



REVISIÓN

FORMACIÓN

Revisión sistemática sobre beneficios de psicodélicos en pacientes al final de la vida con malestar emocional

Juan Fernando Velasquez^{*1}, Nidia Mantilla-Manosalva^{2,3}, Laura Cuéllar-Valencia^{2,3}, Sara Giraldo-Moreno⁴, María Alejandra Maya-Róldan⁵ y Juan Esteban Correa-Morales^{2,3}

¹Hospital Universitario de San Vicente Fundación. Medellín, Colombia. ²Facultad de Medicina, Universidad de La Sabana. Bogotá D.C., Colombia. ³Instituto Nacional de Cancerología. Bogotá D.C., Colombia. ⁴Universidad CES. Medellín, Colombia. ⁵Universidad Pontificia Bolivariana. Medellín, Colombia.

Recibido el 17 de junio de 2022
Aceptado el 21 de enero de 2023

PALABRAS CLAVE

Cuidados paliativos
psicodélicos, malestar
emocional, síntomas
al final de la vida.

Resumen

Antecedentes y objetivo: Los pacientes en cuidados paliativos experimentan con frecuencia malestar emocional al final de la vida, lo que genera sufrimiento y plantea desafíos para los profesionales de la salud, ya que los tratamientos convencionales tienen un beneficio limitado. Nuestro objetivo fue revisar sistemáticamente la evidencia sobre sustancias psicodélicas que han surgido como alternativa para el manejo del malestar emocional al final de la vida.

Materiales y métodos: Se realizó una revisión sistemática en PubMed, Ovid Medline y CINHALL hasta el 13 de septiembre de 2022. Se incluyeron artículos originales con un diseño controlado aleatorizado que reportaran el uso de psicodélicos (psilocibina, ácido lisérgico de dietilamida, dipropiltriptamina o ayahuasca) en el tratamiento de síntomas de malestar emocional de pacientes al final de la vida.

Resultados: Se encontraron 6 ensayos clínicos controlados referentes al tema. Cuatro evaluaron la psilocibina en 113 pacientes y reportaron reducción del malestar emocional dado por síntomas de ansiedad, depresión, desmoralización, desesperanza e ideación suicida en los pacientes paliativos. Dos estudios evaluaron el ácido lisérgico de dietilamida en 54 pacientes y hallaron una reducción en la ansiedad, depresión, temor a la muerte y mejoría en la calidad de vida. No se encontró ningún estudio que evaluara la dipropiltriptamina o la ayahuasca en cuidados paliativos. Ninguno de los psicodélicos evaluados causó efectos adversos serios ni duraderos.

*Autor para correspondencia:

Juan Esteban Correa-Morales

Hospital Universitario de San Vicente Fundación. Calle 64 # 51D - 154, Medellín, Antioquia, Colombia

Correo electrónico: jepanchis@gmail.com

<http://dx.doi.org/10.20986/medpal.2023.1354/2022>

e-ISSN: 2340-3292/© 2023 Sociedad Española de Cuidados Paliativos. Publicado por Inspira Network. Todos los derechos reservados.

Conclusiones: La psilocibina y el ácido lisérgico de dietilamida son tratamientos experimentales con resultados prometedores por su seguridad, duración y efectividad para los síntomas de malestar emocional refractarios en pacientes al final de la vida.

Systematic review of emotional distress management with psychedelics in end-of-life care

KEYWORDS

Palliative care, psychedelics, emotional distress, end of life, terminal illness.

Abstract

Background and goals: Patients in palliative care often experience emotional distress at the end of life, which creates suffering and poses challenges for health professionals, since conventional treatments have limited benefits. Our goal was to systematically review the evidence about the psychedelic substances that have emerged as an alternative for the management of emotional distress in end-of-life care.

Materials and methods: A systematic review was carried out in PubMed, Ovid Medline, and CINHALL until September 13, 2022. Original articles with a randomized controlled design were included that reported the use of psychedelics (psilocybin, lysergic acid diethylamide, dipropyltryptamine or ayahuasca) in the treatment of symptoms of emotional distress in palliative care patients at the end of life.

Results: Six controlled clinical trials related to the topic were found. Four studies evaluated psilocybin in 113 patients and reported a reduction of emotional distress symptoms such as anxiety, depression, demoralization, hopelessness, and suicidal ideation in palliative patients. Two studies evaluated lysergic acid diethylamide in 54 patients and found reduced anxiety, depression, fear of death, and improved quality of life. No studies were found that evaluated dipropyltryptamine or ayahuasca in palliative care. None of the evaluated psychedelics caused severe or lasting adverse effects.

Conclusions: Psilocybin and lysergic acid diethylamide are experimental treatments with promising results because of their safety, duration, and effectiveness for refractory emotional distress symptoms in patients at the end of life.

Velasquez JF, Mantilla-Manosalva N, Cuéllar-Valencia L, Giraldo-Moreno S, Maya-Róldan MA, Correa-Morales JE. Revisión sistemática sobre beneficios de psicodélicos en pacientes al final de la vida con malestar emocional. *Med Paliat.* 2023;30:171-178.

