



FACULTAD DE PSICOLOGÍA Y CIENCIAS SOCIALES

# Revisión Bibliográfica sobre el Uso Terapéutico de la Psilocibina en el Tratamiento de la Depresión

**Estudiante:** Corrales, Sabrina Soledad

**Legajo:** 22465

**Director/es:** González Stivala, Ernesto

Trabajo Final de Integración para acceder al título de Licenciatura en Psicología.

## FORMULARIO DE AUTORIZACIÓN PARA LA PUBLICACIÓN DE OBRAS EN EL REPOSITORIO DIGITAL INSTITUCIONAL DE LA UFLO UNIVERSIDAD

**RIUFLO** - *Repositorio Institucional de la Universidad de Flores* - fue creado para gestionar y mantener una plataforma digital de acceso libre y abierto para la difusión de la creación intelectual de la Universidad de Flores.

El autor cede a la Universidad de forma gratuita pero no exclusiva, los derechos de reproducción, de distribución y de comunicación pública de su obra, a través del RIUFLO. Por lo tanto, la Universidad adopta para los ítems allí depositados la Licencia Creative Commons atribución - no comercial - compartir igual 4-0 internacional y siempre requerirá que se cite la fuente y se reconozca la autoría. De solicitar otras limitaciones, el autor podrá detallarlas en forma expresa o a través de la elección de otro modelo de Licencia.

### **Autorizo la publicación de la obra:**

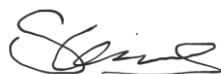
Desde la fecha 25/02/2025

Dentro de los 6 meses posteriores a su aceptación [ ]

Otro plazo mayor detallar/justificar:

Lugar y fecha: Buenos Aires, Febrero de 2025

Firma y aclaración del autor:



**Corrales, Sabrina Soledad**

## **Índice**

<b>1. Resumen</b>	<b>3</b>
<b>2. Introducción</b>	<b>4</b>
2.1 Delimitación del objeto de estudio	4
2.2 Justificación	4
2.3 Objetivos	6
2.4 Hipótesis y/o Supuestos básicos de Investigación	6
<b>3. Estado del arte</b>	<b>6</b>
<b>4. Marco teórico</b>	<b>25</b>
4.1 Historia del uso de los psicodélicos	25
4.1.1 Orígenes y auge temprano de la investigación con psicodélicos	27
4.1.2 Prohibición y resurgimiento de la investigación psicodélica	28
4.2 Psilocibina: Farmacología y mecanismos de acción	29
4.2.1 Set and setting en la experiencia psicodélica	35
4.3 Trastorno depresivo mayor y depresión resistente al tratamiento	43
4.4 Investigación moderna con psilocibina	47
4.5 Desafíos regulatorios en Argentina	50
<b>5. Método</b>	<b>52</b>
<b>6. Resultados</b>	<b>53</b>
<b>7. Síntesis y conclusiones</b>	<b>54</b>
<b>8. Aportes y contribuciones de la investigación</b>	<b>56</b>
<b>9. Limitaciones de la investigación</b>	<b>57</b>
<b>10. Líneas de investigación futuras</b>	<b>59</b>
<b>11. Referencias</b>	<b>60</b>

## **1. Resumen**

En el presente estudio se trabajó con un diseño teórico de revisión bibliográfica, sobre el uso terapéutico de la psilocibina en el tratamiento de la depresión. Dada la creciente necesidad de opciones terapéuticas más efectivas frente a los tratamientos tradicionales, esta revisión examinará la evidencia científica reciente sobre la eficacia y los mecanismos de acción de la psilocibina en pacientes que no responden a las terapias convencionales. Se analizaron artículos en español e inglés entre los años 2020 y 2024, centrados en ensayos clínicos, para proporcionar una visión integral de los avances en esta área. Los resultados de esta investigación podrán servir de base para futuras investigaciones y para la posible implementación de la psilocibina como tratamiento alternativo en contextos clínicos.

### **Palabras clave**

Psilocibina, depresión, depresión resistente, terapias alternativas, psicodélicos,  
*Psilocybin, depression, treatment resistant depression, alternative therapies, psychedelics.*

## **2. Introducción**

### **2.1 Delimitación del objeto de estudio**

Este trabajo realiza una revisión de estudios publicados sobre el uso terapéutico de la psilocibina en el tratamiento de la depresión.

Para el estudio de la variable principal, psilocibina, se realizó un trabajo teórico de revisión bibliográfica integradora, el cual estará enmarcado dentro del área de la Psicología Clínica, específicamente en la intersección entre psicofarmacología y psicoterapia asistida con psicodélicos; mientras que para el análisis de la variable depresión, se efectuará una revisión bibliográfica del área clínica de la psicología.

