

CONSIDERACIONES SOBRE EL ESTADO ACTUAL DE LA TERAPIA PSICODÉLICA: LIMITACIONES, SESGOS Y PROPUESTAS METODOLÓGICAS

Ona, G. (2018). Consideraciones sobre el estado actual de la terapia psicodélica: limitaciones, sesgos y propuestas metodológicas. *Revista Cultura y Droga*, 23 (26), 37-47.
DOI: 10.17151/culdr.2018.23.26.3.

GENÍS ONA*

Recibido: 21 de febrero de 2018
Aprobado: 16 de abril de 2018

RESUMEN

Objetivo. Evaluar el estado de la investigación actual sobre el potencial terapéutico de las sustancias psicodélicas. **Metodología.** Se realiza una breve revisión temática y se desarrolla un análisis crítico de la situación. **Resultados.** Se identifican diversas limitaciones y sesgos tanto en estudios observacionales como en ensayos clínicos. **Conclusiones.** Actualmente se cometen errores remarcables en la investigación sobre terapia psicodélica que pueden llevar a confusiones sobre aspectos tan importantes como su eficacia y su seguridad en contextos terapéuticos.

Palabras clave: psicoterapia, psicodélicos, alucinógenos, ensayo clínico, investigación.

CONSIDERATIONS ON THE CURRENT STATE OF PSYCHEDELICS THERAPY: LIMITATIONS, BIAS AND METHODOLOGICAL PROPOSALS

ABSTRACT

Objective. To assess the situation of research of the therapeutic potential of psychedelic drugs. **Method.** A brief review was made, performing a critical analysis. **Results.** There were identified several limitations and bias, both in observational studies and clinical essays. **Conclusion.** Nowadays, many mistakes are committed in psychedelic therapy research. Those mistakes could produce some confusions about crucial aspects like the efficacy or safety of this treatment.

Key words: psychotherapy, psychedelics, hallucinogens, clinical trial, research.

* Magister en Farmacología Interdisciplinary Psychedelic Studies, Medical Anthropology Research Center (Universitat Rovira i Virgili, Tarragona, España). E-mail: genis.ona@e-campus.uab.cat

 orcid.org/0000-0003-2741-2876

Google Scholar: <https://goo.gl/xs1pDU>



INTRODUCCIÓN

Desde los comienzos del segundo milenio ha tenido lugar un renovado interés por el estudio del potencial terapéutico de las sustancias alucinógenas o psicodélicas (Sessa, 2012). El crecimiento exponencial del número de nuevos estudios (Ona, 2017), junto con los, a menudo, sorprendentes resultados reportados, han facilitado la emergencia de determinadas expectativas con respecto a la terapia psicodélica.

Pese a este optimismo, es necesario recordar que actualmente existen escasos ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo que pongan a prueba la eficacia de estas sustancias (Gasser et al., 2014; Griffiths et al., 2016; Grob et al., 2011; Mithoefer et al., 2011; Oehen et al., 2013; Palhano-Fontes et al., 2017; Ross et al., 2016). Más allá de estos estudios, los únicos en los que podemos observar, en condiciones experimentales aceptables, la eficacia de la terapia psicodélica; existe gran cantidad de información proveniente de reportes de caso, estudios observacionales o narraciones y relatos por parte de consumidores que comparten sus experiencias en revistas científicas o divulgativas, así como en redes sociales. Estos estudios menos robustos, así como los reportes subjetivos de consumidores, han colaborado en la inflación del posible potencial terapéutico de las sustancias psicodélicas. Sin embargo, estos estudios no cuentan con la validez metodológica necesaria para el contraste de hipótesis y caen a menudo en determinados sesgos y errores.

Testimonios y estudios observacionales

Los testimonios anecdóticos se presentan como psicológicamente plausibles y convincentes. No obstante, distan mucho de poder extrapolarse a otras personas. Cuando un paciente refiere una mejora tras la ingesta de una sustancia no se puede saber qué hubiera ocurrido si no la hubiese ingerido. Tampoco se pueden delimitar con exactitud los límites del efecto placebo o de la escucha atenta y el espacio cálido que también se dan en estos consumos terapéuticos. Es decir, en la modificación del estado psicológico del sujeto influyen un gran número de variables que interactúan con su propia complejidad y sus únicas e irrepetibles características biográficas, sociales, de personalidad, genéticas o fisiológicas. Por consiguiente, en contextos médicos y experimentales, las informaciones personales deben evaluarse con un cierto grado de escepticismo.