INTRODUCCIÓN

Los continuos avances médicos han llevado a un aumento en la expectativa de vida y a una mayor prevalencia de enfermedades crónicas¹. El alivio del sufrimiento asociado a estas enfermedades es un reto para el personal sanitario y una oportunidad de mejora para los sistemas de salud². Los cuidados paliativos se encargan del alivio de los múltiples síntomas que surgen en el curso de la enfermedad y que tienden a intensificarse al final de la vida². En particular, los síntomas emocionales al final de la vida reciben menor atención por la dificultad en su abordaje y manejo, a pesar de ser fuente de considerable sufrimiento³. La falta de atención de estos puede derivar en el deseo de acelerar la muerte como última esperanza de alivio³.

El malestar emocional se ha descrito como una experiencia que surge en los pacientes con enfermedades avanzadas

al contemplar la proximidad de su muerte, y se caracteriza por sentimientos intensos de depresión, ansiedad y desmoralización^{4,5}. Los medicamentos antidepresivos y ansiolíticos modernos tienen un efecto diferido en el tiempo, una eficacia clínica limitada, dependen de una administración consecutiva, tienen una alta tasa de interacciones farmacológicas y pueden generar efectos adversos secundarios a los cuales son más susceptibles los pacientes frágiles^{6,7}. Estas cualidades limitan su uso en la etapa de fin de vida y propician la búsqueda de nuevas opciones que se ajusten al contexto paliativo y sean seguras y efectivas en el manejo de los síntomas emocionales. Lee y cols. condujeron recientemente una revisión sistemática con este propósito y no encontraron ningún estudio aleatorizado que utilizara intervenciones farmacológicas o no farmacológicas tradicionales para el manejo del malestar emocional⁸. Ante la escasez de evidencia tradicional en el manejo del malestar emocional

se requiere investigar sobre alternativas que respondan a las necesidades emocionales de los pacientes al final de vida^{3,9}.

Los psicodélicos son sustancias que actualmente no están aprobadas como medicamentos, lo que impide su prescripción regular¹⁰. Sin embargo, en el caso de pacientes con enfermedades potencialmente mortales, que agotaron las opciones de tratamientos existentes, puede solicitarse la administración de medicamentos en investigación sobre la base de su "uso compasivo" o "acceso ampliado"^{10,11}. Las terapias asistidas por psicodélicos han resurgido como una opción novedosa para el control del malestar emocional¹¹. Los psicodélicos clásicos son la psilocibina (un alcaloide natural producido por varias especies de hongos), la dime-tiltriptamina o mescalina (que es el componente psicoactivo de la infusión de ayahuasca amazónica), y la dietilamida del ácido lisérgico. Estas sustancias son agonistas del receptor de serotonina 5-HT_{2A} e inducen alteraciones profundas en el pensamiento, la percepción y las emociones, llevando a la confrontación de miedos inconscientes, exploración de realidades metafísicas y la amplificación del sentido de conexión con el ambiente¹². Se ha descrito que estas experiencias tienen una alta carga espiritual y generan un estado de bienestar que mitiga el sufrimiento asociado con la proximidad de la muerte¹². La evidencia preliminar sobre su uso en estudios con pacientes paliativos y malestar emocional ha mostrado resultados prometedores a tener en cuenta^{11,12}. Por ello, nuestro objetivo es realizar una revisión sistemática de la literatura sobre la efectividad y la seguridad de los psicodélicos para el manejo del malestar emocional en pacientes al final de la vida.

METODOLOGÍA

Estrategia de búsqueda

Se realizó una revisión sistemática de acuerdo con las normas PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) y la metodología propuesta por Cochrane en la recopilación y síntesis de datos. Desarrollamos una estrategia de búsqueda utilizando palabras clave, términos MeSH y conectores booleanos como OR y AND. Se realizó una búsqueda en inglés en 3 bases de datos (PubMed, Ovid Medline y CINAHL), desde la fecha de origen de cada base de datos hasta el 13 de septiembre de 2022, mediante la estrategia de búsqueda: (*Psychedelics OR drug-assisted psychotherapy OR Hallucinogens OR LSD OR Ayahuasca OR Lysergic Acid Diethylamide OR LSD OR Dipropyltryptamine OR DPT OR Psilocybin*) AND (*Palliative care OR Hospice OR Terminal care OR End of life OR Cancer*). Se llevó a cabo además una búsqueda manual exhaustiva de las referencias y se incluyeron citas potencialmente relevantes de los artículos obtenidos en la búsqueda sistemática.

Selección de estudios

Se incluyeron ensayos clínicos controlados que evaluaran los psicodélicos en el tratamiento de pacientes con malestar emocional al final de la vida. Las sustancias consideradas como psicodélicas debían tener un efecto alucinógeno terapéutico como: la psilocibina, el ácido lisérgico de dietilami-

da (LSD), la dipropiltryptamina o la ayahuasca. La ketamina, las metanfetaminas y el cannabis no fueron consideradas porque su principal efecto no son las alucinaciones. Se excluyeron artículos con población pediátrica, que evaluaran el malestar emocional secundario a la abstinencia y aquellos no accesibles. La revisión de los títulos y los resúmenes se realizó de manera conjunta por 2 investigadores (S.G. y A.M.) y las discrepancias fueron resueltas por un tercer investigador (J.E.C.M.). Los textos escogidos fueron leídos por todos los autores, quienes seleccionaron los artículos definitivos que cumplieran con todos los criterios para la revisión.