El objetivo general de esta investigación es evaluar críticamente la eficacia de la psilocibina como tratamiento alternativo para la depresión. A través de esta revisión, se busca responder a la siguiente pregunta de investigación: ¿Es la psilocibina una opción terapéutica eficaz para pacientes con depresión que no han respondido a tratamientos convencionales?

### **2.2 Justificación / Fundamentación**

El trastorno depresivo mayor (TDM) es una de las condiciones más costosas en el ámbito económico y social a nivel global, y se caracteriza por alteraciones significativas en el estado de ánimo, la motivación, la capacidad de disfrutar y los procesos cognitivos (Erritzoe y col., 2024).

Erritzoe y col. (2024) señala que el tratamiento inicial para el TDM suele incluir el uso de medicamentos, los cuales pueden combinarse o no con la psicoterapia. Los fármacos más frecuentemente empleados son los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (*ISRS*) y los inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (*IRSN*). Aunque los *ISRS* suelen

ser más tolerables que los medicamentos más antiguos, los efectos secundarios son habituales. Teniendo en cuenta que el 30% de los pacientes cumplen los criterios de depresión resistente al tratamiento (Gukasyan y col., 2022), se destaca la necesidad urgente de contar con nuevas alternativas terapéuticas que puedan dar respuesta a este padecimiento (Erritzoe y col., 2024).

La depresión resistente al tratamiento (DRT) se caracteriza por la incapacidad de obtener una respuesta clínica adecuada a al menos dos tratamientos antidepresivos, administrados con dosis y duración apropiadas. Esta condición incrementa considerablemente la carga de la enfermedad en pacientes con trastorno depresivo mayor, afectando gravemente la calidad de vida, la discapacidad y aumentando las tendencias suicidas (Lupo y col., 2023).

La terapia psicodélica emerge como un enfoque particularmente relevante en este contexto. Existe una creciente cantidad de pruebas que respaldan que los tratamientos controlados, la observación naturalista y los estudios poblacionales muestran mejoras significativas en los resultados de la salud mental tras el uso de psicodélicos. Al hablar de «psicodélicos», nos referimos a agonistas directos del receptor de serotonina 2A (*5-HT<sub>2A</sub>*), como la psilocibina/psilocina y sustancias similares. Si consideramos los criterios de calidad basados en ensayos clínicos aleatorios, se ha demostrado de manera consistente que estos tratamientos producen mejoras rápidas y duraderas en los síntomas de depresión, ansiedad y trastornos por adicción, generalmente tras una o dos sesiones con psicodélicos, acompañadas de apoyo psicológico (Carhart-Harris y col., 2023).

Carhart-Harris y col. (2024) argumenta que el mecanismo terapéutico principal de la terapia psicodélica radica en la flexibilización de creencias excesivamente rígidas o inadecuadamente precisas que sostienen los fenotipos patológicos. Esta relajación facilita el reaprendizaje de mecanismos que promueven una recalibración saludable del estado psicológico del individuo.

### **2.3 Objetivos**

## **Objetivo general**

- Analizar la literatura científica publicada entre los años 2020 y 2024 sobre el uso terapéutico de la psilocibina en el tratamiento de la depresión, con el propósito de evaluar su eficacia terapéutica.

## **Objetivo específicos**

- Analizar los mecanismos de acción de la psilocibina sobre la sintomatología depresiva.
- Evaluar la seguridad y los efectos secundarios de la psilocibina en pacientes con depresión.
- Explorar el papel del apoyo psicológico en la terapia asistida con psilocibina.

## **2.4 Hipótesis y/o Supuestos básicos de Investigación**

La psilocibina, administrada en un contexto terapéutico adecuado y con el apoyo de profesionales, es una herramienta eficaz y segura para tratar la depresión, generando no solo una reducción significativa de los síntomas depresivos, sino también cambios positivos en la neuroplasticidad y en la integración emocional del paciente.

## **3. Estado del arte**

En relación a los estudios explorados en la presente revisión, se analizaron un total de 17 artículos científicos, publicados entre los años 2020 y 2024, a través de los cuales se investigó acerca de la eficacia de la psilocibina como terapia asistida para el trastorno depresivo.

Aunque esta revisión se enfoca principalmente en artículos publicados en los últimos

cinco años, es fundamental reconocer los trabajos pioneros que sentaron las bases de la investigación moderna sobre la psilocibina. Estos artículos no solo marcaron el inicio de las principales líneas de investigación actuales, sino que también proporcionaron los fundamentos teóricos y metodológicos que han guiado el desarrollo de estudios recientes. Por esta razón, se incluirán 6 trabajos clave que, aunque publicados en períodos anteriores, son considerados esenciales para comprender la evolución y el estado actual del conocimiento sobre la psilocibina en contextos terapéuticos.

