

Actividad eléctrica del Cerebro Psicodélico; Revisión Sistemática sobre Estudios Clínicos Con EEG en estado de reposo

Electric Brain Activity in Psychedelics; A Systematic Review of Clinical Studies Using EEG in Resting State

Atividade Elétrica do Cérebro Psicodélico; Revisão Sistemática sobre Estudos Clínicos com EEG em Estado de Repouso.

RECIBIDO: 10 diciembre 2023

ACEPTADO: 15 enero 2024

Juan Pedro Castro-Nin¹ Frank Lozano Jara² Ismael Apud³

¹ Licenciado en Psicología, Facultad de Psicología, Universidad de la República. Investigador del Laboratorio de Neurobiología del Sueño, Facultad de Medicina, Universidad de la República (UdelaR). Investigador miembro de "Arché. Grupo Interdisciplinario de Investigación sobre Psicodélicos" (UdelaR, IIBCE/CLAEH). Correo electrónico: jpcastronin@gmail.com. <https://orcid.org/0009-0000-7424-6677>

² Doctor en Medicina, Universidad Central del Ecuador. Especialista en Psiquiatría, asistente de la Unidad Académica de Psiquiatría, Maestrando en Ciencias Médicas, Facultad de Medicina, UdelaR. Investigador miembro de "Arché. Grupo Interdisciplinario de Investigación sobre Psicodélicos". Correo electrónico: psiq.lozano@gmail.com. <https://orcid.org/0000-0002-4280-7940>

³ PhD en Antropología, Universitat Rovira i Virgili. Profesor Adjunto de la Facultad de Psicología, UdelaR. Investigador miembro de "Arché. Grupo Interdisciplinario de Investigación sobre Psicodélicos". Correo electrónico: ismaelapud@psico.edu.uy. <https://orcid.org/0000-0003-4237-9365>

RESUMEN

Contexto: Los psicodélicos son un conjunto de sustancias que están siendo estudiadas por su potencial terapéutico. Parte del debate actual se focaliza en entender cuáles son los correlatos neurales de la experiencia psicodélica.

Objetivo: Revisar sistemáticamente los efectos de los psicodélicos sobre la actividad espontánea cerebral, enfocándose en el uso del EEG en ensayos clínicos con participantes en estado de reposo.

Método: Se realizó una búsqueda en SCOPUS y PubMed, siguiendo los criterios PRISMA.

Resultados: Se llegó a un total de trece artículos: siete sobre ketamina, cinco sobre ayahuasca y uno sobre psilocibina. Se observa un aumento de la potencia espectral en la banda de frecuencia gamma, y una reducción en delta, theta, alfa y beta. En cuanto a la conectividad funcional, se observaron modificaciones en áreas clave para la cognición.

Limitaciones: Se encontraron inconsistencias entre los estudios, debido a diferencias en la población objetivo y diseño metodológico.

Conclusión: La alteración de ciertas bandas de frecuencia, así como el cambio en la comunicación entre áreas cerebrales superiores, son parte de los correlatos neurales de los psicodélicos.

Palabras clave: EEG, psicodélicos, revisión sistemática, ensayos clínicos, consciencia.

Keywords: EEG, psychedelics, systematic review, clinical trials, consciousness.

Palavras-chave: EEG, psicodélicos, revisão sistemática, ensaios clínicos, consciência.

Correspondencia: PhD Ismael Apud. Correo electrónico ismaelapud@psico.edu.uy - Programa Ciencia de Datos y Psicometría, Instituto de Fundamentos y Métodos en Psicología, Facultad de Psicología, Universidad de la República. Tristán Narvaja 1674, C.P. 11200, Montevideo, Uruguay.



ABSTRACT

Context: Psychedelics are a group of substances that are being studied for their potential therapeutic applications. Part of the current debate focuses on understanding the neural correlates of psychedelic experience.

Aims: To conduct a systematic review of the effects of psychedelics on spontaneous brain activity, focusing on the use of EEG in clinical trials with participants in a resting state.

Method: A search was conducted SCOPUS and PubMed, following PRISMA criteria.

Results: A total of thirteen articles were included: seven on ketamine, five on ayahuasca, and one on psilocybin. An increase in spectral power in the gamma frequency band was observed, along with a reduction in the delta, theta, alpha, and beta frequency bands. Regarding functional connectivity, modifications in brain activity were observed in key areas for cognition.

Limitations: Inconsistencies were found among studies due to differences in the target population and methodological design.

Conclusion: The alteration of certain frequency bands, as well as changes in communication between higher brain areas, are part of the neural correlates of psychedelics.

RESUMO

Contexto: Os psicodélicos são um conjunto de substâncias que estão sendo estudadas por seu potencial terapêutico. Parte do debate atual concentra-se em entender quais são os correlatos neurais da experiência psicodélica.

Objetivo: Revisar sistematicamente os efeitos dos psicodélicos sobre a atividade cerebral espontânea, com foco no uso de EEG em ensaios clínicos com participantes em estado de repouso.

Método: Foi realizada uma busca nas bases de dados SCOPUS e PubMed, seguindo os critérios PRISMA.

Resultados: Um total de treze artigos foi incluído: sete sobre cetamina, cinco sobre ayahuasca e um sobre psilocibina.

Observou-se um aumento da potência espectral na banda de frequência gama e uma redução nas bandas delta, teta, alfa e beta. Quanto à conectividade funcional, foram observadas modificações em áreas chave para a cognição.

Limitações: Foram encontradas inconsistências entre os estudos, devido a diferenças na população alvo e no desenho metodológico.

Conclusão: A alteração de certas bandas de frequência, bem como as mudanças na comunicação entre áreas cerebrais superiores, são parte dos correlatos neurais dos psicodélicos.