Extracción de datos

Para cada artículo se extrajo de forma independiente, por J.F.V., J.E.C. y S.G., en una plantilla de Excel los siguientes datos: autor, año de publicación, número de participantes, metodología, intervención, resultados y efectos adversos. Para garantizar la coherencia de los datos, se comparó la extracción entre los autores y se discutieron las discrepancias hasta llegar a un acuerdo.

Evaluación de la calidad

Dos revisores (L.C. y N.M.) evaluaron y acordaron el riesgo de sesgo de cada estudio. Un tercer autor (J.F.V.) dirimió las dudas en caso de diferencias. Los ensayos controlados aleatorizados se evaluaron con la herramienta RoB 2 que es una estrategia universal de evaluación de riesgo de sesgo desarrollada por la colaboración Cochrane para ensayos aleatorios¹³. Esta divide el riesgo de sesgo en 3 categorías (alto riesgo de sesgo, algún riesgo de sesgo y bajo riesgo de sesgo) a partir de 5 criterios de calidad (aleatorización, intervención, datos, medición de desenlaces y reporte de resultados)¹⁴. Ningún estudio fue descartado por su calidad dada la baja cantidad de estudios obtenidos.

Síntesis y análisis de datos

Las características principales de los estudios fueron resumidas de manera narrativa. La eficacia de los psicodélicos fue considerada en relación con la disminución de las puntuaciones en las escalas utilizada para evaluar el malestar emocional al final de la vida. También fue evaluada su seguridad en relación con los efectos secundarios descritos en los estudios. Se reportan las medias, desviaciones estándar o intervalo de confianza según lo informado en los artículos originales. Todos los autores participaron en la interpretación y redacción de los resultados y garantizan su exactitud e integridad. Finalmente, se socializó el documento con expertos y se incluyeron sus comentarios.

RESULTADOS

Se identificaron 3646 documentos, se eliminaron 169 registros duplicados y 3461 que no fueron considerados relevantes basados en sus títulos o resúmenes. Los 16 restantes fueron sometidos a revisión de texto completo

y finalmente se incluyeron 6 artículos publicados entre 2011 y 2022. La Figura 1 muestra el proceso completo de cribado. No se encontró ningún estudio que evaluara la ayahuasca o la dipropiltryptamina para el malestar emocional. En todos los estudios los pacientes reportaban haber recibido o estar recibiendo tratamiento farmacológico y no farmacológico para el malestar emocional, aunque no se especifica el tiempo ni el tipo de psicoterapia que recibían. Además, la terapia con psicodélicos siempre fue supervisada y guiada por un psicoterapeuta licenciado y con amplia experiencia en el campo. Los componentes de calidad evaluados por cada estudio se presentan en la

Tabla I. Las características principales y resultados de los estudios se resumen en la Tabla II.

Psilocibina

Se encontraron 4 estudios que evaluaban la psilocibina en cuidados paliativos para el malestar emocional al final de la vida. El primer estudio en el año 2011 contó con 12 pacientes (11 de los cuales eran mujeres y solo 4 no tenían experiencia con alucinógenos) con cáncer avanzado y diagnósticos de estrés agudo, trastorno de ansiedad generalizada,