Por otro lado, los estudios observacionales en los que, por ejemplo, se reúne información proveniente de centros donde se realizan tratamientos con sustancias como la ayahuasca o la ibogaína, cuentan con importantes sesgos que han provocado grandes errores en la historia de la investigación médica y de los cuales tendríamos que haber aprendido alguna lección. Nos referimos a estudios como el de Grodstein et al. (2000), en el que se evaluó la eficacia de la terapia hormonal sustitutiva (THS) para la prevención de patología cardiovascular en mujeres postmenopáusicas. El estudio concluyó que el tratamiento hormonal disminuía los eventos cardíacos. No obstante, subsecuentes estudios demostraron que la THS incrementaba el riesgo de trombosis, enfermedad coronaria y embolismo pulmonar (Cushman et al., 2004; Viscoli et al., 2001), así como el riesgo de sufrir cáncer de mama (Anderson et al., 2004). ¿Cómo es posible que pasaran desapercibidos acontecimientos adversos tan graves en el primer estudio? Simplemente, porque se cometió un sesgo de selección: participaron únicamente enfermeras, es decir, mujeres de clase media-alta preocupadas por su salud y con un amplio abanico de recursos humanos y materiales que amortiguaron los acontecimientos adversos provocados por la THS.

Se está cometiendo el mismo error en estudios que recogen datos en centros donde se realizan retiros de ayahuasca u otras sustancias (ver Malcolm et al., 2018, para consultar un ejemplo paradigmático). En alguno de estos centros, una estancia de siete días tiene un coste de hasta 7.000 dólares. Podemos esperar que un elevado porcentaje de los pacientes de dichos centros pertenezcan a las clases altas de países occidentales, y sobreestimemos por tanto los beneficios e infraestimando los riesgos. Además, el simple hecho de viajar a miles de kilómetros, lejos del propio contexto sociocultural que probablemente colaboró en el desarrollo de la patología o trastorno por el cual se busca tratamiento, alojarse en medio de la selva, con horarios y comidas pautadas y equilibradas, rodeado de personas que dedican una escucha atenta durante varias horas al día tiene un efecto terapéutico per se, que se debería diferenciar del posible efecto de la sustancia psicodélica que se consuma adicionalmente. De hecho, podemos encontrar estudios que informan de los beneficios sobre la salud mental de algunas de estas variables de forma aislada, como la alimentación (Dawson et al., 2016; Jacka et al., 2017), los viajes (Pols & Kroon, 2007) o el contacto con la naturaleza (Bratman et al., 2012).

Ensayos clínicos

Los ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo también presentan algunas limitaciones. Para el presente artículo, hemos analizado todos los ensayos clínicos modernos en los que se evalúa la eficacia terapéutica de la dietilamida de ácido lisérgico (LSD), la psilocibina, la 3,4-metilendioximetanfetamina (MDMA) y la ayahuasca. En los siete ensayos encontrados se utilizan muestras muy reducidas de pacientes (min. 12 y máx. 56; $M=26$), reclutándolos en algunos casos con base en recomendaciones de sus propios terapeutas o médicos (Gasser et al., 2014; Mithoefer et al., 2011; Ross et al., 2016), y cometiendo por tanto un sesgo de selección. En uno de ellos se reclutaron pacientes de una única clínica estadounidense (Ross et al., 2016), mientras que en el estudio de Palhano-Fontes et al. (2017) se desconocen las fuentes de reclutamiento. Estos datos, junto con la aplicación de criterios de exclusión restrictivos (la media de pacientes iniciales en la fase de selección previa a la aleatorización es de 200; si recordamos que la media de aquellos que finalmente acceden a la fase experimental es de 26, vemos que cerca del 90% de pacientes son descartados), sugiere que las muestras en las que se ensaya la terapia psicodélica no son representativas del conjunto total de pacientes.