**Tabla 1**

Características de los estudios sobre Psilocibina

Referencias	Título	Tipo de estudio y sus instrumentos principales	Participantes	Aspectos cognitivos evaluados	Resultados
Griffiths y col. (2016)	<i>Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial.</i>	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, diseño cruzado. Escalas GRID-HAMD-17, HAM-A, BDI	51 pacientes con cáncer terminal con ansiedad y depresión	Síntomas de depresión y ansiedad, respuesta y remisión durante 6 meses	La dosis alta de psilocibina produjo reducciones significativas en los síntomas de depresión y ansiedad, con efectos sostenidos hasta 6 meses
Harris y col. (2016)	<i>Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression:</i>	Ensayo abierto, QIDS, HAM-D, BDI	12 pacientes con depresión mayor resistente	Flexibilidad cognitiva, síntomas depresivos, remisión hasta 3 meses	El 67% mostró respuesta positiva a la semana, y el 42% mantuvo la remisión a los 3 meses.

	<i>an open-label feasibility study</i>				Psilocibina bien tolerada con apoyo terapéutico.
Ross y col. (2016)	<i>Psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with cancer: A double-blind, placebo-controlled study</i>	Estudio clínico cruzado, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. <i>Beck Depression Inventory (BDI)</i> , <i>Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)</i> , cuestionarios sobre calidad de vida, espiritualidad y bienestar existencial.	29 pacientes con cáncer avanzado y síntomas de ansiedad y depresión.	Ansiedad, depresión, calidad de vida, espiritualidad, bienestar existencial, actitudes hacia la muerte.	La psilocibina mostró efectos rápidos y sostenidos en la reducción de la ansiedad y depresión. El 60-80% de los participantes presentaron una reducción clínica significativa de síntomas hasta 6.5 meses después del tratamiento. Se reportaron mejoras en bienestar espiritual y calidad de vida.
Harris y col. (2017)	<i>Psilocybin for treatment resistant depression: fMRI measured brain mechanisms</i>	Ensayo abierto, <i>fMRI</i> , flujo sanguíneo cerebral ( <i>FSC</i> ), <i>RSFC</i>	19 pacientes con depresión resistente (datos <i>fMRI</i> de 16 pacientes)	Flujo sanguíneo cerebral, conectividad funcional, respuesta depresiva	Reducción del <i>FSC</i> en la amígdala y la corteza temporal, con una correlación directa con la mejora en los síntomas depresivos. Aumento en la <i>RSFC</i> en la red neuronal por defecto.
Harris y col. (2018)	<i>Psilocybin with psychological support for treatment-</i>	Ensayo abierto; Escala <i>QIDS-SR16</i>	20 pacientes con depresión resistente	Síntomas depresivos, respuesta y remisión a 6 meses	Mejora rápida en los síntomas. 9 pacientes respondieron al

	<i>resistant depression: six-month follow-up</i>				tratamiento y 4 alcanzaron la remisión a la semana 5. Efectos hasta los 6 meses.
Erritzoe y col. (2018)	<i>Impact of psilocybin therapy on personality traits in treatment-resistant depression patients</i>	Estudio clínico abierto. Inventario de Personalidad NEO Revisado (NEO-PI-R) para rasgos de personalidad y el Inventario Rápido de Síntomas Depresivos (QIDS-SR16) para síntomas depresivos	20 pacientes con depresión resistente al tratamiento unipolar, moderada a severa.	Rasgos de personalidad (neuroticismo, extraversión, apertura a la experiencia, responsabilidad, amabilidad)	Disminución significativa en neuroticismo. Incrementos en extraversión y apertura a la experiencia. Cambios en responsabilidad y nivel de tendencia a la amabilidad sin cambios. La perspicacia durante la sesión de psilocibina predijo reducciones en neuroticismo y aumentos en extraversión.
Mason y col. (2020)	<i>Neurochemical alterations induced by psilocybin in key brain regions of healthy volunteers</i>	Estudio clínico doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo. Espectroscopía de resonancia magnética protónica (MRS).	30 participantes sanos con experiencia previa en psicodélicos (15 psilocibina, 15 placebo)	Niveles de glutamato en la corteza prefrontal medial (mPFC) y el hipocampo; conectividad funcional cerebral	La psilocibina aumentó los niveles de glutamato en la mPFC y disminuyó en el hipocampo. Cambios en la conectividad cerebral, con disminución dentro de la DMN y aumento entre redes. Sugiere mediación terapéutica vía neuroplasticidad