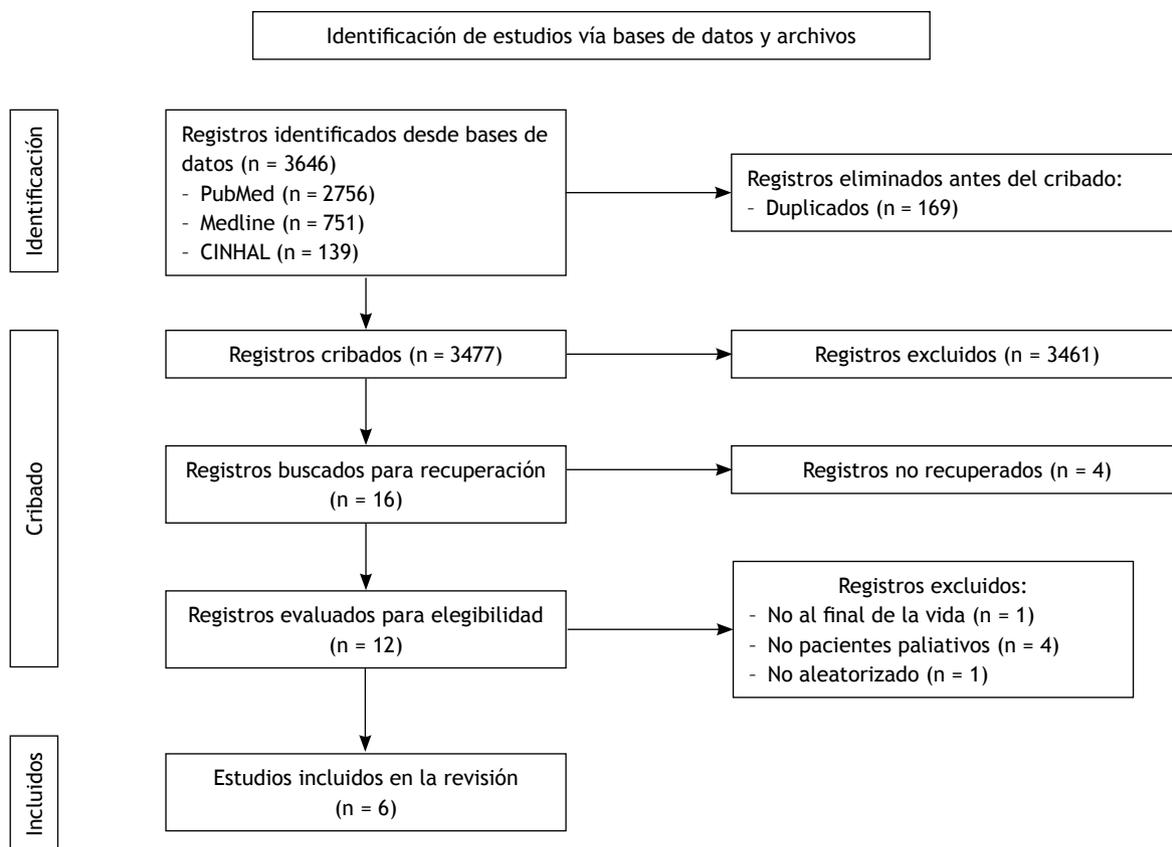


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA.

Tabla I. Calidad y riesgo de sesgo de los estudios.

Estudio	Sesgo derivado del proceso de aleatorización	Sesgo debido a las desviaciones de las intervenciones previstas	Sesgo debido a la falta de datos de los desenlaces	Sesgo en la medición de los desenlaces	Sesgo en la selección del resultado informado
Grob y cols. (2011)	Intermedio	Alto	Alto	Bajo	Intermedio
Gasser y cols. (2014)	Intermedio	Intermedio	Bajo	Bajo	Intermedio
Ross y cols. (2016)	Bajo	Intermedio	Bajo	Bajo	Bajo
Griffiths y cols. (2016)	Bajo	Intermedio	Bajo	Bajo	Bajo
Ross y cols. (2021)	Intermedio	Alto	Alto	Alto	Intermedio
Holze y cols. (2022)	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo

Tabla II. Estudios de medicamentos psicodélicos en pacientes al final de la vida.

Estudio	Tipo de estudio y muestra	Población	Objetivo primario de la prescripción	Intervención	Resultados / Conclusiones	Limitaciones
Grob y cols. (2011)	Estudio doble ciego controlado con placebo n = 12	Pacientes con cáncer en estadio avanzado y ansiedad reactiva	Explorar la seguridad y eficacia de la psicilobina en pacientes con cáncer en etapa avanzada y ansiedad reactiva	Psicilobina (0,2 mg/kg) vs. placebo	Disminución del 30 % en el BDI al mes ($p = 0,05$) y a los 6 meses ($p = 0,03$). Disminución de ansiedad (STAI) al mes y a los 3 meses	Muestra pequeña, el paciente es su propio control, variabilidad en el seguimiento de los pacientes
Gasser y cols. (2014)*	Estudio doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo activo n = 10	Cáncer metastásico	Eficacia de psicoterapia asistida por LSD a 12 meses de terminar la terapia	LSD (200 mcg) vs. placebo activo (20 mcg de LSD)	Disminución del STAI a los 2 meses ($p = 0,0008$) y a los 12 meses ($p = 0,0005$). El 77,8 % reportaron disminución sostenida en la ansiedad, 77,9 % menor temor a la muerte y 66,7 % mejor calidad de vida	Muestra pequeña, cegamiento imperfecto, cuestionario de calidad de vida que solo evalúa componentes físicos y no afectivos
Griffiths y cols. (2016)	Ensayo aleatorizado, doble ciego, cruzado n = 51	Cáncer potencialmente mortal y síntomas de depresión y/o ansiedad	Comparar dosis baja y alta de psicilobina en control de síntomas de ansiedad, depresión y calidad de vida	Psicilobina dosis baja (1 o 3 mg/70 kg) vs. dosis alta (22 o 30 mg/70 kg)	Disminución en depresión y ansiedad, mejoría en calidad de vida, en el significado de la vida y optimismo, reducción en la ansiedad ante la muerte. Disminución en el ánimo deprimido y ansiedad a los 6 meses en el 80 % de los pacientes	Diseño cruzado, población altamente educada y de raza blanca que limita la generalización de los datos. Uso de herramienta no validada de manera independiente
Ross y cols. (2016)	Ensayo cruzado, doble ciego, controlado con placebo n = 29	Ansiedad y depresión relacionada con cáncer	Evaluación de ansiedad y depresión a las 7 semanas	Psicilobina (0,3 mg/kg) vs. niacina	Efecto antidepressivo a 6,5 meses del 60-80 %. Disminución en ansiedad, desmoralización y desesperanza. Mejoría del bienestar espiritual, actitud frente a la muerte y aumento de la calidad de vida. Efectos mantenidos por 7 semanas y a los 8 meses	Muestra pequeña, diseño cruzado que limita la generalización de los datos
Ross y cols. (2021)	Ensayo doble ciego, aleatorizado, cruzado, controlado n = 11	Cáncer, trastorno de adaptación con ansiedad, estrés agudo, ansiedad relacionada con el cáncer	Eficacia de dosis única moderada-alta de psicilobina en el control de angustia existencial, psiquiátrica	Psicilobina (0,3 mg/kg) vs. niacina	Disminución en ideación suicida ($p < 0,001$) y en pérdida del significado ideado para evaluar ideación suicida ($p = 0,004$). En seguimiento a 6,5 meses reducción en ideación suicida ($p < 0,001$) y pérdida del significado a los 4,5 años ($p < 0,001$)	Muestra pequeña, diseño cruzado y el diseño no fue ideado para evaluar ideación suicida
Holze y cols. (2022)**	Ensayo doble ciego, aleatorizado, cruzado, controlado n = 42	Trastorno de ansiedad o ansiedad asociada a enfermedad somática general potencialmente mortal	Síntomas de ansiedad 16 semanas después de la última sesión de tratamiento	LSD (200 mcg) vs. placebo	Disminución en la ansiedad ($p = 0,007$) y depresión ($p = 0,0004$) a las 16 semanas	Cegamiento imperfecto, placebo inactivo, diseño cruzado y efecto de arrastre. Incluyeron solo pacientes que por su cuenta contactaron con el equipo