También hay diferencias respecto al consumo de drogas psicodélicas previamente a la inclusión en el ensayo. Solo en un estudio (Palhano-Fontes et al., 2017) ninguno de los pacientes tenía experiencia con este tipo de drogas. En el resto, el porcentaje de pacientes que no habían consumido nunca era bajo (alrededor de un 25%; Grob et al., 2011; Oehen et al., 2013), medio (alrededor del 50%; Griffiths et al., 2016; Ross et al., 2016) o alto (alrededor del 90%; Gasser et al., 2014). En el estudio de Mithoefer et al. (2011) no se aporta esta información. Es comprensible que muchos estudios utilicen pacientes con experiencia previa con drogas alucinógenas, ya que es un método eficaz para evitar reacciones adversas graves. No obstante, los ensayos clínicos deberían realizarse especialmente con aquellos pacientes no consumidores, pues la población que alguna vez en la vida ha consumido drogas alucinógenas es minoritaria (3,8% en España; OEDT, 2017) y, por supuesto, no representativa del conjunto total de pacientes con depresión o con trastorno por estrés postraumático (TEPT).

El simple hecho de participar en un ensayo clínico tiene ciertos beneficios terapéuticos, y más en este caso, donde las variables sobre las que se quiere influir (estado de ánimo)

son altamente susceptibles de modularse por el efecto placebo. Para el paciente resulta altamente satisfactorio pasar de una sanidad pública colapsada en la que la media de tiempo por consulta no supera los 6-8 minutos o de los servicios especializados en salud mental donde generalmente los pacientes no encuentran más que prescripciones farmacológicas, a un entorno hospitalario en el que son cuidadosamente atendidos por un equipo completo de profesionales, sometidos a múltiples pruebas médicas y con doctores disponibles las 24 horas del día vía telefónica. Conjuntamente con el famoso efecto Hawthorne¹, estas observaciones justifican sobradamente el hecho de que las respuestas favorables obtenidas en ensayos clínicos no suelen conseguirse posteriormente cuando se aplican a la población general. Además, como pequeño apunte, en estos estudios se deben realizar siempre análisis por intención de tratar. Mithoefer et al. (2011) utilizaron un análisis por protocolo, lo que puede llevar a subestimar efectos adversos y a dificultar, de nuevo, la validez externa de los resultados².

Los próximos pasos en la investigación del potencial terapéutico de la terapia psicodélica deberían ser, por un lado, la realización de ensayos pragmáticos³, pues estos presentan una validez interna adecuada a la vez que maximizan su validez externa, pudiendo ofrecer datos de eficiencia y no solo de eficacia; y, por otro lado, la realización de ensayos comparativos entre la terapia psicodélica y el mejor tratamiento disponible o *best-available-therapy*. Es necesario remarcar que los estudios comparativos, idealmente de superioridad, representan muchos de los estudios pivotaes que permiten la aprobación de medicamentos de nueva aparición. Esto se debe a que la observación de la eficacia en unas condiciones ideales y el uso de placebo como comparador puede repercutir en una sobreestimación de los efectos. De este modo y según la jerga reguladora, el término *eficacia* no es más que

¹ El efecto Hawthorne consiste en la mejora terapéutica debida simplemente a formar parte de una investigación. Se ha propuesto que, debido a que los participantes de los ensayos son conscientes de que están siendo observados, deducen ciertas expectativas de los investigadores/as, lo que hace que por motivos de conformidad y deseabilidad social modifiquen su comportamiento y expresen una mejoría en su condición.

² Estos análisis se refieren al modo en el que se procesan los datos de un ensayo clínico para la extracción de resultados. En el análisis por intención de tratar se analizan los participantes basándose en el grupo al que se han asignado inicialmente y no en el tratamiento recibido finalmente. Refleja mejor la situación real de la práctica clínica. En el análisis por protocolo, en cambio, se recogen datos relacionados únicamente con los participantes que han completado el plan de tratamiento y que han seguido exactamente las instrucciones del protocolo del ensayo. Por consiguiente, se trata de un análisis del efecto de un tratamiento en un entorno ‘ideal’.

