



DROGAS PSICODELICAS COMO TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN RESISTENTE. ¿NUEVA ALTERNATIVA?

Mateo Gallego Restrepo, Ylenia Del Carmen León Carrillo, Adrián Triviño Solà, Francisco Acoidan Rodríguez Batista, Javier Sánchez González, Jonay Francisco Herrera Rodríguez

mgr_9@hotmail.com

Depresión resistente, psicodélicas, tratamiento

Resistan depression, psychedelics, treatment

RESUMEN

El trastorno depresivo mayor es un importante problema de salud pública que afecta a una importante parte de la población mundial y además constituye una de las principales causas de discapacidad.

A pesar de que actualmente existen fármacos con evidencia contrastada de eficacia frente a la depresión, no es menos cierto que también presentan numerosos efectos secundarios que se traducen en una mayor dificultad para la adherencia al tratamiento del paciente. Por otro lado, a pesar de esta eficacia cierto porcentaje de los pacientes presentan resistencia a dichos fármacos, por lo que, ha resultado necesario el inicio de estudios con otras alternativas farmacológicas.

En los últimos años han aparecido estudios novedosos en torno a la eficacia de las drogas psicodélicas tales como la psilocibina o LSD entre otras, como tratamiento para la depresión resistente. De hecho, se han realizado diferentes ensayos clínicos aleatorizados que hablan de dicha eficacia, incluso diferentes metaanálisis han encontrado resultados estadísticamente significativos. Por dichos motivos está justificado realizar una breve revisión actualizada de este tema.

DROGAS PSICODELICAS COMO TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN RESISTENTE. ¿NUEVA ALTERNATIVA?

ABSTRACT

Major depressive disorder is an important public health problem that affects a large part of the world population and is also one of the main causes of disability. Although there are currently drugs with proven evidence of efficacy against depression, it is no less true that they also have numerous side effects that translate into greater difficulty for patient adherence to treatment. On the other hand, despite this efficacy, a certain percentage of patients show resistance to these drugs, which is why it has been necessary to start studies with other pharmacological alternatives.

In recent years, novel studies have appeared on the efficacy of psychedelic drugs such as psilocybin or LSD, among others, as a treatment for resistant depression. In fact, different randomized clinical trials have been carried out that speak of said efficacy, and different meta-analyses have even found statistically significant results. For these reasons, a brief updated review of this topic is warranted.

INTRODUCCIÓN

El trastorno depresivo mayor constituye uno de los principales problemas de salud en nuestra sociedad actual, concretamente las últimas estadísticas hablan de que en la población general la prevalencia se estima en el 5%, entre enfermos generales oscila entre el 10 y el 20%, y entre pacientes con diagnóstico de patología mental la cifra aumenta hasta casi un 50%. Sólo el 10% de estos pacientes llegan a las consultas psiquiátricas especializadas, por lo que el 90% restante son tratados por médicos generales u otros especialistas o por el contrario no reciben tratamiento alguno. La explicación parcial de este hecho puede deberse a que muchos casos de depresión se presentan de forma enmascarada, por ejemplo como una enfermedad somática, lo que a veces dificulta el diagnóstico diferencial.

DROGAS PSICODELICAS COMO TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN RESISTENTE. ¿NUEVA ALTERNATIVA?

A pesar de los avances realizados en el tratamiento de los trastornos afectivos, uno de los mayores problemas de su manejo en la práctica clínica es la respuesta incompleta o la ausencia de respuesta al tratamiento. Otro inconveniente es que en la literatura científica no existe una definición universalmente aceptada del concepto de resistencia al tratamiento, lo que complica la interpretación de los hallazgos de los diferentes estudios.

Inicialmente la guía NICE, definió la depresión resistente como aquella que no respondía tras dos tratamientos farmacológicos a una dosis y tiempo adecuados. Esta definición fue también la propuesta por el estudio STARD (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression) del US National Institute of Mental Health's (NIMH), que puso de manifiesto que tras dos ensayos terapéuticos sin respuesta, la probabilidad de remisión disminuye considerablemente. Sin embargo, actualizaciones posteriores de la guía NICE, se alejan de este concepto de resistencia, principalmente porque consideran que su definición es arbitraria y no se apoya en la evidencia. Por ello, se ha propuesto considerar la depresión resistente en función de la intensidad de la respuesta a las diferentes estrategias terapéuticas sin tener en cuenta solo el número de fracasos previos.

Las auténticas depresiones resistentes ocupan alrededor del 10%, aunque según lo explicado anteriormente la prevalencia sigue siendo complicada de establecer con exactitud. Se han propuesto diferentes abordajes para su tratamiento:

1. Asociación de antidepresivos-litio. Si se produce respuesta favorable, esta aparece en los primeros días o semanas. Debe considerarse como primera línea de tratamiento
2. Precursores de la serotonina. Se ha utilizado tanto el triptófano como el 5-hidroxitriptófano, con resultados contradictorios.
3. Combinación de IMAO-antidepresivo tricíclico (ADT). Tradicionalmente contraindicada, hoy en día se utiliza en situaciones determinadas. Nunca administrar primero el IMAO.

DROGAS PSICODELICAS COMO TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN RESISTENTE. ¿NUEVA ALTERNATIVA?