BDI: Beck Depression Inventory (*Inventario de Depresión de Beck*). LSD: ácido lisérgico de dietilamida. STAI: State-trait anxiety inventory (*Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo*).
 *Incluyó a pacientes con enfermedades neurológicas, autoinmunes y reumatológicas en estadio terminal.
 **Incluyó a pacientes con y sin enfermedad en estadio terminal.

trastorno de ansiedad debido al cáncer o trastorno adaptativo. Los pacientes recibieron una sesión de preparación y se les hizo un Holter 24 h. Cada paciente era su propio control y fue sometido en orden aleatorio a 2 sesiones, en una de las cuales recibieron psilocibina a dosis de 0,2 mg/kg y placebo en la otra. El objetivo era evaluar los cambios del Inventario de Depresión de Beck (Beck Depression Inventory [BDI]), el Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo (State-Trait Anxiety Inventory [STAI]) y el Perfil de los Estados de Ánimo (POMS). Se encontró una disminución del 30 % en la puntuación del BDI, la cual fue significativa desde el primer mes ($p = 0,05$) y se mantuvo durante 6 meses ($p = 0,03$) posterior a la intervención. En el STAI se reportó también una disminución de la ansiedad al mes y a los 3 meses. El POMS no documentó una mejoría significativa entre los 2 grupos. No se reportaron eventos adversos significativos, solo un efecto simpaticomimético leve.

El estudio de Griffiths y cols.¹⁵ incluyó a 51 pacientes con alto riesgo de recaída tumoral o cáncer metastásico y diagnóstico de trastorno adaptativo, trastorno distímico, trastorno de ansiedad generalizada o trastorno depresivo mayor. Se investigó una dosis baja (1 o 3 mg/70 kg) frente a una dosis alta (22 o 30 mg/70 kg) de psilocibina, con 5 semanas entre las 2 sesiones recibidas y 6 meses de seguimiento. El desenlace principal fue la diferencia en las escalas de depresión GRID-HAM-D-17 y en la escala de Hamilton para ansiedad HAM-A. La respuesta clínica según el GRID-HAM-D-17 fue del 92 % y del 32 % para el grupo de dosis alta y el grupo de dosis baja, respectivamente. La tasa general de remisión de los síntomas a los 6 meses fue del 65 % para depresión y del 57 % para ansiedad. Se produjeron eventos adversos como la elevación de la tensión arterial (> 160 mm Hg) en el 34 % del grupo de dosis alta y en el 17 % en el de dosis baja. Ninguno requirió intervención médica ni se consideró grave.

Ross y cols.¹⁶ evaluaron a 29 pacientes con enfermedad oncológica y malestar emocional. El grupo se dividió en 2 sesiones cruzadas con un intervalo de 7 semanas de psilocibina (0,3 mg/kg) y placebo acompañadas de psicoterapia. Todos los pacientes tenían diagnóstico de ansiedad según el DSM-IV y el 62 % tenían cáncer avanzado (estadio III o IV). El 59 % de los pacientes habían sido tratados previamente con medicamentos antidepresivos o ansiolíticos. El desenlace fue el cambio en el malestar emocional evaluado con la escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (HADS), el BDI y el STAI. Tras la primera sesión, el grupo de intervención presentó una disminución del 83 % en la depresión y del 58 % en la ansiedad. En el grupo placebo la disminución fue del 14 % para ambos síntomas. La tasa de respuesta clínica fue del 80 % a los 6,5 meses. En los desenlaces de seguridad, la psilocibina presentó elevaciones de la tensión arterial y la frecuencia cardíaca (76 %), migrañas (28 %), náuseas (14 %), ansiedad transitoria (17 %) y síntomas de tipo psicótico transitorio.

El último estudio incluyó a 11 pacientes que presentaban ideación suicida asociada a su enfermedad oncológica. El desenlace fue el cambio en la ideación suicida posterior al consumo de psilocibina medida por el Inventario Breve de Síntomas (BSI) y el BDI-II en distintos cortes de tiempo. Se encontró una mejoría en la ideación suicida ($p < 0,001$) y en la pérdida de significado ($p = 0,004$) en el grupo de psilocibina, tanto después de la primera dosis como a los 6,5 meses de la intervención. El estudio no reportó efectos adversos¹⁷.