³ Un ensayo clínico pragmático acostumbra a realizarse en la fase III del desarrollo de nuevos fármacos. Su intención es aportar datos de eficiencia, por lo que los pacientes incluidos en este tipo de ensayos no acostumbran a estar hospitalizados y controlados, sino que continúan con sus actividades diarias con la intención de evaluar el fármaco en estudio bajo las ‘condiciones del mundo real’.

una mayor probabilidad de mejorar respecto a la proporcionada por un placebo, pero en modo alguno debe interpretarse como garantía de respuesta favorable en todos los pacientes tratados (Laporte, 1993).

Es cierto que la terapia psicodélica presenta ciertas características, algunas ya mencionadas, que dificultan su encaje en los diseños metodológicos más comúnmente utilizados. No obstante, no representa ninguna excepción, pues podemos encontrar otros casos complejos, como la investigación sobre nuevos fármacos para la esquizofrenia. En este ejemplo, como en muchos otros, la solución pasa por adherirse a las guías de investigación clínica publicadas por las agencias reguladoras (EMA, 2012), que tienen por objetivo consensuar los diseños más recomendados para tales situaciones. Actualmente no existe ninguna guía de este tipo para la investigación con sustancias psicodélicas, en lo cual deberían invertirse esfuerzos tanto por parte de investigadores y metodólogos como por parte de las agencias reguladoras.

Factores explicativos del cambio en psicoterapia

Ante este escenario debemos adoptar una actitud prudente y huir de titulares o afirmaciones sensacionalistas que atribuyen a estas sustancias poderes asombrosos, tratándolas de panaceas o soluciones mágicas para cualquier malestar. En tal caso, los investigadores/as podemos caer en otro sesgo, esta vez el de confirmación, al poseer una opinión determinada que provoca la tendencia a hallar las pruebas que la confirman. Esto es más pronunciado en el campo de la terapia psicodélica, donde la mayoría de investigadores(as) de este campo han tenido o tienen experiencias personales con dichas sustancias. Muchos de estos investigadores e investigadoras expresan públicamente su *afición psicodélica* en actos abiertos o redes sociales y no resulta nada extraño su consumo en congresos especializados (Hofmann, 2018). En estas circunstancias se hace más necesaria que nunca la estricta adhesión a los diseños metodológicos más escrupulosos con la intención de evitar posibles sesgos, aunque debemos admitir que siempre existe un pequeño espacio en el que las expectativas o prejuicios de los investigadores/as modifican el curso del ensayo clínico. Concretamente, no podemos esperar en este caso que los enmascaramientos funcionen en tales ensayos, ya que es razonable pensar que los terapeutas especializados en terapia psicodélica, los cuales cuentan con muchos años de experiencia, saben distinguir perfectamente los efectos de una droga psicodélica de los de cualquier placebo activo y, por supuesto, de los del placebo común.

Estas creencias injustificadas pueden llevar a la conclusión errónea de que la sustancia administrada juega un papel esencial en el tratamiento, dejando a un lado el resto de los factores que sabemos son determinantes en el resultado de la terapia. En el presente artículo hemos utilizado el concepto *terapia psicodélica* por una cuestión práctica, pero no debemos olvidar, como así consta en los títulos de los ensayos clínicos, que este tratamiento consiste en una “*psicoterapia asistida con...*”, de manera que la administración de la sustancia juega en realidad un papel secundario. Muchos autores han intentado describir de manera exhaustiva los factores o aspectos más relevantes en un proceso psicoterapéutico. Por ejemplo, Jerome Frank identificó diversos aspectos comunes en todas las psicoterapias: establecimiento y mantención de una relación significativa entre paciente y terapeuta; provisión de confianza y esperanza para aliviar el sufrimiento; adquisición de nuevas informaciones; facilitación de la activación emocional; aumento de las sensaciones de dominio y autoeficacia; e incremento de las oportunidades para verificar los cambios y los logros en la vida diaria (Frank, 1982). La única de estas variables en la que quizá podría actuar de manera directa una sustancia psicodélica es en la facilitación de la activación emocional, debido al aumento de labilidad emocional asociada al consumo de la mayoría de drogas psicodélicas (Nichols, 2016). Además, Frank destaca el estado de abatimiento en el que llegan los pacientes a consulta. Generalmente se trata de personas que han arrastrado un malestar creciente durante mucho tiempo, que les causa dificultades personales, familiares o laborales. En este sentido, la esperanza de recibir ayuda tendría un efecto curativo directo (Frank, 1982). Se deduce que los participantes en ensayos clínicos, al ser conscientes de la posibilidad de participar en un estudio con un tratamiento *nuevo* en el que una o un terapeuta de prestigio va a responsabilizarse de sus sesiones y que, además, supongamos, en las mismas se dan cuenta de que no han sido aleatorizados en el grupo placebo, pueden experimentar una mejoría espontánea que estará contaminando en realidad los resultados observados, al atribuirse estos a la acción de la droga o, en el mejor de los casos, a la *psicoterapia asistida*.

