



P 24-25

CIÈNCIA

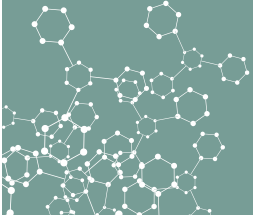
Bolets al·lucinògens per tractar la depressió

Canvi de paradigma en la psiquiatria, que després d'anys de rebuig s'obre als "viatges psicodèlics" com a teràpia



araciència

C



Neurociència

Xavier Pujol Gebellí

El debat estava pendent de feia molt de temps. Dècades, de fet. I és ara que finalment s'està començant a formular amb criteri. ¿Podria ser que els anomenats "bolets al·lucinògens" siguin una alternativa per tractar malalties psiquiàtriques? Tot i que la resposta és llarga i carregada d'història, es pot resumir amb un simple "sí, però amb condicions". Assajos clínics recents han verificat que l'administració de la substància que provoca els anomenats "viatges psicodèlics", la psilocibina, pot ser efectiva com a teràpia per a la depressió major resistent. Això sí, en condicions controlades i amb la dosi adequada. El debat es va obrir a la dècada dels 60 del segle passat i es va resoldre el 1970 amb la prohibició. L'ús dels fongs màgics en rituals pretesament religiosos o en pràctiques recreatives com a al·lucinògens va xocar amb la moral del moment i va interrompre qualsevol opció de recerca. La psicodèlia i la salut mental es van distanciar gairebé irreversiblement.

La depressió major resistent

És ben cert que determinats fàrmacs psicotròpics, és a dir, amb capacitat per alterar l'estat mental i el sistema nerviós central, s'utilitzen des de fa anys i panys per tractar múltiples malalties psiquiàtriques i com a teràpia contra el dolor. També és cert que l'abordatge de la depressió no acaba de trobar la clau de volta i que hi ha un percentatge altíssim de pacients que no responen a cap medicament. Formen part del gairebé 30% de malalts que en països com el nostre es defineixen com a depressius majors resistents.

És molt probable que aquesta xifra hagi augmentat aquests darrers anys. La pandèmia de coronavirus, certament, n'és responsable en bona part. Segons un estudi del Grup de Treball Multidisciplinari sobre Salut Mental en la Infància i Adolescència, els trastorns de salut mental en les franges d'edat infantil i adolescent van augmentar un 47% l'any 2021. Tot i que no tots els casos s'han de considerar greus, sí que s'hi detecten, com recull l'ARA, ideacions suïcides, autolesions, crisis d'agressivitat, episodis d'ansietat o depressions en una etapa vital en què debuten gran part de les malalties mentals. El 75% dels casos ho fan abans dels 18 anys, segons l'OMS, i gairebé la meitat abans dels 14. Molts d'aquests casos es cronificaran i s'agreuaran amb el pas del temps. I al voltant del 30% de les depressions passaran a ser resistents als tractaments sense que cap teràpia els faci canviar de condició. O potser sí, perquè la represa de la recerca en substàncies fins ara prohibides pels seus efectes psicoactius pot canviar el paradigma en un futur més que proper.