Harris y col. (2021)	<i>Trial of Psilocybin versus Escitalopram for Depression</i>	Ensayo clínico fase 2, aleatorio, doble ciego, <i>QIDS-SR-16</i>	Pacientes con TDM moderado a severo	Síntomas depresivos y respuesta al tratamiento	Reducción de síntomas de depresión similares entre psilocibina y escitalopram, psilocibina mostró mejores resultados en medidas secundarias.
Davis y col. (2021)	<i>Effects of Psilocybin-Assisted Therapy on Major Depressive Disorder A Randomized Clinical Trial</i>	Ensayo clínico aleatorio, Escala <i>GRID-HAMD</i> , <i>QIDS-SR</i>	24 adultos con TDM	Gravedad de la depresión, respuesta y remisión del tratamiento	Mejora significativa en síntomas depresivos a las semanas 1 y 4, más del 50% de los participantes lograron la remisión
Gukasyan y col. (2022)	<i>Efficacy and safety of psilocybin-assisted treatment for major depressive disorder: Prospective 12-month follow-up</i>	Estudio controlado aleatorio, <i>GRID-HAMD</i>	27 participantes con TDM moderado a severo	Síntomas depresivos, respuesta y remisión del tratamiento	Disminuciones significativas en la escala <i>GRID-HAM</i> , respuesta al tratamiento en el 75% y remisión en el 58%
Goodwin y col. (2022)	<i>Single Dose Psilocybin for a Treatment Resistant Episode of Major Depression</i>	Ensayo doble ciego, fase 2. Escala de Clasificación de la Depresión de Montgomery-Åsberg ( <i>MADRS</i> )	233 adultos con depresión resistente en 10 países, países de Europa y América del Norte	Síntomas depresivos, respuesta al tratamiento, remisión en la semana 3 y respuesta sostenida a 12 semanas.	El grupo de 25 mg mostró mayor reducción de síntomas depresivos, efectos adversos comunes.
Von Rotz, R y col. (2022)	<i>Single dose psilocybin assisted</i>	Ensayo clínico controlado,	52 participantes diagnosticado	Severidad de los síntomas depresivos	Reducción significativa de 13 puntos en la

	<i>therapy in major depressive disorder: A placebo controlled, double-blind, randomised clinical trial</i>	aleatorizado y doble ciego. MADRS y BDI	s con trastorno depresivo mayor		severidad de los síntomas en los pacientes que recibieron psilocibina en comparación con el grupo placebo
Barba y col. (2022)	<i>Effects of psilocybin versus escitalopram on rumination and thought suppression in depression</i>	Análisis exploratorio, análisis de varianza mixta.	Pacientes con TDM de Harris et al. (2021)	Rumia y supresión del pensamiento.	La psilocibina redujo significativamente la rumia y la supresión del pensamiento, experiencias de disolución del ego vinculadas a la introspección
Vohryzek y col. (2024)	<i>Brain dynamics predictive of response to psilocybin for treatment-resistant depression</i>	Análisis de resonancia magnética funcional (fMRI); QIDS	15 pacientes con depresión resistente	Reducción de síntomas depresivos y clasificación con receptores 5-HT <sub>2a</sub> y 5-HT <sub>1a</sub>	Se identifican regiones cerebrales implicadas en la transición de un estado depresivo a uno saludable, reducción del 50% en síntomas depresivos
Siegel y col. (2024)	<i>Psilocybin desynchronize the human brain</i>	Estudio aleatorio cruzado, resonancia magnética funcional	Jóvenes adultos sanos (18-45 años)	Conectividad funcional entre la corteza y el subcórtez, segregación de redes funcionales	Psilocibina redujo la segregación de redes neuronales, desincronización cerebral en varios niveles y efectos en la DMN
Aaronson y	<i>Single-Dose</i>	Ensayo	19 pacientes	Síntomas	Remisión de