Sobre el proceso psicoterapéutico, Orlinsky et al. (1994) elaboraron una revisión en la que se concluye que existe una fuerte relación entre la calidad de la alianza terapéutica y el resultado del tratamiento, remarcando la mayor importancia de la misma con respecto a la técnica u orientación que utilice la figura terapéutica. Del mismo modo, según Luborsky et al. (1979), las variables correspondientes al paciente son las mejores predictoras de resultado en psicoterapia, específicamente

en cuanto a cambio sintomático y cambio global. Entre estas variables cabe destacar el nivel educativo y socioeconómico del paciente, y es que cuanto más elevados sean estos, mayor será la permanencia en el tratamiento y más positivas serán las actitudes hacia la ayuda profesional (MacNair & Corazzini, 1994). Lambert también pone énfasis en la importancia de las variables del paciente en la resolución del proceso psicoterapéutico: éstas explicarían hasta el 55% del cambio total, mientras que los elementos propios de la terapia explicarían el 45% restante (1986).

CONCLUSIONES

En definitiva, en los ensayos clínicos en los que se evalúa el potencial terapéutico de las drogas psicodélicas, se está evaluando la eficacia de lo que se podría considerar una técnica adicional dentro del contexto psicoterapéutico. Como técnica o recurso añadido, resulta ser un factor minoritario en el conjunto de factores que determinan el cambio terapéutico, siendo el mayoritario las características del propio paciente.

Podríamos considerar esta sobreestimación de la importancia de la droga y sus efectos como un error fundamental, sin embargo, cometido sistemáticamente durante toda la historia de la medicina moderna. Desde la política publicitaria del sector de la farmacia del siglo XIX, que consiguió introducir en el imaginario colectivo la idea de que los medicamentos *hacen milagros*, hasta la psiquiatría contemporánea. Desde las promesas por parte de los fármacos antidepresivos, principalmente a partir de la comercialización de la fluoxetina, hasta las más variadas tecnologías basadas en ignorar la variable principal (el sujeto) mientras se actúa en un aspecto reducido y delimitado de su fisiología o su bioquímica cerebral. Estas intervenciones tienen su origen en el modelo biomédico, que ha construido, especialmente a lo largo de las últimas décadas, una determinada visión del ser humano, que confunde las relaciones causa-efecto y reduce su complejidad biográfica, personal, psicológica, social y cultural a una serie de parámetros físicos relativamente observables y cuantificables (para una revisión crítica de este modelo, (Ona, 2018).

En nuestra experiencia clínica hemos observado, cómo algunas personas han obtenido beneficios terapéuticos inmediatos derivados de la experiencia facilitada por LSD o ayahuasca, aunque estos son de carácter temporal y, tarde o temprano, esta mejora disminuye para regresar al estado basal. Hemos comprobado cómo el hecho de seguir un proceso psicoterapéutico sólido y bien establecido, anterior a

la administración de la sustancia, permite integrar con mucha mayor profundidad la experiencia desencadenada, y obtener así beneficios mucho más sostenidos en el tiempo. También hemos observado, no obstante, pacientes con depresión severa que no han mostrado ninguna mejora tras la administración de dosis altas de ayahuasca. No es inusual que estos pacientes continúen manifestando ideaciones suicidas inmediatamente tras la sesión o en los días posteriores. Estas observaciones no provienen de contextos experimentales, por lo que nuestra intención no es otorgarles ningún grado de confiabilidad, tan solo ilustrar el amplio abanico de situaciones que se pueden encontrar en el contexto de la terapia psicodélica y que, por supuesto, no todas ellas terminan publicadas y difundidas entre la comunidad científica.