4. Metilfenidato. Eficaz asociado a ADT.
5. Triyodotironina (T3). Utilizada como potenciado de los ADT.
6. Fotoestimulación
7. Privación del sueño

Por lo tanto a pesar de la existencia de múltiples terapias en principio efectivas frente a las depresión, un porcentaje nada despreciable de los casos presentan resistencia frente a las mismas. Esto puede deberse a la eficacia limitada de los fármacos, los efectos adversos y la problemática que supone la falta de adherencia al tratamiento por parte de los pacientes, por lo que resulta necesario encontrar nuevas alternativas terapéuticas para los casos mas resistentes como podrían ser las drogas psicodélicas tales como la psilocibina o el LSD.

NUEVAS ALTERNATIVAS DE TRATAMIENTO FRENTE A LA DEPRESIÓN RESISTENTE

Actualmente se ha producido un resurgimiento en torno a la investigación sobre el uso de sustancias psicodélicas en el tratamiento de los trastornos del estado de ánimo.

La mayoría de las farmacoterapias actuales para el trastorno depresivo mayor, aumentan los niveles de neurotransmisores cerebrales como la serotonina o la noradrenalina. Otros fármacos de reciente aparición (análogos de la ketamina) ejercen su papel terapéutico a través de su acción sobre el neurotransmisor glutamato.

La acción serotoninérgica y glutamatérgica de la psilocibina (alucinógeno clásico) podría estar implicada en sus efectos antidepresivos descritos en numerosos estudios, pudiendo constituir una nueva estrategia terapéutica tanto por su acción directa como su menor toxicidad y riesgo de adicción si la comparamos con los análogos de la ketamina. Dicho efecto también sería aplicable al LSD dado su acción sobre la serotonina.

DROGAS PSICODELICAS COMO TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN RESISTENTE. ¿NUEVA ALTERNATIVA?

En los últimos años se han realizado diferentes ensayos clínicos que comparan la acción antidepresiva de las drogas psicodélicas frente a placebo, obteniendo resultados en su mayoría favorables para dichos tratamientos.

En metanálisis recientes de ensayos clínicos aleatorizados se ha podido demostrar el efecto antidepresivo de dichas terapias.

Según diferentes estudios tanto la psilocibina como el LSD han demostrado ser capaces de actuar de forma aguda sobre el estado de ánimo negativo, si bien el inicio de los efectos psicodélicos suele ser más rápido en la psilocibina frente al LSD, alrededor de 30 minutos frente a 1 hora, la duración total de dichos efectos es más corta, 3,5 horas frente a las 8-10 horas del LSD, dependiendo de la dosis. Realizando un seguimiento de los casos se ha podido objetivar, como el efecto antidepresivo se mantiene a medio plazo (entre 2 y 15 días), y a largo plazo (más de 60 días) también de forma moderada y siempre frente a placebo, por lo que además de su rápida acción, dichos estudios han podido objetivar el mantenimiento de la respuesta a lo largo del tiempo. Además cuando se compara el uso de psicodélicos clásicos asociado a psicoterapia frente a placebo también se obtiene una mejoría clínica más potente en los trastornos afectivos. Otros ensayos han estudiado el efecto de la psilocibina en pacientes que además de un trastorno del estado de ánimo presentaban una enfermedad potencialmente grave o mortal, obteniendo igualmente mejoría tanto de forma aguda como mantenida en el tiempo de la sintomatología depresiva en comparación con placebo, de manera que dichos resultados son alentadores ya que metanálisis recientes no han encontrado indicios de mejoría significativa al comparar antidepresivos clásicos frente al placebo en pacientes con características similares.

DROGAS PSICODELICAS COMO TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN RESISTENTE. ¿NUEVA ALTERNATIVA?

CONCLUSIONES

Si bien los efectos antidepresivos de las drogas psicodélicas, tanto de manera aguda como mantenidos en el tiempo se han podido observar en diferentes ensayos clínicos y metanálisis, presentando además resultados alentadores, continúa siendo necesario la realización de mas ensayos doble ciego controlados que puedan demostrar o reafirmar dichos efectos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Galvão-Coelho, N. L., Marx, W., Gonzalez, M., Sinclair, J., de Manincor, M., Perkins, D., & Sarris, J. (2021). Classic serotonergic psychedelics for mood and depressive symptoms: a meta-analysis of mood disorder patients and healthy participants. *Psychopharmacology*, 238(2), 341–354. <https://doi.org/10.1007/s00213-020-05719-1>
2. Akil, H., Gordon, J., Hen, R., Javitch, J., Mayberg, H., McEwen, B., Meaney, M. J., & Nestler, E. J. (2018). Treatment resistant depression: A multi-scale, systems biology approach. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 84, 272–288. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.08.019>
3. Araujo AM, Carvalho F, Bastos Mde L, Guedes de Pinho P, Carvalho M. The hallucinogenic world of tryptamines: an updated review. *Arch Toxicol*. 2015;89:1151–1173. doi: 10.1007/s00204-015-1513-x.
4. Davis, A. K., Barrett, F. S., May, D. G., Cosimano, M. P., Sepeda, N. D., Johnson, M. W., Finan, P. H., & Griffiths, R. R. (2021). Effects of Psilocybin-Assisted Therapy on Major Depression Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA psychiatry*, 78(5), 481–489. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.3285>

DROGAS PSICODELICAS COMO TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN RESISTENTE. ¿NUEVA ALTERNATIVA?

5. Nutt D. (2019). Psychedelic drugs-a new era in psychiatry?. *Dialogues in clinical neuroscience*, 21(2), 139–147. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2019.21.2/dnutt>
6. Vallejo Ruiloba, J. (2015). *Introducción a la psicopatología y a la psiquiatría*. Elsevier, España.
7. Stahl, S. (2013). *Psicofarmacología Esencial de Stahl*. Aula médica.