col. (2024)	<i>Synthetic Psilocybin With Psychotherapy for Treatment-Resistant Bipolar Type II Major Depressive Episodes A Nonrandomized Open-Label Trial</i>	abierto no aleatorio, MADRS, QIDS-SR, Q-LES-Q-SF, CSSRS, YMRS	con trastorno bipolar II, cursando un episodio de depresión (18-65 años)	depresivos, remisión, seguridad	síntomas en la mayoría de los participantes sin aumento de síntomas de manía o suicidio y mayor satisfacción y disfrute en su calidad de vida.
Erritzoe y col. (2024)	<i>Effects of Discontinuation of Serotonergic Antidepressants Prior to Psilocybin Therapy Compared to Escitalopram in Patients with Major Depression</i>	Estudio aleatorio, doble ciego. Inventario Rápido de Depresión (QIDS-SR16), Inventario de Depresión de Beck (BDI), Escala de Depresión de Hamilton (HAM-D).	59 pacientes con depresión mayor moderada a severa, de 18 a 85 años	Síntomas depresivos, efectos de discontinuación de ISRS/SNRI	En pacientes no medicados, la psilocibina redujo de forma significativa los síntomas depresivos y mejoró el bienestar más que el escitalopram. Sin embargo, en pacientes que discontinuaron, ambos tratamientos tuvieron efectos similares.

El estudio más relevante dentro del campo de la psilocibina fue realizado por Ronald R. Griffiths y col. (2016). La investigación se llevó a cabo en la Johns Hopkins University School of Medicine, en los departamentos de Psiquiatría y Ciencias del Comportamiento y de Neurociencia, en Estados Unidos. En este ensayo aleatorizado, doble ciego, con un diseño cruzado, se evaluaron los efectos de dosis bajas y altas de psilocibina en 51 pacientes con cáncer terminal que sufrían de ansiedad y depresión. Los participantes recibieron una dosis baja (1 o 3 mg/70 kg) y una dosis alta (22 o 30 mg/70 kg) de psilocibina, con cinco semanas entre las sesiones. Se realizaron evaluaciones durante y después de cada sesión, incluyendo un seguimiento a los seis meses. El objetivo fue investigar si la psilocibina podría producir reducciones sostenidas en los síntomas de depresión y ansiedad en pacientes con cáncer terminal, quienes suelen experimentar altos niveles de angustia psicológica. Se utilizaron escalas de auto-reporte y evaluaciones clínicas, como la *GRID-HAMD-17* (para la depresión), *HAM-A* (para la ansiedad), *Beck Depression Inventory* y *State-Trait Anxiety Inventory*. El estudio concluyó que la dosis alta de psilocibina produjo reducciones significativas en los síntomas de ansiedad y depresión en comparación con la dosis baja. Alrededor del 80 % de los pacientes continuaron mostrando mejoras clínicamente significativas en el seguimiento de 6 meses. Los pacientes experimentaron mejoras en la calidad de vida, el sentido de la vida y el optimismo, junto con una disminución de la ansiedad ante la muerte. Además, la intensidad de las experiencias de tipo místico durante las sesiones influyó en los resultados terapéuticos.

Siguiendo la misma línea, en otro estudio de viabilidad abierto realizado por Carhart-Harris y col. (2016), se informó que el agonista del receptor *5-HT<sub>2A</sub>* en animales conduce a una mayor flexibilidad cognitiva, aprendizaje asociativo, plasticidad neuronal cortical y respuestas antidepresivas. Además, en seres humanos se han observado mejoras sostenidas en el bienestar y el optimismo después de experiencias psicodélicas. Los hallazgos

de estudios de neuroimagen en humanos muestran cambios en la actividad cerebral que sugieren un potencial antidepressivo. En este estudio, se administraron dos dosis orales de psilocibina (10 mg y 25 mg, con una semana de diferencia) a 12 pacientes que padecían TDM, moderado a severo, resistente al tratamiento. Los pacientes recibieron apoyo psicológico antes, durante y después de cada sesión. La principal medida para evaluar la viabilidad fue la intensidad de los efectos de la psilocibina reportada por los propios pacientes. Los síntomas depresivos fueron evaluados desde una semana hasta tres meses después del tratamiento, utilizando el Inventario Rápido de Síntomas Depresivos (*QIDS*) (Carhart-Harris et al., 2016).

El estudio reveló que una semana después del tratamiento, el 67% de los pacientes mostró una respuesta positiva, según las escalas de Hamilton para la depresión (*HAM-D*) y el Inventario de Depresión de Beck (*BDI*), siete de ellos cumplieron con los criterios de remisión. Tres meses después, los 7 pacientes mantuvieron la respuesta, y el 42% , 5 pacientes, continuaron en remisión (Carhart-Harris y col., 2016).

Los resultados mostraron que la psilocibina puede administrarse de forma segura cuando se implementan las medidas de protección adecuadas, como una selección cuidadosa de los pacientes y apoyo terapéutico durante todo el proceso. Aunque el tamaño del estudio no permitió sacar conclusiones concluyentes sobre la eficacia terapéutica, los datos indican que se justifica continuar con la investigación (Carhart-Harris y col., 2016).