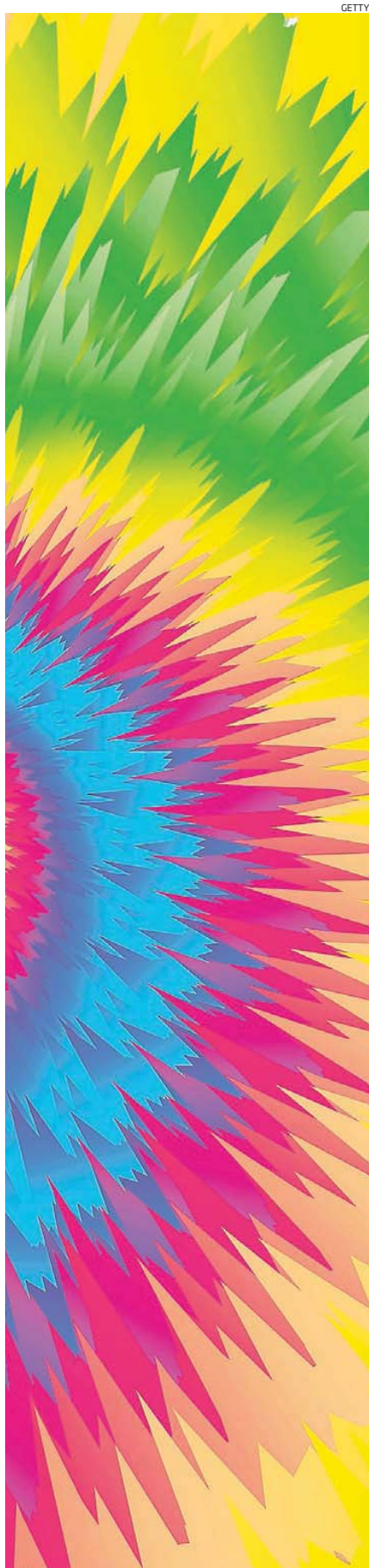
La solució dels bolets al·lucinògens

Segons es desprèn d'investigacions encara en curs, la clau podria ser la psilocibina, una substància natural que es troba en almenys 200 tipus de bolets i de la qual es coneixen les propietats al·lucinògenes. De fet, d'aquests bolets, del gènere *Psilocybes*, n'hi ha registres documentats de fa almenys 7.000 anys, per bé que la gran majoria són en rituals xamànics, de caràcter religiós o idealment medicinals. El mateix passa amb l'ayahuasca, el peiot -d'on surt la mescalina- i la ruda.

"És tot just el començament -diu Narcís Cardoner, director del Servei de

La psiquiatria i la psicodèlia es donen la mà





La psilocibina, un derivat dels bolets al·lucinògens, i l'esketamina són els principals protagonistes d'un canvi de paradigma en el tractament de la depressió

Psiquiatria de l'Hospital de Sant Pau—. Hem estat sempre en contacte amb substàncies psicodèliques”. El que cal és validar-ne l'ús amb evidències científiques sòlides i avaluar la relació benefici-risc. El que ens diu la ciència, continua, és que n'hi ha, com la psilocibina, que són “d'acció ràpida, perdurables en el temps i amb un mecanisme d'acció diferent dels antidepressius d'ús habitual”. A la llista de substàncies actualment en estudi, l'expert hi suma l'ayahuasca, la mescalina, l'ibogaïna i l'esketamina, a més de la MDMA, el popular èxtasi.

Resultats immediats

La psilocibina té efectes al cap d'hores, quan els antidepressius actuen al cap d'unes setmanes

L'opinió és concordant amb la d'Oscar Soto, psiquiatre de la unitat de depressió resistent de l'Hospital de la Vall d'Hebron i investigador del VHIR. “S'ha comprovat que els al·lucinògens psicodèlics són psicoplastògens”, explica. Això vol dir que intervenen en la plasticitat del cervell i afavoreixen la connectivitat de circuits neuronals. Tal com s'ha vist amb tècniques d'imatge, àrees del cervell que no tenen cap interacció en pacients depressius presenten activitat independent de la que tenien abans un cop rebut el tractament. “És com si es restaurés l'activitat cerebral”. És a dir, com si es fes un *reset*.

Victor López, director del Servei de Psiquiatria de l'Hospital del Mar, coincideix amb les apreciacions dels seus col·legues en tot allò que té relació amb el tractament de la depressió resistent i la psilocibina. López és un dels investigadors que han participat en un assaig

clínic en fase 2 que ha avaluat els efectes d'aquesta substància, la seva seguretat i la seva eficàcia amb diferents dosis. L'estudi, publicat al *New England Journal of Medicine*, una de les revistes mèdiques de capçalera, descriu els resultats de l'administració de psilocibina en dosis de 10 mg i 25 mg i els compara amb un placebo.

De l'estudi es desprèn que l'administració de psilocibina amb dosis de 10 mg amb prou feines genera respostes positives. En canvi, la de 25 mg dona fruits sorprenents. Segons l'experiència de López, el fàrmac genera una resposta positiva en qüestió d'hores. “És d'acció ràpida”, ratifica, cosa que contrasta amb el llarg període que cal, de 4 a 6 setmanes, per obtenir els primers resultats amb un antidepressiu convencional. El seguiment dels pacients revela que una única administració allarga els efectes del fàrmac gairebé fins a tres mesos, tot i que això no passa en tots els casos. “És indicatiu del potencial de la psilocibina”, suggereix. Per validar-lo caldrà un assaig clínic en fase 3 que, molt probablement, començarà els primers mesos del 2023.