Insistimos: la variable principal es el paciente y su idiosincrasia. No debemos caer en el error de atribuir a las drogas psicodélicas las mismas capacidades milagrosas que atribuyen las campañas publicitarias de la industria farmacéutica a sus productos. Debemos ser conscientes de la complejidad del ser humano y de sus malestares para considerar adecuadamente la idoneidad de este tratamiento. La disposición personal y una compleja red de múltiples factores de distinta naturaleza determinarán el curso y éxito de cualquier tratamiento, incluida la psicoterapia asistida con psicodélicos. En el mejor de los casos, en estos momentos sólo podemos afirmar que la terapia psicodélica parece ser eficaz y segura en personas con características similares a las que han participado en ensayos clínicos, es decir, no representativas del conjunto de pacientes que pretendemos tratar. Corremos el riesgo, por tanto, de encontrarnos con la situación de que la terapia psicodélica aplicada a una muestra más heterogénea y representativa no sea ni tan eficaz ni tan segura.

En el futuro y a medida que la terapia psicodélica consiga expandirse y recolectar más datos, se pondrá a prueba su eficacia y su eficiencia en ámbitos clínicos. Está bien descrito que es en la fase IV del desarrollo de los nuevos medicamentos, es decir, en farmacovigilancia, una vez están comercializados, cuando se pueden observar las reacciones adversas de tipo idiosincrásico. Asumimos que, en el caso de la terapia psicodélica, será entonces cuando se podrá evaluar adecuadamente su verdadera eficacia, pues ésta depende también de la idiosincrasia individual. Por el momento, debemos tener presentes las limitaciones expuestas, así como la clásica sentencia de Herófilo: “El más completo de los médicos es aquel que es capaz de distinguir lo posible de lo imposible.”

Referencias bibliográficas

- Anderson, G.L., Limacher, M., Assaf, A.R. et al. (2004). Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*, 291 (14), 1701-12.
- Bratman, G.N., Hamilton, J.P. and Daily, G.C. (2012). The impacts of nature experience on human cognitive function and mental health. *Ann NY AcadSci*, 1249, 118-136.
- Cushman, M., Kuller, L.H., Prentice, R. et al. (2004). Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. *JAMA*, 292 (13), 1573-80.
- Dawson, S.L., Dash, S.R., and Jacka, F.N. (2016). The importance of diet and gut health to the treatment and prevention of mental disorders. *Int Rev Neurobiol*, 131, 325-46.
- European Medicines Agency (EMA). (2012). *Guideline on clinical investigation of medicinal products, including depot preparations in the treatment of schizophrenia*. Recuperado de: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/10/WC500133437.pdf
- Frank, J. (1982). Therapeutic Components Shared by all Psychotherapies. En: J. Harvey y M. Parks (Eds.). *Psychotherapy Research and Behavior Change*. Washington: APA.
- Gasser, P., Holstein, D., Michel, Y., Doblin, R., Yazar-Klosinski, B., Passie, T. and Brenneisen, R. (2014). Safety and efficacy of lysergic acid diethylamide-assisted psychotherapy for anxiety associated with life-threatening diseases. *J NervMent Dis*, 202 (7), 513-20.
- Griffiths, R.R., Johnson, M.W., Carducci, M.A., Umbricht, A., Richards, W.A., Richards, B.D. et al. (2016). Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: a randomized double-blind trial. *J Psychopharmacol*, 30, 1181-1197.
- Grob, C.S., Danforth, A.L., Chopra, G.S., Hagerty, M., McKay, C.R., Halberstadt, A.L. and Greer, G.R. (2011). Pilot study of psilocybin treatment for anxiety in patients with advanced-stage cancer. *Arch Gen Psychiatry*, 68 (1), 71-8.
- Grodstein, F., Manson, J.E., Colditz, G.A., Willett, W.C., Speizer, F.E. and Stampfer, M.J. (2000). A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann InternMed*, 133 (12), 933-41.
- Hofmann, A. (2018). Epílogo. En J.C. Bouso (Ed.). *LSD. Cómo descubrí el ácido y qué pasó después en el mundo* (p. 286). Barcelona: Arpa Editores.
- Jacka, F.N., O'Neil, A., Opie, R., Itsiopoulos, C., Cotton, S., Mohebbi, M., and Berk, M. (2017). A randomised controlled trial of dietary improvement for adults with major depression (the 'SMILES' trial). *BMC Medicine*, 15 (1), 23.
- Lambert, M.J. (1986). Implications on psychotherapy outcome research for eclectic psychotherapy. In J.C. Norcross (Ed.). *Handbook of Eclectic Psychotherapy*. New York: Brunner-Mazel.
- Laporte, J.R. (1993). Extrapolación de los resultados de ensayos clínicos a la práctica clínica habitual. En: *Principios Básicos de Investigación Clínica*. Madrid, Ergon Eds., España.