Ácido lisérgico de dietilamida

Gasser y cols.¹⁸, en 2014, evaluaron los efectos de la psicoterapia asistida por LSD en 12 pacientes con malestar emocional y enfermedades oncológicas y no oncológicas terminales. La intervención consistió en un tratamiento de 3 meses compuesto por 6-8 sesiones psicoterapéuticas guiadas por 2 terapeutas, con una duración de 8 a 10 h. Los pacientes recibieron una intervención con dosis de 200 mcg de LSD o placebo activo con 20 mcg de LSD con un intervalo de 4 a 6 semanas. A los 2 meses se reveló el grupo respectivo a los participantes, dándole la opción al grupo placebo de cruzarse a la intervención de su preferencia. El desenlace fue la ansiedad medida por el STAI al inicio, a la semana y a los 2 y 12 meses. Se encontró una disminución de la ansiedad en los pacientes tratados con 200 mcg de LSD ($p = 0,0008$) y un efecto mantenido hasta los 12 meses ($p = 0,0005$). En entrevistas cualitativas posteriores el 77,8 % de los pacientes reportaron una disminución sostenida en la ansiedad, el 77,9 % un menor temor a la muerte y el 66,7 % una mejor calidad de vida. Ningún participante presentó efectos adversos duraderos. Se reportaron efectos adversos autolimitados y menores, como emociones intensas y alteraciones en el autocontrol.

Holze y cols.¹⁹ evaluaron el efecto del LSD y el placebo en 42 personas con o sin enfermedad terminal y un diagnóstico de trastorno de ansiedad, fobia social o trastorno de pánico. Los pacientes recibían 200 mcg de LSD o placebo en 2 sesiones separadas y eran examinados nuevamente a las 16 semanas de seguimiento. Los pacientes en el grupo de LSD presentaron una disminución de -16,2 puntos (IC 95 % -27,8 a -4,5; $p = 0,007$) en el STAI. Además en los desenlaces secundarios presentaron disminución de los síntomas depresivos medidos por HAM-D-21 -7,0 puntos (IC 95 % -10,8 a -3,2; $p = 0,0004$) y el BDI -6,1 puntos (IC 95 % -11,4 a -0,9; $p = 0,02$). Los efectos beneficiosos del tratamiento se evidenciaron desde la segunda semana de tomar el LSD. Se reportaron 9 eventos adversos (6 en el grupo del LSD y 3 en el grupo placebo), de los cuales solo uno requirió tratamiento médico con una dosis de olanzapina y lorazepam para modular el ataque agudo de ansiedad secundario al LSD. En los pacientes que se documentaron eventos adversos se redujo la dosis a 100 mcg de LSD para la segunda sesión.

DISCUSIÓN

Los psicodélicos han mostrado tener un efecto clínico favorable para pacientes en cuidado paliativo con malestar emocional al final de la vida. Los psicodélicos, en especial la psilocibina, son una opción novedosa por su rapidez de acción, alta tasa de efectividad, bajo número de intervenciones requeridas y ausencia de reacciones adversas²⁰. Agin-Liebes y cols. hicieron un seguimiento a 4,5 años posterior a la intervención con psilocibina y encontraron remisión del malestar emocional de hasta el 80 %²¹. Los pacientes referían que esta intervención había tenido un impacto significativo a largo plazo en su vida, potenciando diferentes aspectos de satisfacción personal, espiritual y comportamental²¹. Sin embargo, hay que tener presente que estos beneficios se han obtenido en pacientes con enfermedad oncológica avanzada al utilizar de manera conjunta psicoterapia en escenarios altamente controlados

como lo son los protocolos de investigación. Además, los estudios presentan la limitación de tener muestras pequeñas de pacientes, contar con poblaciones heterogéneas y tener una calidad deficiente, por lo que se debe ser prudente en su interpretación. Nuestra revisión sistemática logra sintetizar esta información mostrando los hallazgos más relevantes, así como las condiciones en los que se han obtenido.

Estos resultados en la población paliativa han expandido el interés de la investigación con psicodélicos a otras poblaciones. Por ejemplo, Anderson y cols. reportaron el uso seguro y eficaz de la psilocibina para tratar la desmoralización en pacientes paliativos con sida que no se encontraban en fin de vida²². También en paciente sin patología oncológica pero con trastorno depresivo refractario o trastorno depresivo mayor se ha reportado evidencia preliminar a favor del uso de psilocibina^{23,24}. Recientemente se comparó el escitalopram y la psilocibina en pacientes con depresión mayor; esta última no fue inferior al escitalopram en ninguna de las mediciones evaluadas a las 6 semanas de tratamiento²⁵. Los psicodélicos también han demostrado ser terapias prometedoras en el tratamiento del dolor o el abuso de sustancias, principalmente el alcohol y el tabaco^{26,27}. Por ello, han surgido nuevos protocolos de investigación que proponen evaluar en detalle su mecanismo de acción, su seguridad, su dosificación efectiva, el número de sesiones, la terapia psicológica concomitante, sus indicaciones, su regulación, su coste-efectividad y el financiamiento de estas sustancias^{28,29}.