El término psicodélico (del griego, psyche, mente; delein, develar) refiere a un conjunto de sustancias psicoactivas que se encuentran naturalmente en distintas especies de hongos, plantas e incluso animales, capaces de alterar transitoriamente el pensamiento, las emociones, la percepción, y la conciencia. Los psicodélicos clásicos actúan sobre los receptores 5HT_{2A}, mientras que los psicodélicos atípicos tienen variados mecanismos de acción y efectos subjetivos ([Tabla 1](#)). Dichas sustancias están siendo activamente investigadas por su potencial terapéutico para distintas aflicciones mentales, entre las que se encuentran los trastornos del estado de ánimo (Muttoni et al., 2019), ansiedad (dos Santos et al., 2017), obsesivo-compulsivo (Moreno et al., 2006), uso problemático de sustancias (Romeo et al., 2021), alimenticios (Ledwos et al., 2023), estrés postraumático (Ledwos et al., 2023), y el distrés psicológico en enfermedades terminales (Schimmel et al., 2022). Su uso en los ensayos clínicos está basado en un modelo de terapia asistida, es decir, la intervención clínica depende de la sustancia y la terapia en conjunto.

Tabla 1

Clasificación de los psicodélicos potencialmente terapéuticos

Nombre común	Fuente principal
Clásicos*	
Mescalina	<i>Lophophora williamsii</i> (cactus peyote) <i>Echinopsis spp.</i> (cactus San Pedro)
5MeODMT	<i>Bufo alvarius</i> (sapo)
DMT	<i>Psychotria viridis</i> (planta)
Psilocibina	<i>Psilocybe spp.</i> (hongo)
LSD	<i>Claviceps purpurea</i> (ergot) +
Atípicos**	
MDMA (éxtasis)	Síntesis química
Ayahuasca	<i>Psychotria viridis</i> + <i>banisteriopsis caapi</i> (bebaje)
Ibogaína	<i>Tabernanthe iboga</i> (raíz de planta)
Ketamina	Síntesis química

*Clásicos o típicos por su mecanismo común serotoninérgico, subcategorías por estructura química.

**Atípicos por sus múltiples mecanismos, subcategorías establecidas por la experiencia subjetiva.

+ Obtenido mediante semi-síntesis química.

Una parte importante del debate actual es entender los correlatos neuronales de la experiencia psicodélica (Kwan et al., 2022). Se postula un modelo pionero en el que los psicodélicos generarían una disrupción del bucle cortico-estriado-talámico-cortical, alterando el procesamiento de información interna y externa en la corteza (Vollenweider & Geyer, 2001). Una segunda propuesta es la de quienes proponen un decrecimiento de la capacidad predictiva de las funciones ejecutivas sobre el procesamiento asociativo (top-down), así como una excitación a varios niveles de procesamiento sensorial, mnémico y emocional (bottom-up). Esto produciría discrepancias predictivas que llevarían a la producción de nuevas asociaciones, sentidos y revelaciones (McKenna & Riba, 2018). Por último, encontramos el modelo REBUS (Relaxed Beliefs Under Psychedelics) y cerebro anárquico, que postula que los psicodélicos debilitan las restricciones generadas por las creencias preexistentes de la persona sobre el mundo y el sí mismo, a través de la desactivación temporal de la “red de modo por defecto” (default mode network). Esto generaría la ruptura de patrones estereotipados de comportamiento en distintas aflicciones mentales (Carhart-Harris & Friston, 2019).

Uno de los biomarcadores más útiles para el estudio del cerebro psicodélico es el electroencefalograma (EEG), en términos de seguridad, conveniencia y disponibilidad. Dentro de los estudios con psicodélicos, el EEG muestra variaciones según sustancia y contexto. Una revisión narrativa señala que en ensayos clínicos con N,N-DMT y 5-MeO-DMT se puede observar una disminución de la potencia alfa y aumentos moderados en beta y delta; en estudios con ayahuasca una disminución de alfa, delta, theta; en psilocibina una disminución de delta (Calvey & Howells, 2018).

Los estudios con EEG nos brindan evidencia para poner a prueba los distintos modelos sobre el cerebro psicodélico. Una hipótesis atractiva es que la disminución alfa refleja la pérdida de la inhibición cortical, lo cual es acorde con cierta parte de las teorías en desarrollo (Tagliazucchi, 2021). De todos modos, no se encuentra en la literatura científica información sistematizada sobre el tema. En el presente artículo realizaremos una revisión sistemática sobre los efectos de los psicodélicos, medidos con EEG en ensayos controlados aleatorizados y en sujetos en estado de reposo. A través de este recorte, nos proponemos aportar conocimiento sistemático sobre el “cerebro psicodélico” bajo las condiciones concretas de un contexto clínico o experimental, similar al que se mantiene durante la terapia asistida con psicodélicos.

MÉTODO

Como criterio de inclusión se consideraron los ensayos clínicos donde se utilizan sustancias psicodélicas estudiadas por sus potenciales usos terapéuticos: LSD, psilocibina, ayahuasca, DMT, mescalina, ibogaína, ketamina y MDMA. Se excluyeron estudios que tomaran en cuenta usos recreacionales. Se eligieron estudios que incluyeran un grupo de comparación (placebos, placebos activos y dosis reducidas del psicodélico). Sólo se eligieron estudios con seres humanos, de los que se excluyeron aquellos que tuvieran algún tipo de tarea cognitiva o física. El estudio se focalizó en el EEG como instrumento de medida primario, principalmente el análisis espectral, la diversidad de señal y la conectividad funcional.

El procedimiento ha seguido la guía PRISMA para revisiones sistemáticas (Liberati et al., 2009). La búsqueda electrónica fue realizada en las bases de datos SCOPUS y PubMed, considerando como idioma de búsqueda el inglés. Se utilizó un código de búsqueda restringido a títulos, resúmenes y palabras clave, y adaptado a las funciones, filtros y operadores de cada base de datos. La cadena de códigos fue la siguiente:

(psychedelic* OR hallucinogen* OR entheogen* OR lsd OR lysergic OR psilocybin* OR psilocin OR ayahuasca OR dimethyltryptamine OR dmt OR mescaline* OR ibogaine OR ketamine OR mdma OR methylenedioxy-methamphetamine OR ecstasy) AND (eeg OR electroencephalograph* OR electro-encephalo-graph*).