Otro estudio realizado por Ross y col. (2016), llevado a cabo en la Facultad de Medicina de la Universidad de Nueva York, evaluó el uso de psilocibina para tratar la ansiedad y la depresión en 29 pacientes con cáncer avanzado. Su objetivo fue determinar si una dosis moderada de psilocibina (0.3 mg/kg), combinada con psicoterapia, podría reducir

rápida y sostenidamente estos síntomas. Se utilizó un diseño cruzado, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (niacina). Cada participante recibió dos sesiones de tratamiento, una con psilocibina y otra con niacina, separadas por 7 semanas. Se midieron variables de ansiedad, depresión, calidad de vida, espiritualidad y bienestar existencial mediante los cuestionarios *Beck Depression Inventory (BDI)* y el *Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)*. La psilocibina mostró efectos ansiolíticos y antidepresivos rápidos y sostenidos. El 60-80% de los participantes presentaron una reducción clínica significativa de los síntomas hasta 6.5 meses después del tratamiento. También se observaron mejoras en el bienestar espiritual, la calidad de vida y las actitudes hacia la muerte. El estudio concluyó que la experiencia mística inducida por la psilocibina fue un mediador clave en la mejoría clínica observada.

Uno de los estudios de ensayo clínico de etiqueta abierta más relevantes realizados por Carhart-Harris y col. (2017) se llevó a cabo en el Imperial College, Londres, Reino Unido. Este estudio se centró en los cambios en la función cerebral antes y después de la psilocibina en pacientes con TDR que recibieron dos dosis del fármaco (10 mg seguidos de 25 mg, con una semana de diferencia). Se midieron el flujo sanguíneo cerebral (*FSC*) y la conectividad funcional en estado de reposo (*RSFC*) con imágenes de resonancia magnética funcional (*fMRI*). De los 19 pacientes, se obtuvieron datos de *fMRI* de calidad en 16 de ellos. Una semana después del tratamiento, todos los pacientes experimentaron una notable reducción en los síntomas de depresión, y en cinco semanas, el 47% había mostrado una respuesta positiva. Los análisis revelaron una disminución en el flujo sanguíneo cerebral en áreas clave como la corteza temporal y la amígdala, lo cual se involucra directamente con la mejoría en los síntomas depresivos. Además, después del tratamiento, se observó un aumento en la conectividad funcional en la red neuronal por defecto, fundamental para los procesos de

autorreflexión y percepción del yo. Además, los cambios en la conectividad de la corteza prefrontal ventromedial y la corteza parietal lateral inferior predijeron una mejor respuesta al tratamiento a las cinco semanas, al igual que la reducción en la conectividad entre la corteza prefrontal y el parahipocampo. Estos hallazgos cubren un vacío en el conocimiento sobre los efectos cerebrales posteriores al tratamiento con psilocibina y muestran cambios diferentes a los observados durante los efectos agudos de los psicodélicos, pero que están relacionados con los resultados clínicos.

Carhart-Harris y col. (2018), llevó a cabo una investigación de ensayo abierto de psilocibina para el TDR, en el cual informa sobre los resultados de seguridad y eficacia durante un período de hasta 6 meses. Participaron 20 pacientes con TDM resistente al tratamiento, quienes recibieron dos dosis orales de psilocibina de 10 mg y 25 mg, con un intervalo de 7 días, en un entorno de apoyo. Los síntomas depresivos se evaluaron desde la primera semana hasta los 6 meses posteriores al tratamiento, usando la escala de autoevaluación *QIDS-SR16* como la principal medida de resultado. Dentro de los resultados los investigadores pudieron observar reducciones significativas en los síntomas depresivos durante las primeras cinco semanas después del tratamiento. Nueve pacientes mostraron respuesta y cuatro alcanzaron la remisión en la semana 5. Finalmente, los resultados continuaron siendo positivos a los 3 y 6 meses. Asimismo, ninguno de los pacientes tuvo que recurrir a tratamientos antidepresivos tradicionales durante las cinco semanas posteriores al tratamiento con psilocibina.

En el estudio se concluye que aunque las conclusiones sobre la eficacia del tratamiento son limitadas debido al diseño abierto del ensayo, a pesar de esto los resultados muestran que el tratamiento fue bien tolerado, con grandes tamaños de efecto y mejoras rápidas en los síntomas depresivos después de sólo dos sesiones de psilocibina. Estas mejoras

se mantuvieron durante 6 meses en una cohorte resistente al tratamiento. Por lo que los investigadores concluyeron que la psilocibina representa un tratamiento prometedor para la TDR, lo que justifica la realización de más investigaciones en ensayos controlados aleatorios doble ciego (Carhart-Harris *et al.*, 2018).