- Luborsky, L., Mintz, J. and Chirstoph, P. (1979). Are psychotherapeutic changes predictable? *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 47 (3), 469-473.
- MacNair, R. and Corazzini, J. (1994). Client factors influencing group therapy dropout. *Psychotherapy*, 31 (2), 352-362.
- Malcolm, B.J., Polanco, M. and Barsuglia, J.P. (2018). Changes in withdrawal and craving scores in participants undergoing opioid detoxification utilizing ibogaine. *Journal of Psychoactive Drugs*. doi: 10.1080/02791072.2018.1447175.
- Mithoefer, M.C., Wagner, M.T., Mithoefer, A.T., Jerome, L., and Doblin, R. (2011). The safety and efficacy of {+/-}3,4-methylenedioxymethamphetamine-assisted psychotherapy in subjects with chronic, treatment-resistant posttraumatic stress disorder: the first randomized controlled pilot study. *J Psychopharmacol*, 25 (4), 439-52.
- Nichols, D.E. (2016). Psychedelics. *PharmacolRev*, 68 (2), 264-355.
- Observatorio Español de la Droga y las Toxicomanías. INFORME 2017. Situación y tendencias de los problemas de drogas en España. Plan Nacional Sobre Drogas.
- Oehen, P., Traber, R., Widmer, V. and Schnyder, U. (2013). A randomized, controlled pilot study of MDMA (\pm 3,4-Methylenedioxymethamphetamine)-assisted psychotherapy for treatment of resistant, chronic Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD). *J Psychopharmacol*, 27 (1), 40-52.
- Ona, G. (2017). *Las drogas psicodélicas en las fronteras del conocimiento humano*. Recuperado de <https://goo.gl/zn5MMv>.
- Ona, G. (2018). *Modelo biomédico en salud mental: un paradigma a superar*. Recuperado de <https://goo.gl/xi3XaJ>
- Orlinsky, D., Grawe, K. and Parks, K. (1994). Process and outcome in psychotherapy. En: L. Bergin y L. Garfield (Eds.). *Handbook of psychotherapy and behavior change* (pp. 270-376). Nueva York: John Wiley and Sons.
- Palhano-Fontes, F., Barreto, D., Onias, H., Andrade, K.C., Novaes, M. and de Araujo, B.D. (2017). A randomized placebo-controlled trial on the antidepressant effects of the psychedelic ayahuasca in treatment-resistant depression. *BioRxiv*. doi: <https://doi.org/10.1101/103531>
- Pols, J. and Kroon, H. (2007). The importance of holiday trips for people with chronic mental health problems. *PsychiatrServ*, 58 (2), 262-5.
- Ross, S., Bossis, A., Guss, J., Agin-Liebes, G., Malone, T., Cohen, B. et al. (2016). Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with life-threatening cancer: a randomized controlled trial. *J Psychopharmacol*, 30, 1165-1180.
- Sessa, B. (2012). Shaping the renaissance of psychedelic research. *The Lancet*, 380 (9838), 200-201.
- Viscoli, C.M., Brass, L.M., Kernan, W.N., Sarrel, P.M., Suissa, S. and Horwitz, R.I. (2001). A clinical trial of estrogen-replacement therapy after ischemic stroke. *New England Journal of Medicine*, 345 (17), 1243-9.