La fecha de descarga de las bases de datos fue el 7 de julio de 2022 y no se consideró una fecha inicial como límite. Luego de la descarga de datos se procedió a la remoción de duplicados y luego se realizó un primer cribado de artículos, por medio de la lectura de títulos y resúmenes. Dos investigadores realizaron estas tareas de forma independiente (JPC y FLJ). Las diferencias entre los resultados de ambos investigadores fueron discutidas y resueltas en reuniones de supervisión con un tercer investigador (IA). Posteriormente, los artículos preseleccionados fueron incluidos para su lectura completa por parte de los tres investigadores. La redacción final y análisis fue realizada por el equipo en conjunto.

RESULTADOS

La búsqueda de literatura arrojó un total de 3040 resultados para las dos bases de datos utilizadas, de los cuales 13 fueron incluidos finalmente en esta revisión: 7 artículos sobre ketamina, 5 sobre ayahuasca y 1 sobre psilocibina (ver Figura 1). En la [Tabla 2](#) se resume la información sobre diseño, población, intervenciones y resultados electroencefalográficos significativos de los estudios incluidos.

Figura 1
Diagrama de flujo con las fases de la revisión

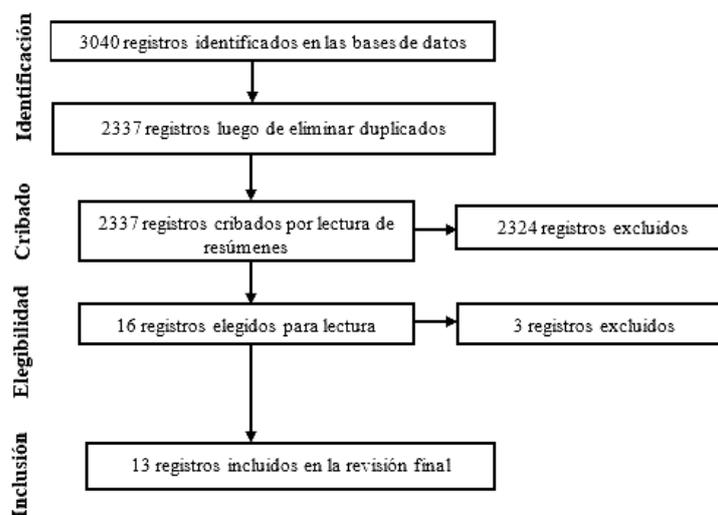


Tabla 2

Descripción de los ensayos clínicos controlados seleccionados

	Población	Diseño	n	Dosis	Placebo	Registro	Medidas electroencefalográficas significativas		Otras medidas de relevancia
							Potencia Espectral	Funcionalidad	
Ketamina									
Oga et al. (2002) Japón	Dolor neuropático	ECA simple ciego	10	0.5 mg/kg IV	Solución salina IV	EEG y EOG. bandas de frecuencia s/n.	↓ banda α en potencia absoluta, con ↑ de las amplitudes relativas de β, δ y θ.	--	--
Shadli et al. (2018) Nueva Zelanda	Trastorno de ansiedad resistente	ECA doble ciego	12	0.25 - 0.5 - 1 mg/kg SC	Midazolam SC	EEG. Filtro pasa bajo - 46 Hz. Bandas de frecuencia: δ (1-3 Hz), θ (4-6 Hz), α- 1 (7-9 Hz), α- 2 (10-12 Hz), β (25-34 Hz), γ (41-53 Hz). 8 electrodos frontales (Fp1, Fp2, F7, F3, Fz, F4, F8, y Cz)	↓ banda δ (predominante) y θ, en los sitios frontales y laterales en relación con las dosis más altas.	--	Correlación entre cambios (ya sea ↑ o ↓) en θ en F4, fueron el único predictor significativo de respuesta, estimado mediante regresión estadística.
Cao et al. (2018) China	Trastorno depresivo resistente	ECA doble ciego	55	0.2 - 0.5 mg/kg IV	Solución salina IV	EEG portátil. Filtro bajo 1 a 12 Hz: 1 a 3,5 Hz (δ); 4 a 7.5 Hz (θ); 8 a 10 Hz (α bajo); 10.5 a 12 Hz (α alto). Cuatro electrodos (Fp1, Fp2, AF7 y AF8) en la región prefrontal, un electrodo de referencia (A2)	↑ banda α-bajo en los canales AF7, Fp1, Fp2 y AF8 240 minutos después del tratamiento en comparación con la línea base (cuando se compara entre tratamiento activo contra inactivo o placebo). ↓ de asimetría α-bajo en la línea media (Fp1- Fp2) en el grupo de ketamina activa	--	↓ Concordancia θ en todos los canales dentro de los pacientes clínicamente respondedores del grupo activo.
McMillan et al. (2020) Nueva Zelanda	Trastorno depresivo resistente	EC cruzado doble ciego	26	0.25 mg/kg IV	Remifentanilo IV	EEG + fMRI. Frecuencias: δ (1 a 4 Hz), θ (4 a 8 Hz), α (8 a 13 Hz), β baja (15 a 26 Hz), β alta (28 a 40 Hz), γ baja (42 a 53 Hz) y γ alta (55-67 Hz).	↑ bandas θ, β-alta, γ-baja y γ-alta. Con ↓ en δ, α y β-baja. Con un perfil temporal a los 2min en γ-alta.	--	--
Curic et al. (2021) Alemania	Sanos	EC cruzado doble ciego	25	10mg STAT → infusión 0.006 mg/kg/min IV	Solución Salina IV	EEG + eLORETA. Valores medios de los rangos de frecuencia con respecto al estado de reposo γ (30-40Hz) y θ (4-8Hz).	↑ rangos de frecuencia de 4,5 a 8 Hz, 12 a 14 Hz (reportado como θ) y por encima de 22,5 Hz (reportado como γ).	↑ de conectividad γ en regiones de la línea media, el cíneo, el precúneo y las cortezas cinguladas posteriores bilaterales y ↑ conectividad θ circunvolución de Heschl, de las regiones de la línea media, la ínsula y la corteza cingulada media, estimados mediante análisis NBS.	Correlación negativa entre la banda γ y la puntuación en la escala de síntomas negativos de la PANSS y la subescala de percepciones subjetivas de la escala 5D-ASC.