Por otra parte, Erritzoe y col. (2018), llevaron a cabo un estudio en el Imperial College de Londres para explorar el impacto de la terapia con psilocibina en los rasgos de personalidad de pacientes con TDR. La metodología implicó administrar dos dosis orales de psilocibina (10 mg y 25 mg, con una semana de diferencia) a 20 participantes diagnosticados con TDR unipolar, moderada a severa. Los rasgos de personalidad se evaluaron utilizando el Inventario de Personalidad *NEO* Revisado (*NEO-PI-R*) al inicio y tres meses después del tratamiento, mientras que los síntomas depresivos se midieron con el Inventario Rápido de Síntomas Depresivos (*QIDS-SR16*). Los resultados demostraron cambios significativos en los rasgos de personalidad. Los puntajes de neuroticismo disminuyeron, mientras que la extraversión y la apertura a la experiencia aumentaron significativamente. Se observó un aumento moderadamente significativo en la responsabilidad, mientras que la amabilidad se mantuvo sin cambios. En particular, la perspicacia durante la sesión de psilocibina predijo reducciones en el neuroticismo y aumentos en la extraversión.

Un estudio llevado a cabo por Mason y col. (2020) en la Universidad de Maastricht investigó las alteraciones neuroquímicas inducidas por la psilocibina en regiones clave del cerebro humano. Utilizando un diseño doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, se administró psilocibina (0,17 mg/kg) a 30 participantes sanos con experiencia previa en el uso de psicodélicos, comparándolos con un grupo placebo de igual tamaño. Durante el estado de máxima actividad subjetiva de la droga, se evaluaron los niveles de glutamato en la corteza

prefrontal medial (*mPFC*) y el hipocampo mediante espectroscopía de resonancia magnética protónica (*MRS*). El estudio reveló que la psilocibina aumenta significativamente los niveles de glutamato en la *mPFC*, mientras que los disminuye en el hipocampo. Estas alteraciones específicas por región se correlacionaron con características clave de la experiencia psicodélica, como la disolución del ego. En particular, niveles más altos de glutamato en la *mPFC* se asociaron con experiencias negativas de disolución del ego, mientras que niveles más bajos en el hipocampo se relacionaron con experiencias positivas. Además, se observaron cambios en la conectividad funcional entre redes cerebrales, incluyendo una disminución de la conectividad dentro de la red neuronal por defecto (RND) y un aumento de la conectividad entre redes. El estudio propone que el incremento de glutamato en la *mPFC* sugiere una posible mediación de los efectos terapéuticos a través de cambios en la neuroplasticidad, mientras que la reducción en el hipocampo podría estar asociada con la reorganización de patrones emocionales y cognitivos.

Harris y col. (2021) llevó a cabo un ensayo clínico doble ciego de fase 2 en el Centro de Investigación Psicodélica, comparando los efectos de la psilocibina y el escitalopram en pacientes con TDM de moderado a severo. A los pacientes se les administraron dos dosis de 25 mg de psilocibina junto con un placebo durante seis semanas, o dos dosis de 1 mg de psilocibina en combinación con escitalopram. Además de esto, se les brindó apoyo psicológico. El objetivo principal del estudio fue analizar el cambio en la puntuación del Inventario Rápido de Sintomatología Depresiva (*QIDS-SR-16*) a las seis semanas. Los investigadores pudieron observar que dos dosis de psilocibina generaban reducciones ligeramente mayores en los síntomas de depresión en comparación con un tratamiento de 6 semanas con escitalopram, no obstante, esta diferencia no fue estadísticamente significativa. Sin embargo, la psilocibina mostró mejores resultados que el escitalopram en todas las

medidas de resultados secundarios.

A partir de los datos obtenidos en Harris y col. (2021), Barba y col. (2022) llevó a cabo un análisis exploratorio comparando el efecto del escitalopram y la psilocibina sobre la rumia y la supresión del pensamiento, en pacientes con TDM desde una semana antes y hasta seis semanas después de comenzado el tratamiento, mediante un análisis de varianza mixto. Se realizaron análisis de subgrupos para comparar a los participantes que respondieron positivamente al tratamiento con aquellos que no lo hicieron, definiendo la respuesta como una reducción de síntomas del 50%. El estudio encontró que tanto la rumia como la supresión del pensamiento disminuyeron significativamente sólo en las personas tratadas con psilocibina. Además, al analizar la respuesta al tratamiento, se observó que quienes respondieron mejor a la psilocibina experimentaron una mayor reducción en la supresión del pensamiento. En cuanto a la rumia, ésta disminuyó tanto en quienes respondieron bien a la psilocibina como en quienes respondieron al escitalopram. En el grupo de psilocibina, las reducciones en rumia y supresión del pensamiento se relacionaron con experiencias de 'disolución del ego' y una mayor introspección durante las sesiones de tratamiento.

