the psychedelic state as determined by fMRI studies with psilocybin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012; 109: 2138-43.
- Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL. The brain’s default network: Anatomy, function, and relevance to disease. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1124: 1-38.
- Gusnard DA, Akbudak E, Shulman GL, Raichle ME. Medial prefrontal cortex and self-referential mental activity: relation to a default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 4259-64.
- Muthukumaraswamy S, Carhart-Harris R, Moran R, Brookes M, Williams T, Errtizoe D, *et al.* Broadband Cortical Desynchronization Underlies the

- Human Psychedelic State. *The J Neurosci* 2013; 33: 15171-1518.
19. Carhart-Harris RL, Leech R, Williams TM, Erritzoe D, Abbasi N, Bargiotas T, *et al.* Implications for psychedelic-assisted psychotherapy: a functional magnetic resonance imaging study with psilocybin. *Br J Psychiatry* 2012; 200: 238-44.
 20. Komater M, Schmidt A, Bachmann R, Studerus E, Seifritz E, Vollenweider F. Psilocybin biases facial recognition, goal-directed behavior, and mood state toward positive relative to negative emotions through different serotonergic subreceptors. *Biol Psychiatry* 2012; 72: 898-906.
 21. Frokjaer VG, Mortensen EL, Nielsen FA, Haugbol S, Pinborg LH, Adams KH, *et al.* Frontolimbic serotonin 2A receptor binding in healthy subjects is associated with personality risk factors for affective disorder. *Biol Psychiatry* 2008; 63: 569-76.
 22. Bhagwagar Z, Hinz R, Taylor M, Fancy S, Cowen P, Grasby P. Increased 5-HT (2A) receptor binding in euthymic, medication-free patients recovered from depression: A positron emission study with [(11)C] MDL 100,907. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 1580-7.
 23. Yatham LN, Liddle PF, Erez J, Kauer-Sant'Anna M, Lam RW, Imperial M, *et al.* Brain serotonin-2 receptors in acute mania. *Br J Psychiatry* 2010; 196: 47-51.
 24. Moreno FA, Wiegand CB, Taitano EK, Delgado PL. Safety, tolerability, and efficacy of psilocybin in 9 patients with obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 2006; 67: 1735-40.
 25. Grob S, Danforth A, Chopra G, Hagerty M, McKay C, Halberstadt A, *et al.* Pilot study of psilocybin treatment for anxiety in patients with advanced-stage cancer. *Arch Gen Psychiatry* 2011; 68: 71-8.
 26. Vollenweider FX, Liechti ME, Gamma A, Greer G, Geyer M. Acute psychological and neurophysiological effects of MDMA in humans. *J Psychoactive Drugs* 2002; 34: 171-84.
 27. Bedi G, Phan KL, Angstadt M, de Wit H. Effects of MDMA on sociability and neural response to social threat and social reward. *Psychopharmacology (Berl)* 2009; 207: 73-83.
 28. Carhart-Harris RL, Wall MB, Erritzoe D, Kaelen M, Ferguson B, De Meer I, *et al.* The effect of acutely administered MDMA on subjective and BOLD-fMRI responses to favourite and worst autobiographical memories. *Int J Neuropsychopharmacol* 2014; 17: 527-40.
 29. Dumont GJ, Sweep FC, van der Steen R, Hermesen R, Donders AR, Touw D, *et al.* Increased oxytocin concentrations and prosocial feelings in humans after ecstasy (3,4-methylenedioxy-methamphetamine) administration. *Soc Neurosci* 2009; 4: 359-66.
 30. Johansen PØ, Krebs TS. How could MDMA (ecstasy) help anxiety disorders? A neurobiological rationale. *J Psychopharmacol* 2009; 23: 389-91.
 31. Rauch S, Shin M, Phelps A. Neurocircuitry Models of Posttraumatic Stress Disorder and Extinction: Human Neuroimaging Research-Past, Present, and Future. *Biol Psychiatry* 2006; 60: 376-82.
 32. Rauch SL, Shin LM, Whalen PJ, Pitman RK. Neuroimaging and the neuroanatomy of PTSD. *CNS Spectr* 1992; 3: 30-41.
 33. Mithoefer MC, Wagner MT, Mithoefer AT, Jerome L, Doblin R. The safety and efficacy of \pm 3, 4-methylenedioxy-methamphetamine-assisted psychotherapy in subjects with chronic, treatment-resistant posttraumatic stress disorder: the first randomized controlled pilot study. *J Psychopharmacol* 2011; 25: 439-52.
 34. Mithoefer M, Wagner M, Mithoefer A, Jerome L, Martin S, Yazar-Klosinski B, *et al.* Durability of improvement in post-traumatic stress disorder symptoms and absence of harmful effects or drug dependency after 3,4-methylenedioxy-methamphetamine-assisted psychotherapy: a prospective long-term follow-up study. *J Psychopharmacol* 2012; 27: 28-39.
 35. Dobkin, M. A note on the use of ayahuasca among urban mestizo populations in the peruvian amazon. *Am Anthropol* 1970; 72: 1419-22.
 36. Brierley DI, Davidson C. Developments in harmine pharmacology-implications for ayahuasca use and drug-dependence treatment. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2012; 39: 263-72.
 37. Strassman RJ, Qualls CR, Uhlenhuth EH, Kellner R. Dose response study of N, N-dimethyltryptamine in humans. II. Subjective effects and preliminary results of a new rating scale. *Arch Gen*