De la Salle et al. (2022) <i>Canadá</i>	Trastorno depresivo resistente	EC cruzado doble ciego	24	0.5 mg/kg IV	Midazolam IV	EEG + LORETA. Frecuencias: δ (1–4 Hz), θ -1 (4–6 Hz), θ -2 (6–8 Hz), θ total (4–8 Hz), α -1 (8,5–10,5 Hz), α -2 (10,5–12,5 Hz), α - total (8,5–12,5 Hz), β (12,5–30 Hz) γ (30–50 Hz).	\downarrow bandas θ -1, θ -2 y θ -Total, \downarrow β parietal central, \downarrow α globalmente, todas después de la infusión. \uparrow la potencia γ frontal tanto inmediatamente como 2 horas después de la infusión.	--	--
Lijffijt et al. (2022) <i>Estados Unidos</i>	Trastorno depresivo resistente	ECA doble ciego	33	0.1 - 0.25 - 0.5 mg/kg IV	Midazolam IV	EEG. Potencia γ se extrajo del promedio de los electrodos frontocentrales en el rango de frecuencia de 35 a 45 Hz. La potencia α y α -máxima se extrajeron de un promedio de electrodos posteriores en el rango de frecuencia de 8 a 12 Hz.	\uparrow banda γ en región frontal al final de la infusión, seguido de una disminución que continuó hasta la medición de 240 minutos. \downarrow α inicialmente seguida de un aumento no significativo en áreas posteriores.	--	--
Ayahuasca									
Riba et al. (2002) <i>España</i>	Sana	ECA doble ciego	18	0.6 -0.85 mg DMT/kg VO	Lactosa VO	EEG + V-EEG, 11 bandas de frecuencia (δ [1,3–3,5 Hz], θ [3,5–7,5 Hz], α -1 [7,5–10,5 Hz], α -2 [10,5–13 Hz], β -1 [13–16 Hz], β -2 [16–20 Hz], β -3 [20–25 Hz], β -4 [25–30 Hz])	\downarrow medidas de potencia absoluta en todos los electrodos. Con variación en la potencia relativa: \downarrow en las bandas δ y θ después de 120 min, y \uparrow en la banda β más prominentemente en la β -3 y β -4 después de 90 min.	--	Diferencias significativamente mayores en casi todas las comparaciones de grupo por dosis para la escala HRS.
Riba et al. (2004) <i>España</i>	Sana	ECA doble ciego	18	0.85 mg DMT/kg VO	Lactosa VO	V-EEG + LORETA. Bandas de frecuencia δ (1.5–6 Hz), θ (6–8 Hz), α -1 (8–10 Hz), α -2 (10–12 Hz), β -1 (12–18 Hz), β -2 (18–21 Hz) and β -3 (21–30 Hz).	\downarrow bandas α -2, δ , β -1 predominantemente sobre la unión temporo-parieto-occipital, además \downarrow θ en la corteza temporomedial y en regiones frontomediales.	--	Diferencias significativas para todas las variables de la HRS al comparar placebo con ayahuasca.
Dos Santos et al. (2012) <i>España</i>	Sana	EC cruzado doble ciego	9	0.75mg DMT/kg VO	Lactosa VO	EEG. Potencia en β (13-35 hz), β -4 (25-30 hz), y β -5 (30-35 hz).	\uparrow β -4 y β -5 relativos y en β -global.	--	Para medir los efectos subjetivos se utilizó una escala visual análoga, la escala ARCI y la HRS, con resultados significativos y dosis dependientes gran parte de sus variables. Se encontraron aumentos significativos en medidas cardiovasculares, medidas autonómicas y neuroendócrina.
Alonso et al, (2015) <i>España</i>	Sana	ECA doble ciego	10	0.75mg DMT/kg VO	s/n	EEG. Sin análisis de potencia. Se recortó un segmento de 60 segundos, entre 0,5 y 35 Hz y se analizó mediante modelo estadístico para establecer entropía de transferencia.		--	\uparrow entropía de transferencia a las 2 horas, precedido a las 1,5 h y seguido a las 2,5 h por disminuciones significativas. Las representaciones topográficas mostraron que este efecto fue regido por la información que se originó en las derivaciones posteriores (occipital) que predominó sobre las señales anteriores (frontales). Para medir los efectos subjetivos se utilizó la HRS y APZ, con valores significativos para casi todas las variables.

Valle et al. (2016) <i>España</i>	Sana	ECA doble ciego	12	0.75mg DMT/kg VO	Lactosa Ketanserina VO	o EEG + EOG + LORETA, bandas de potencia: δ (0,5 a 3,5 Hz), θ (3,5 a 7,5 Hz), α (7,5 a 13 Hz) y β (13 a 35 Hz).	↓ bandas δ , θ y α . La mayor disminución fue en la banda α en las áreas occipital, parietal y temporal.	--	HRS, APZ y ARCI mostraron resultados significativos en casi todas las variables.
--------------------------------------	------	--------------------	----	---------------------	---------------------------	--	--	----	--

Psilocibina

Kometer et al. (2015) <i>Suiza</i>	Sanos	ECA doble ciego aleatorio	50	170 a 215 $\mu\text{g}/\text{kg}$ VO	kentaserina, buspirona ergotamina VO	o EEG + eLORETA. Frecuencias δ (1.5–4 Hz), θ (4– 8 Hz), α 1 (8–10.5 Hz), α 2 (10.5–13 Hz), β 1 (13– 20 Hz), β 2 (20–30 Hz), γ -1 (30–45 Hz), and γ -2 (55–100 Hz).	↓bandas en curso a 1,5-20 Hz (correspondiente α y θ) dentro del PCC (cingulada posterior), el RSC (retro espleniana), la corteza cingulada anterior (ACC) y las regiones parahipocampales durante el estado de reposo. A su vez ↑ γ en la región RSC.	↑ sincronización de fase retardada interhemisférica en δ durante condición de ojos abiertos y cerrados.	--
---------------------------------------	-------	---------------------------------	----	---	--	--	---	--	----