Alguns investigadors han alertat de “probables deficiències” en el disseny d'aquest estudi, que ha estat finançat per la companyia farmacèutica Compass. Malgrat aquestes crítiques, ningú posa en dubte el que té molts números de ser un canvi de paradigma en el tractament de la depressió resistent. De fet, un segon estudi publicat a la revista *Nature* corresponen a un assaig clínic en fase I compara les mateixes dosis de psilocibina amb escitalopram, un antidepressiu d'ús habitual, i els resultats són, si fa no fa, els mateixos.

Un viatge en condicions

Ara bé, recuperant la vella terminologia dels anys daurats del moviment *hippy*, la psilocibina guanya en eficàcia si “el viatge” es fa en les condicions adequades. “Estem parlant de substàncies al·lucinògenes –puntualitza Soto—. Un mal viatge pot provocar que s'agreguin els símptomes d'algun pacient”, com els que tenen alguna forma de psicosi. Per aquesta raó, diu Cardoner, cal que el viatge sigui “guiat”. “Calen guies especialitzats per acompanyar el viatge”. Soto hi insisteix: a banda dels guies, que han d'estar formats i que és habitual que siguin psi-

col·legs o psiquiatres, l'especialista de la Vall d'Hebron parla d'unes condicions ambientals adequades. “En aquests viatges el pacient pot recuperar records o experiències amagades que són les que el van conduir a la depressió”. Les condicions són un entorn controlat i tranquil i una presentació de la sessió al pacient que tendeixi a reduir l'estrès emocional o la intranquil·litat. “La sessió terapèutica es pot allargar hores”, afegeix López. Durant tot aquest període cal que tot estigui al seu lloc.

Més enllà de la psilocibina, hi ha altres compostos psicodèlics sobre els quals es fan estudis, alguns en forma d'assaig clínic. El més avançat de tots és el de l'esketamina, un compost derivat de la ketamina, coneguda pels seus efectes anestèsics i els usos recreatius. Tot i que també és d'acció ràpida i dona una resposta positiva en depressió, els seus efectes no són tan duradors. No obstant això, ja se n'ha autoritzat la comercialització en forma d'aerosol nasal.

També s'investiguen els efectes de les triptamines, que han donat molt bon resultat en el tractament de l'estrès posttraumàtic. És el component principal de la MDMA, més coneguda com a èxtasi, una droga il·legal de consum molt extens. La mescalina, un derivat del peiot, un cactus molt estès sobretot a Mèxic i països de l'Amèrica Central, és un dels altres candidats a fàrmac. Així mateix, es fa recerca amb l'LSD, l'àcid lisèrgic, tot i que en baixa proporció en comparació amb altres compostos. Juntament amb la psilocibina, l'LSD va ser el primer compost sobre el qual es van escriure els primers treballs científics a la Universitat de Harvard. Un disseny experimental considerat poc rigorós i l'estigma que aparellava els seus efectes psicodèlics amb la contracultura van propiciar la prohibició de qualsevol recerca l'any 1970.

Estudis amb ayahuasca

A diferència del que passa amb l'LSD, s'estan ampliant els estudis sobre l'ayahuasca, un vegetal fàcil de trobar en qualsevol dels països que formen l'Amazònia i que ha estat tradicionalment associat a rituals xamànics i religiosos, però que també s'empra pel seu potencial terapèutic. L'abril vinent l'Hospital de la Vall d'Hebron té previst engegar un assaig clínic per avaluar l'efecte de la dimetiltriptamina, DMT, un compost que es troba a la planta i que podria tenir efectes positius per a la deshabitació de diferents drogues com la cocaïna i la metadona, sense descartar el tabaquisme. Al l'Hospital de Sant Pau també es treballa en aquesta línia.

“Estem obrint un nou àmbit”, reflexiona López. Soto parla de “canvi de paradigma”, una opinió a la qual s'afegeix Cardoner. Sigui una revolució o una revolució, ja ho veurem, el mecanisme d'acció de la farmacologia psicodèlica és tan radicalment diferent que són molts els investigadors que hi veuen un punt d'inflexió després d'unes quantes dècades sense novetats destacades en el tractament de la depressió i altres malalties mentals. La recerca en totes aquestes substàncies es va reprendre internacionalment el 2010, quaranta anys després de la prohibició als Estats Units. És molt probable, coincideixen els investigadors, que la seva transformació en fàrmacs segurs i efectius triguï encara de cinc a deu anys, però la recerca ja no s'aturarà. —