- Psychiatry 1994; 51: 98-108.
38. Riba J, Romero S, Grasa E, Mena E, Carrió I, Barbanoj MJ. Increased frontal and paralimbic activation following ayahuasca, the pan-amazonian inebriant. *Psychopharmacology (Berl)* 2006; 186: 93-8.
 39. Damasio AR, Grabowski TJ, Bechara A, Damasio H, Ponto LL, Parvizi J, *et al.* Subcortical and cortical brain activity during the feeling of self-generated emotions. *Nat Neurosci* 2000; 3: 1049-56.
 40. Damasio AR, Damasio H, Tranel D. Persistence of feelings and sentience after bilateral damage of the insula. *Cereb Cortex* 2013; 23: 833-46.
 41. Thomas G, Lucas P, Capler NR, Tupper KW, Martin G. Ayahuasca-assisted therapy for addiction: results from a preliminary observational study in Canada. *Curr Drug Abuse Rev* 2013; 6: 000-000.
 42. McKenna DJ. Clinical investigations of the therapeutic potential of ayahuasca: Rationale and regulatory challenges. *Pharmacol Ther* 2004; 102: 111-29.
 43. Gouzoulis-Mayfrank E, Heekeren K, Neukirch A, Stoll M, Stock C, Obradovic M, *et al.* Psychological effects of (S)-Ketamine and N, N-Dimethyltryptamine (DMT): A double-blind, cross-over study in healthy volunteers. *Pharmacopsychiatry* 2005; 38: 301-11.
 44. Morgan HL, Turner DC, Corlett PR, Absalom AR, Adapa R, Arana FS, *et al.* Exploring the Impact of Ketamine on the Experience of Illusory Body Ownership. *Biol Psychiatry* 2011; 69: 35-41.
 45. Krupitsky E, Burakov A, Romanova T, Dunaevsky I, Strassman R, Grinenko A. Ketamine psychotherapy for heroin addiction: immediate effects and two-year follow-up. *J Subst Abuse Treat* 2002; 23: 273-83.
 46. Krupitsky EM, Burakov AM, Dunaevsky IV, Romanova TN, Slavina TY, Grinenko AY. Single *versus* repeated sessions of ketamine-assisted psychotherapy for people with heroin dependence. *J Psychoactive Drugs* 2007; 39: 13-9.
 47. Carhart-Harris RL, Friston KJ. The default-mode, ego-functions and free-energy: a neurobiological account of Freudian ideas. *Brain* 2010; 133: 1265-83.
 48. Carhart-Harris RL, Leech R, Erritzoe D, Williams TM, Stone JM, Evans J, *et al.* Functional Connectivity Measures After Psilocybin Inform a Novel Hypothesis of Early Psychosis. *Oxford University Press Schizophr Bull* 2013; 39: 1343-51.
 49. Gouzoulis-Mayfrank E, Hermle L, Sass H. Psychedelic experiences at the beginning of acute endogenous psychotic episodes. *Nervenarzt* 1994; 65: 198-201.
 50. Johnson MW, Richard WA, Griffiths RR. Human hallucinogen research: guidelines for safety. *J Psychopharmacol* 2008; 22: 603-20.
 51. Grob C. Deconstructing ecstasy: the politics of MDMA research. In: Grob C. editor, *Hallucinogens: a reader*. New York: Tarcher/Putnam; 2001.
 52. Grob C, Bravo G, Walsh R, Liester M. The MDMA-neurotoxicity controversy. *J Nerv Ment Dis* 1992; 180: 355-6.
 53. Oehen P, Traber R, Widmer V, Schnyder U. A randomized, controlled pilot study of MDMA (\pm 3, 4-Methylenedioxymethamphetamine)-assisted psychotherapy for treatment of resistant, chronic Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD). *J Psychopharmacol* 2013; 27: 40-52.
 54. Bouso JC, Doblin R, Farré M, Alcázar MÁ, Gómez-Jarabo G. MDMA-assisted psychotherapy using low doses in a small sample of women with chronic posttraumatic stress disorder. *J Psychoactive Drugs* 2008; 40: 225-36.

Correspondencia:

Christopher Timmermann Slater

Via Giuseppe Petroni 31, 40126, Bologna, Italia

Teléfono: +39 392 502 3652

E-mail: christoph.timmerman2@studio.unibo.it