(EEG) Electroencefalograma, (V-EEG) Video Electroencefalograma, (EOG) electro-oculograma, (LORETA) Tomografía electromagnética de baja resolución, (eLORETA) Tomografía electromagnética de baja resolución electrónica, (fMRI) Resonancia Magnética Funcional, (ECA) ensayo clínico aleatorio, (EC) ensayo clínico, (s/n) no reportado, (IM) intramuscular, (IV) intravenoso, (VO) vía oral, (SC) subcutáneo, (STAT) inmediatamente, → luego, (TE) entropía de transferencia., (MIM) medida de intención multivariable., (NBS) estadística basada en a análisis de red, (PANSS) Escala de Síndrome Positivo y Negativo, (5D-ASC), Escala de Calificación de Estados Alterados de Conciencia de 5 Dimensiones , (ARCI) Addiction Research Center Inventory, (HRS) Hallucinogen Rating Scale, APZ (Siglas para "Cuestionario de Estados Alterados de Conciencia" en alemán)

(↑) aumenta, (↓)disminuye, (--) sin cambios significativos reportados, (δ) delta, (θ) theta , (α) alfa , β beta , (γ) gamma

Siete estudios utilizaron ketamina en un total de 185 sujetos, a dosis subanestésicas en infusiones variables con un rango igual o inferior a 1 mg/kg. Los participantes en los grupos experimentales fueron población sin patología (Curic et al., 2021), personas con dolor neuropático (Oga et al., 2002), trastorno de ansiedad refractario (Shadli et al., 2018), y trastorno depresivo refractario (Cao et al., 2018; de la Salle et al., 2022; Lijffijt et al., 2022; McMillan et al., 2020). Los placebos utilizados fueron inactivos en tres de los ensayos (Cao et al., 2018; Curic et al., 2021; Oga et al., 2002), y activos en los cuatro restantes (midazolam o remifentanilo). Las medidas de EEG fueron heterogéneas (Tabla 2).

En cuanto a la potencia espectral estandarizada (Tabla 3), para las frecuencias bajas se reportó una disminución significativa en delta (McMillan et al., 2020; Shadli et al., 2018) y theta (de la Salle et al., 2022; Shadli et al., 2018). En un ensayo este efecto fue exclusivamente en el grupo de dosis más alta (1mg/kg) y de manera localizada en electrodos frontales (Shadli et al., 2018). Pero en otro hubo, por el contrario, un aumento absoluto en theta (Curic et al., 2021). Para la potencia alfa, tres estudios encontraron una disminución absoluta (de la Salle et al., 2022; McMillan et al., 2020; Oga et al., 2002), mientras que en dos estudios hubo un aumento coincidente hacia el final de la infusión a dosis de 0,5 mg/kg localizado en regiones posteriores (Cao et al., 2018; Lijffijt et al., 2022).

En las frecuencias altas, coincidieron en una reducción significativa en beta, pero en un ensayo el reporte fue generalizado (de la Salle et al., 2022), y en otro localizado en región parietal (McMillan et al., 2020). Mientras en la frecuencia gamma, cuatro estudios reportaron un aumento, dos ensayos de manera general (Curic et al., 2021; McMillan et al., 2020), y los restantes de forma localizada en la región frontal (de la Salle et al., 2022; Lijffijt et al., 2022). En cuanto a la conectividad funcional, se reportó un aumento en la conectividad gamma y theta en regiones de línea media cerebral (Curic et al., 2021). Para el caso de la ayahuasca, se realizaron cuatro investigaciones sobre la potencia espectral, con un total de 57 sujetos sanos. Se utilizó ayahuasca liofilizada, comparada en su mayoría con un placebo de lactosa. Los diseños fueron similares, con diferencias en las dosis administradas. Como puede observarse en la Tabla 2, las medidas fueron heterogéneas. Tomados en su conjunto, los análisis de la potencia espectral describen un descenso significativo en las bandas alfa, delta, theta, y beta, con un efecto pico que se sitúa entre los 90 y 120 minutos posteriores a la ingesta. Las mayores disminuciones se dieron en áreas posteriores (parietal, occipital, temporal y límbica). Hubo una excepción en un estudio donde se reporta un aumento en beta, que fue la única banda de frecuencia medida (dos Santos et al., 2017). En cuanto a la conectividad funcional, el único estudio que la evaluó fue con 10 voluntarios sanos a los que se le administraron 0,75 mg de DMT/kg (Alonso et al., 2015). Los autores reportan un aumento significativo en la "entropía de transferencia", donde el flujo de información predominante se direcciona de áreas posteriores hacia áreas anteriores del cerebro.

Por último, con psilocibina, se encontró un estudio sobre la potencia espectral y conectividad funcional para un total de 50 sujetos sanos (Komater et al., 2015). Se utilizó una dosis 170 a 215 µg/kg oral, en comparación con ketanserina, buspirona o ergotamina, y se obtuvieron una reducción de las frecuencias alfa y theta en la corteza cingulada posterior. Utilizando la sincronización de fase retardada para medir conectividad funcional, vieron un aumento de la sincronización interhemisférica de las oscilaciones delta.

DISCUSIÓN

Los estudios encontrados difieren en aspectos metodológicos, así como en el reporte de los efectos. Cada estudio reporta su propia taxonomía de rangos de frecuencia, haciendo difícil su comparación. Es por ello que, siguiendo a Buzsáki et al., (2013) en la Tabla 3, realizamos una síntesis de los hallazgos encontrados, estandarizando los distintos rangos de frecuencia. Esto supuso el ajuste de algunos valores de los artículos originales.