Es necesario señalar que este tipo de intervenciones desafían las posturas éticas personales de los clínicos. Aún más, el uso de psicodélicos para la modulación del malestar emocional revive la discusión sobre la medicalización al final de la vida²⁹. Estudios cualitativos sobre la actitud de los médicos paliativistas hacia los psicodélicos identificaron que, si bien el malestar emocional próximo a la muerte es frecuente y de difícil manejo, existen barreras considerables como el estigma social y los vacíos de información sobre esta terapia, que impiden su incorporación a los sistemas de salud^{29,30}. ¿Hasta qué punto el uso de este tipo de intervenciones responde al alivio de un síntoma, al deseo de suprimir la realidad, a la ausencia de un cimientto espiritual, a una búsqueda personal por conectarse con la naturaleza, a un interés económico industrial o es un cambio cultural que debe ser analizado en conjunto con otras ciencias humanas^{231,32}. Estas preguntas están más allá del propósito de esta revisión, pero es necesario plantearlas para poder responderlas el día de mañana a los pacientes que consideren este tipo de terapia en ellos o en sus familiares. Por lo tanto, a la fecha su aplicación práctica está limitada al malestar emocional refractario al tratamiento multidisciplinario convencional y estaría sujeto a la voluntad del paciente con experiencia previa que desee intentar terapia con psicodélicos en un contexto de investigación o en un escenario en donde se le garantice un máximo de seguridad.

Nuestra revisión tiene algunas limitaciones. Primero, no pudimos acceder a 4 estudios identificados en la búsqueda porque no se encontraban disponibles. Sin embargo, los estudios no accesibles eran previos a 1980 y su diseño no era aleatorizado. Segundo, nuestras conclusiones se basan en estudios de subóptima calidad con muestras pequeñas y heterogéneas como ya se ha mencionado previamente. Tercero, solo utilizamos 3 bases de datos y nos limitamos a estudios en inglés, por tanto no podemos descartar haber omitido estudios rele-

vantes en otros idiomas. Aunque revisamos las referencias de los estudios seleccionados y también llevamos a cabo una búsqueda manual, no hubo indicio de textos adicionales que pudieran ser relevantes. Finalmente, nuestros resultados y apreciaciones a favor de la psilocibina coinciden con un meta-análisis previo que únicamente evalúa esta sustancia e incluyó 3 de los estudios aquí reportados³³. Se requiere de estudios consistentes para ampliar el conocimiento sobre este tema, con diseños rigurosos, mayores tamaños muestrales y desenlaces clínicos apoyados por herramientas validadas que midan el impacto de la intervención con psicodélicos.

CONCLUSIÓN

Esta revisión sistemática resume la evidencia actual sobre la eficacia y seguridad del uso de psicodélicos para el manejo del malestar emocional en pacientes paliativos en fin de vida. Si bien los beneficios preliminares son prometedores, los resultados se han obtenido en contextos controlados difíciles de replicar en la práctica actual. Se debe fortalecer el trabajo interdisciplinario de psiquiatría, psicología y cuidados paliativos para atender los síntomas de malestar emocional que representan un reto para la terapéutica moderna.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio no requirió aval ético. Los autores tuvieron en cuenta las normas de citación correspondientes en el texto.

FUENTES DE FINANCIACIÓN

Esta revisión no contó con financiamiento alguno.

AGRADECIMIENTOS

Expresamos nuestro agradecimiento a las instituciones de los autores por autorizar su participación en este proyecto de investigación.

CONFLICTOS DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún tipo de conflicto de interés.

DECLARACIÓN

Todos los autores han participado en la búsqueda, investigación, análisis y redacción del texto, y dan fe de su veracidad y originalidad.

DIFUSIÓN

El contenido del texto no se ha socializado previamente en congresos o seminarios y solo habrá de ser difundido por la revista en donde sea publicado.