Tabla 3

Efectos electroencefalográficos significativos inducidos a corto plazo por psicodélicos

	Potencia espectral*					Otros	
	δ	θ	α	β	γ	γ fast	
Ketamina							
Oga et al. (2002)	--	--	↓	--	--	--	--
Shadli et al. (2018)	↓	↓	--	--	--	--	--
Cao et al. (2018)	--	--	↑	--	--	--	↓ concordancia θ
McMillan et al. (2020)	↓	↑	↓	↓	↑	--	--
Curic et al. (2021)	--	↑	--	--	↑	--	↑ coherencia θ y γ
De la Salle et al. (2022)	--	↓	↓	↓	↑	--	--
Lijffijt et al. (2022)	--	--	↑	--	↑	--	--
Ayahuasca							
Riba et al. (2002)	↓	↓	↓	↓	--	--	--
Riba et al. (2004)	↓	↓	↓	↓	--	--	--
Dos Santos et al. (2012)	--	--	--	↑	↑	--	--
Alonso et al. (2015)	--	--	--	--	--	--	↑ET postero-anterior
Valle et al. (2016)	↓	↓	↓	--	--	--	--
Psilocibina							
Kometer et al. (2015)	--	↓	↓	↓	--	↑	↑ sincronización δ

*Frecuencias estandarizadas: (δ) delta (1.5-4 Hz), (θ) theta (4-10 Hz), (α) alfa (8-13 Hz), β beta (10-30 Hz), (γ) gamma (30-80 Hz), (γ fast (80-200 Hz), basado en: Buzsáki et al. (2013)

(↑) aumenta, (↓) disminuye, (↑ o ↓) en localización específica, (--) sin cambios significativos reportados, (ET) entropía de transferencia.

Para ketamina los resultados fueron heterogéneos. Se destaca un aumento de la potencia espectral de las oscilaciones de alta frecuencia, sobre todo en gamma, así como la disminución de alfa en la mayoría de los ensayos. Los aspectos metodológicos, lo disímil de las poblaciones, dosis y placebos, son una limitante para inferir conclusiones. Considerando que sus efectos sobre la conciencia son dosis dependientes (Ballard & Zarate, 2020), salvo un subgrupo analizado (Shadli et al., 2018), todos los restantes probaron dosis en rango antidepressivo ($\leq 0,05$ mg/kg), con lo cual se minimiza la posibilidad de un estado alterado. Por ello es plausible que los correlatos electroencefalográficos aquí reportados correspondan más a su efecto antidepressivo, antes que al psicodélico propiamente dicho. Estas consideraciones posiblemente han limitado un modelo explicativo en humanos de la experiencia psicodélica para esta sustancia (Kwan et al., 2022), a pesar de inducir cambios en la actividad cerebral comparables a psilocibina, mediante el incremento en la actividad glutamatérgica y la sinaptogénesis (Vollenweider & Kometer, 2010). En modelos animales se ha logrado especificar funcionalmente un desacoplamiento de la actividad gamma, por disminución de la coherencia entre áreas corticales con aumento localizado de la potencia espectral, lo cual se analiza como una actividad cognitiva similar al sueño de movimientos oculares rápidos (Castro-Zaballa et al., 2019). Nuestros resultados coinciden sólo parcialmente, ya que el único estudio incluido sobre conectividad funcional plantea un aumento de coherencia en theta y gamma (Curic et al., 2021).

Los resultados de ayahuasca son más homogéneos, con disminuciones de la potencia delta, theta, alfa y beta en la mayoría de los casos. Parte de la homogeneidad puede deberse a una similitud en la metodología y en la población (todos ellos participantes sanos). Las únicas diferencias están en dos Santos et al. (2017), donde se reporta un aumento de beta y gamma (estandarizado en Tabla 3). El estudio de Alonso et al. (2015) reporta una disminución del flujo de información en dirección frontal-posterior. Los resultados de estos ensayos son parte de la base para el modelo explicativo de McKenna y Riba (2018),

quienes lo relacionan con un cambio en la direccionalidad del flujo de información. Según los autores, durante el efecto subjetivo agudo de la ayahuasca, la jerarquía estructural para el procesamiento normal de información se ve alterada temporalmente, causando una reducción del control ejecutivo, y un aumento de la excitabilidad a nivel sensorial multimodal. Este modelo teórico comparte muchas similitudes con el modelo REBUS (Carhart-Harris & Friston, 2019).

Por último, y para el caso de la psilocibina, Kometer et al. (2015) reportan una reducción de la potencia en las frecuencias alfa y theta en la corteza cingulada posterior, la cual tiene un rol importante en la “red de modo por defecto”. Esto coincide con estudios previos que utilizaron resonancia magnética funcional (Carhart-Harris et al., 2012) y magnetoencefalografía (Carhart-Harris et al., 2016), los cuales muestran que los psicodélicos clásicos generan una disminución de la actividad en la red de modo por defecto. Estos resultados, así como los de conectividad funcional, están en consonancia con el modelo REBUS (Carhart-Harris & Friston, 2019), el cual toma esos cambios en la actividad cerebral para explicar la experiencia subjetiva, principalmente el fenómeno conocido como disolución del ego (Carhart-Harris et al., 2014).

Tanto los estudios con psicodélicos como su posible implementación en el tratamiento de distintas patologías mentales, traen una serie de desafíos éticos. El consentimiento informado es un aspecto central, que en los estudios con psicodélicos debe incluir información detallada y comprensible acerca de los potenciales efectos a mediano y largo plazo. Esto incluye tanto las experiencias subjetivas intensas durante el efecto agudo del psicodélico, como posibles efectos adversos y beneficios terapéuticos a mediano y largo plazo (Pilecki et al., 2023; Smith & Applebaum, 2022). Además, los psicodélicos han sido descritos como sustancias que generan cierta sugestionabilidad (Carhart-Harris et al., 2015), lo cual implica tomar ciertos recaudos para no comprometer la autonomía de los participantes. Por lo tanto, es importante que exista el consentimiento informado, de la mano con una confección del mismo de forma tal que garantice los derechos de los pacientes (para una discusión detallada, ver: Azevedo et al., 2023).

En el contexto latinoamericano, un futuro uso de terapias asistidas con psicodélicos basado en evidencias ofrecería intervenciones puntuales y breves para personas que sufren un trastorno mental grave y que no responden a los tratamientos convencionales. Esto podría reducir a largo plazo los costos individuales y colectivos en el sistema de salud. Dentro de las sustancias mencionadas en esta revisión, la ketamina tiene una indicación no aprobada (*off-label*) para su uso en trastorno depresivo resistente, y se ha ensayado con resultados favorables de eficacia y seguridad en algunos trastornos por consumo (Lozano y Lema, 2023). Para el caso de la ayahuasca, se ha visto que tiene una relativa seguridad (dos Santos, 2013), y podría tener cierta eficacia en trastornos como del estado de ánimo y del uso de sustancias (Gonçalves et al. 2023). Por último, para el caso de la psilocibina, distintos estudios sugieren su seguridad y eficacia para trastornos mentales asociados a enfermedades terminales, el trastorno por consumo de alcohol y el trastorno depresivo, particularmente en su forma refractaria (Lozano et al. 2023). Todas estas líneas de investigación pueden derivar en nuevas estrategias, de potencial utilidad e implementación dentro del contexto regional.