REFERENCIAS

- Sleeman KE, Brito M de, Etkind S, Nkhoma K, Guo P, Higginson IJ, et al. The escalating global burden of serious health-related suffering: projections to 2060 by world regions, age groups, and health conditions. *Lancet Glob Health*. 2019;7:e883-92.
- Radbruch L, de Lima L, Knaut F, Wenk R, Ali Z, Bhatnagar S, et al. Redefining palliative care-A new consensus-based definition. *J Pain Symptom Manage*. 2020;60:754-64.
- Belar A, Martinez M, Centeno C, López-Fidalgo J, Santesteban Y, Lama M, et al. Wish to die and hasten death in palliative care: A cross-sectional study factor analysis. *BMJ Support Palliat Care*. 2021;1-5. doi: 10.1136/bmjspcare-2021-003080
- Vehling S, Kissane DW. Existential distress in cancer: Alleviating suffering from fundamental loss and change. *Psychooncology*. 2018;27:2525-30.
- LeMay K, Wilson KG. Treatment of existential distress in life threatening illness: A review of manualized interventions. *Clin Psychol Rev*. 2008;28:472-93.
- Ostuzzi G, Matcham F, Dauchy S, Barbui C, Hotopf M. Antidepressants for the treatment of depression in people with cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2018:1-75.
- Bauereiß N, Obermaier S, Özunal SE, Baumeister H. Effects of existential interventions on spiritual, psychological, and physical well-being in adult patients with cancer: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Psychooncology*. 2018;27:2531-45.
- Lee W, Pulbrook M, Sheehan C, Kochovska S, Chang S, Hosie A, et al. Evidence of effective interventions for clinically significant depressive symptoms in individuals with extremely short prognoses is lacking: A systematic review. *J Palliat Med*. 2022;25:341-2.
- Oregon Health Authority. Oregon's Death with Dignity Act : Death with Dignity Act : State of Oregon. [citado 18 Ene 2023]. Disponible en: <https://www.oregon.gov/oha/ph/providerpartnerresources/evaluationresearch/deathwithdignityact/pages/index.aspx>
- Borysowski J, Górski A. Compassionate use of unauthorized drugs: Legal regulations and ethical challenges. *Eur J Intern Med*. 2019;65:12-6.
- Greif A, Šurkala M. Compassionate use of psychedelics. *Med Health Care Philos*. 2020;23:485-96.
- Rosenbaum D, Boyle AB, Rosenblum AM, Ziai S, Chasen MR, Med MP. Psychedelics for psychological and existential distress in palliative and cancer care. *Curr Oncol*. 2019;26:225-6.
- Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: A revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366-74.
- Grob CS, Danforth AL, Chopra GS, Hagerty M, McKay CR, Halberstadt AL, et al. Pilot study of psilocybin treatment for anxiety in patients with advanced-stage cancer. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68:71-8.
- Griffiths RR, Johnson MW, Carducci MA, Umbricht A, Richards WA, Richards BD, et al. Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial. *J Psychopharmacol*. 2016;30:1181-97.
- Ross S, Bossis A, Guss J, Agin-Liebes G, Malone T, Cohen B, et al. Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with life-threatening cancer: A randomized controlled trial. *J Psychopharmacol*. 2016;30:1165-80.
- Ross S, Agin-Liebes G, Lo S, Zeifman RJ, Ghazal L, Benville J, et al. 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 Pharmacol Transl Sci*. 2021;4:553-62.
- Gasser P, Kirchner K, Passie T. LSD-assisted psychotherapy for anxiety associated with a life-threatening disease: A qualitative study of acute and sustained subjective effects. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. 2015;29:57-68.
- Holze F, Gasser P, Müller F, Dolder PC, Liechti ME. Lysergic acid diethylamide-assisted therapy in patients with anxiety with and without a life-threatening illness: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study. *Biol Psychiatry*. 2023;93:215-23.
- Beaumont Y, Sanders J, Sager Z, Tulsy JA, Braun IM, Blinderman CD, et al. Defining the roles and research priorities for psychedelic-assisted therapies in patients with serious illness: Expert Clinicians' and investigators' perspectives. *J Palliat Med*. 2020;23:1323-34.
- Agin-Liebes GI, Malone T, Yalch MM, Mennenga SE, Ponté KL, Guss J, et al. Long-term follow-up of psilocybin-assisted psychotherapy for psychiatric and existential distress in patients with life-threatening cancer. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. 2020;34:155-66.
- Anderson BT, Danforth A, Daroff PR, Stauffer C, Ekman E, Agin-Liebes G, et al. Psilocybin-assisted group therapy for demoralized older long-term AIDS survivor men: An open-label safety and feasibility pilot study. *EclinicalMedicine*. 2020;27:1-11.
- Carhart-Harris RL, Bolstridge M, Rucker J, Day CMJ, Erritzoe D, Kaelen M, et al. Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: An open-label feasibility study. *Lancet Psychiatry*. 2016;3:619-27.
- Davis AK, Barrett FS, May DG, Cosimano MP, Sepeda ND, Johnson MW, et al. Effects of psilocybin-assisted therapy on major depressive disorder: A randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. 2021;78:481-9.
- Carhart-Harris R, Giribaldi B, Watts R, Baker-Jones M, Murphy-Beiner A, Murphy R, et al. Trial of psilocybin versus escitalopram for depression. *N Engl J Med*. 2021;384:1402-11.
- Whelan A, Johnson MI. Lysergic acid diethylamide and psilocybin for the management of patients with persistent pain: A potential role? *Pain Manag*. 2018;8:217-29.
- Reiff CM, Richman EE, Nemeroff CB, Carpenter LL, Widge AS, Rodriguez CI, et al. Psychedelics and psychedelic-assisted psychotherapy. *Am J Psychiatry*. 2020;177:391-410.
- Beaumont Y, Tulsy J, Guérin B, Schwarz-Plaschg C, Sanders JJ; Radcliffe Institute for Advanced Study Working Group on Psychedelic Research in Serious Illness. Mapping an agenda for psychedelic-assisted therapy research in patients with serious illness. *J Palliat Med*. 2021;24:1657-66.
- Niles H, Fogg C, Kelmendi B, Lazenby M. Palliative care provider attitudes toward existential distress and treatment with psychedelic-assisted therapies. *BMC Palliat Care*. 2021;20:191-205.
- Mayer CE, LeBaron VT, Acquaviva KD. Exploring the use of psilocybin therapy for existential distress: A qualitative study of palliative care provider perceptions. *J Psychoactive Drugs*. 2022;54:81-92.
- Bradberry MM, Gukasyan N, Raison CL. Toward risk-benefit assessments in psychedelic-and MDMA-assisted therapies. *JAMA Psychiatry*. 2022;79:525-7.
- Phelps J, Shah RN, Lieberman JA. The rapid rise in investment in psychedelics-cart before the horse. *JAMA Psychiatry*. 2022;79:189-90.
- Vargas AS, Luís Â, Barroso M, Gallardo E, Pereira L. 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. *Biomedicine*. 2020;8:331-45.