CONCLUSIONES

En esta revisión sistemática, se vio de qué formas se altera la actividad eléctrica cerebral luego de administrado un psicodélico. Se reportaron disminuciones en la potencia espectral de casi todas las bandas de frecuencia estudiadas, y hubo un aumento en la banda de frecuencia gamma. Las medidas de conectividad funcional coinciden en que existe una modificación de la actividad a nivel de las redes neuronales encargadas de las funciones superiores. Estos resultados coinciden con los modelos explicativos más actuales. En definitiva, nuestra revisión sistemática ofrece una nueva perspectiva general sobre el efecto de psicodélicos clásicos y no clásicos sobre la actividad electrofisiológica. Dada la amplia disponibilidad del EEG como instrumento de investigación y de examen clínico por sobre otras técnicas en el contexto regional, nuestra revisión aporta una orientación para su implementación práctica. Esto puede resultar de gran utilidad a futuro, si tomamos en cuenta el potencial clínico de las sustancias mencionadas para el tratamiento de los trastornos mentales.

REFERENCIAS

- Alonso, J. F., Romero, S., Mañanas, M. À., & Riba, J. (2015). Serotonergic Psychedelics Temporarily Modify Information Transfer in Humans. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 18(8), pyv039. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyv039>
- Azevedo, N., Oliveira Da Silva, M., & Madeira, L. (2023). Ethics of Psychedelic Use in Psychiatry and Beyond—Drawing upon Legal, Social and Clinical Challenges. *Philosophies*, 8(5), 76. <https://doi.org/10.3390/philosophies8050076>
- Ballard, E. D., & Zarate, C. A. (2020). The role of dissociation in ketamine's antidepressant effects. *Nature Communications*, 11(1). <https://doi.org/10.1038/s41467-020-20190-4>
- Buzsáki, G., Logothetis, N., & Singer, W. (2013). Scaling Brain Size, Keeping Timing: Evolutionary Preservation of Brain Rhythms. *Neuron*, 80(3), 751–764. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.10.002>
- Calvey, T., & Howells, F. M. (2018). An introduction to psychedelic neuroscience. *Progress in Brain Research*, 242, 1–23. <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2018.09.013>
- Cao, Z., Lin, C.-T., Ding, W., Chen, M.-H., Li, C.-T., & Su, T.-P. (2018). Identifying Ketamine Responses in Treatment-Resistant Depression Using a Wearable Forehead EEG. *IEEE Transactions on Biomedical Engineering*, 66(6), 1668–1679. <https://doi.org/10.1109/TBME.2018.2877651>
- Carhart-Harris, R., Erritzoe, D., Williams, T., Stone, J. M., Reed, L. J., Colasanti, A., Tyacke, R. J., Leech, R., Malizia, A. L., Murphy, K., Hobden, P., Evans, J., Feilding, A., Wise, R. G., & Nutt, D. J. (2012). Neural correlates of the psychedelic state as determined by fMRI studies with psilocybin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(6). <https://doi.org/10.1073/pnas.1119598109>
- Carhart-Harris, R., & Friston, K. J. (2019). REBUS and the Anarchic Brain: Toward a Unified Model of the Brain Action of Psychedelics. *Pharmacological Reviews*, 71(3), 316–344. <https://doi.org/10.1124/pr.118.017160>
- Carhart-Harris, R. L., Kaelen, M., Whalley, M. G., Bolstridge, M., Feilding, A., & Nutt, D. J. (2015). LSD enhances suggestibility in healthy volunteers. *Psychopharmacology*, 232(4), 785–794. <https://doi.org/10.1007/s00213-014-3714-z>
- Carhart-Harris, R. L., Muthukumaraswamy, S., Roseman, L., Kaelen, M., Droog, W., Murphy, K., Tagliazucchi, E., Schenber, E. E., Nest, T., Orban, C., Leech, R., Williams, L. T., Williams, T. M., Bolstridge, M., Sessa, B., McGonigle, J., Sereno, M. I., Nichols, D., Hellyer, P. J., ... Nutt, D. J. (2016). Neural correlates of the LSD experience revealed by multimodal neuroimaging. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 113(17), 4853–4858. <https://doi.org/10.1073/pnas.1518377113>
- Carhart-Harris, R., Leech, R., Hellyer, P., Shanahan, M., Feilding, A., Tagliazucchi, E., Chialvo, D., & Nutt, D. (2014). The entropic brain: A theory of conscious states informed by neuroimaging research with psychedelic drugs. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnhum.2014.00020>
- Castro-Zaballa, S., Cavelli, M. L., Gonzalez, J., Nardi, A. E., Machado, S., Scorza, C., & Torterolo, P. (2019). EEG 40 Hz Coherence Decreases in REM Sleep and Ketamine Model of Psychosis. *Frontiers in Psychiatry*, 9, 766. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00766>
- Curic, S., Andreou, C., Nolte, G., Steinmann, S., Thiebes, S., Polomac, N., Haaf, M., Rauh, J., Leicht, G., & Mulert, C. (2021). Ketamine Alters Functional Gamma and Theta Resting-State Connectivity in Healthy Humans: Implications for Schizophrenia Treatment Targeting the Glutamate System. *Frontiers in Psychiatry*, 12, 671007. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.671007>
- de la Salle, S., Phillips, J. L., Blier, P., & Knott, V. (2022). Electrophysiological correlates and predictors of the antidepressant response to repeated ketamine infusions in treatment-resistant depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 115, 110507. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2021.110507>
- dos Santos R. G. (2013). Safety and side effects of ayahuasca in humans—an overview focusing on developmental toxicology. *Journal of psychoactive drugs*, 45(1), 68–78. <https://doi.org/10.1080/02791072.2013.763564>
- dos Santos, R. G., Bouso, J. C., & Hallak, J. E. C. (2017). Ayahuasca, dimethyltryptamine, and psychosis: A systematic review of human studies. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 7(4), 141–157. <https://doi.org/10.1177/2045125316689030>
- Gonçalves, J., Luís, Â., Gallardo, E., & Duarte, A. P. (2023). A Systematic Review on the Therapeutic Effects of Ayahuasca. *Plants (Basel, Switzerland)*, 12(13), 2573. <https://doi.org/10.3390/plants12132573>

- Kometer, M., Pokorny, T., Seifritz, E., & Vollenweider, F. X. (2015). Psilocybin-induced spiritual experiences and insightfulness are associated with synchronization of neuronal oscillations. *Psychopharmacology*, 232(19), 3663–3676. <https://doi.org/10.1007/s00213-015-4026-7>
- Kwan, A. C., Olson, D. E., Preller, K. H., & Roth, B. L. (2022). The neural basis of psychedelic action. *Nature Neuroscience*, 1–13. <https://doi.org/10.1038/s41593-022-01177-4>
- Ledwos, N., Rodas, J. D., Husain, M. I., Feusner, J. D., & Castle, D. J. (2023). Therapeutic uses of psychedelics for eating disorders and body dysmorphic disorder. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 37(1), 3–13. <https://doi.org/10.1177/02698811221140009>
- Liberati, A., Moher, Tetzlaff, J., Altman, D. G., & PRISMA Group. (2009). Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *PLoS Medicine*, 6(7), e1000097. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>
- Lijffijt, M., Murphy, N., Iqbal, S., Green, C. E., Iqbal, T., Chang, L. C., Haile, C. N., Hirsch, L. C., Ramakrishnan, N., Fall, D. A., Swann, A. C., Al Jurdi, R. K., & Mathew, S. J. (2022). Identification of an optimal dose of intravenous ketamine for late-life treatment-resistant depression: A Bayesian adaptive randomization trial. *Neuropsychopharmacology*, 47(5), 1088–1095. <https://doi.org/10.1038/s41386-021-01242-9>
- Lozano, F., Apud, I., Carrera, I., Vázquez, M., Scuro, J., Ramos, L., Penengo, M., & Toledo, M. (2023) Psicoterapia asistida con psilocibina: la Esperanza de la integralidad. *Psicofarmacología*, 22, 4-11
- Lozano, F. & Lema, S. (2023) Revisión sistemática seguridad y eficacia de la psicoterapia asistida con Ketamina. *Revista Latinoamericana de Psiquiatría*, 22(3), 17-29.
- McKenna, D., & Riba, J. (2018). New World Tryptamine Hallucinogens and the Neuroscience of Ayahuasca. En A. L. Halberstadt, F. X. Vollenweider, & D. E. Nichols (Eds.), *Behavioral Neurobiology of Psychedelic Drugs* (pp. 283–311). Springer. https://doi.org/10.1007/7854_2016_472
- McMillan, R., Sumner, R., Forsyth, A., Campbell, D., Malpas, G., Maxwell, E., Deng, C., Hay, J., Ponton, R., Sundram, F., & Muthukumaraswamy, S. (2020). Simultaneous EEG/fMRI recorded during ketamine infusion in patients with major depressive disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 99, 109838. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2019.109838>
- Moreno, F. A., Wiegand, C. B., Taitano, E. K., & Delgado, P. L. (2006). Safety, Tolerability, and Efficacy of Psilocybin in 9 Patients with Obsessive-Compulsive Disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 67(11), 18864.
- Muttoni, S., Ardissino, M., & John, C. (2019). Classical psychedelics for the treatment of depression and anxiety: A systematic review. *Journal of Affective Disorders*, 258, 11–24. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.07.076>
- Oga, K., Kojima, T., Matsuura, M., Nagashima, M., Kato, J., Saeki, S., & Ogawa, S. (2002). Effects of low-dose ketamine on neuropathic pain: An electroencephalogram-electrooculogram/behavioral study. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 56(4), 355–363. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1819.2002.01023.x>
- Pilecki, B., Luoma, J. B., Bathje, G. J., Rhea, J., & Narloch, V. F. (2021). Ethical and legal issues in psychedelic harm reduction and integration therapy. *Harm reduction journal*, 18(1), 40. <https://doi.org/10.1186/s12954-021-00489-1>
- Romeo, B., Hermand, M., Pétilion, A., Karila, L., & Benyamina, A. (2021). Clinical and biological predictors of psychedelic response in the treatment of psychiatric and addictive disorders: A systematic review. *Journal of Psychiatric Research*, 137, 273–282. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.03.002>
- Schimmel, N., Breeksema, J. J., Smith-Apeldoorn, S. Y., Veraart, J., van den Brink, W., & Schoevers, R. A. (2022). Psychedelics for the treatment of depression, anxiety, and existential distress in patients with a terminal illness: A systematic review. *Psychopharmacology*, 239(1), 15–33. <https://doi.org/10.1007/s00213-021-06027-y>
- Shadli, S. M., Kawe, T., Martin, D., McNaughton, N., Neehoff, S., & Glue, P. (2018). Ketamine Effects on EEG during Therapy of Treatment-Resistant Generalized Anxiety and Social Anxiety. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 21(8), 717–724. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyy032>
- Smith, W. R., & Appelbaum, P. S. (2022). Novel ethical and policy issues in psychiatric uses of psychedelic substances. *Neuropharmacology*, 216, 109165. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2022.109165>
- Tagliazucchi, E. (2021). Human Neuroimaging Studies of Serotonergic Psychedelics. En *Handbook of Medical Hallucinogens* (pp. 121–133). Guilford Publications.
- Vollenweider, F. X., & Geyer, M. A. (2001). A systems model of altered consciousness: Integrating natural and drug-induced psychoses. *Brain Research Bulletin*, 56(5), 495–507. [https://doi.org/10.1016/S0361-9230\(01\)00646-3](https://doi.org/10.1016/S0361-9230(01)00646-3)
- Vollenweider, F. X., & Kometer, M. (2010). The neurobiology of psychedelic drugs: Implications for the treatment of mood disorders. *Nature Reviews Neuroscience*, 11(9). <https://doi.org/10.1038/nrn2884>