Davis y col. (2021) realizaron un ensayo clínico aleatorio en el Centro de Investigación Psicodélica del Centro Médico Johns Hopkins, evaluando el impacto de la psilocibina en 24 adultos con TDM. Dichos participantes, en un contexto de psicoterapia de apoyo, recibieron una primera sesión de psilocibina de 20 mg/70 y 30 mg/70 kg en la segunda. La gravedad de la depresión fue medida con la Escala GRID-Hamilton (*GRID-HAMD*) y con el Inventario Rápido de Sintomatología Depresiva Autoevaluado (*QIDS-SR*). De los 27 participantes que participaron de este estudio, 24 completaron la intervención y el seguimiento. Recogiendo lo más importante de los resultados, se observó que se redujo

significativamente la puntuación media en *GRID-HAMD* de 22,8 en el grupo de tratamiento inmediato a 8,0 y 8,5 en las semanas 1 y 4. Además, los tamaños del efecto fueron grandes, con un *d* de Cohen superior a 2,5 en la semana 5 y 2,6 en la semana 8. Asimismo, el 71% de los participantes respondió clínicamente a la intervención en las semanas 1 y 4, y más del 50% logró la remisión (Davis et al.,2021).

Otro estudio realizado por Gukasyan y col. (2022), de tipo controlado y aleatorizado se buscó examinar la eficacia y seguridad de la psilocibina durante 12 meses en 27 participantes con TDM moderado a severo, puntuación en la escala *GRID-Hamilton* de depresión (*GRID-HAMD*) 17. A los participantes se les administraron dos dosis de psilocibina con psicoterapia de apoyo. Veinticuatro de ellos completaron ambas sesiones de psilocibina y recibieron seguimiento durante 12 meses después de su segunda dosis. El estudio se llevó a cabo en el Centro de Investigación de Psicodélicos y Conciencia, perteneciente al Departamento de Psiquiatría y Ciencias del Comportamiento de la Facultad de Medicina de la Universidad Johns Hopkins, Estados Unidos. En relación a los resultados, se pudieron registrar disminuciones significativas en la escala *GRID-HAMD* en los seguimientos de 1, 3, 6 y 12 meses. Las tasas de respuesta al tratamiento y remisión fueron del 75% y 58%. Estos hallazgos demostraron que el tratamiento asistido con psilocibina produce efectos antidepresivos significativos que perduraron hasta 12 meses en pacientes con trastorno depresivo mayor (Gukasyan y col., 2022).

En otra investigación Goodwin y col. (2022), llevaron a cabo un ensayo doble ciego de fase 2, que incluyó 22 sitios en 10 países, para investigar los efectos de diferentes dosis de psilocibina en 233 pacientes con TDR quienes recibieron una dosis de psilocibina sintética de 25 mg, 10 mg o 1 mg (control), junto con apoyo psicológico. El objetivo principal de este

estudio fue medir el cambio en la puntuación de la Escala de Clasificación de la Depresión de Montgomery-Åsberg (*MADRS*) desde el comienzo del tratamiento hasta la semana 3.

También se evaluaron la respuesta al tratamiento y la remisión en la semana 3, así como la respuesta sostenida hasta las 12 semanas. En cuanto a los resultados, estos mostraron que los participantes que recibieron 25 mg de psilocibina experimentaron mayor reducción en los síntomas depresivos en comparación con aquellos que recibieron 1 mg. Sin embargo, los efectos adversos, como dolor de cabeza, náuseas y mareos, ocurrieron en el 77% de los participantes. A pesar de la mejora observada en el inicio, la respuesta sostenida a las 12 semanas no fue consistente en todos los casos. En definitiva, los investigadores concluyeron que se requieren estudios más amplios y prolongados para evaluar completamente la seguridad y eficacia de la psilocibina en comparación con los tratamientos actuales para la depresión resistente .

Siguiendo la misma línea, un estudio realizado por Robin von Rotz y col. (2022), en Neurophenomenology of Consciousness Lab, en el Departamento de Psiquiatría de la Universidad de Zurich, tuvo como objetivo evaluar la efectividad de una dosis única moderada de psilocibina, en comparación con un placebo, en 52 pacientes diagnosticados con TDM. La finalidad de esta investigación era observar si una sola dosis podría reducir significativamente la gravedad de los síntomas de la depresión. Se trató de un ensayo clínico controlado, aleatorizado, doble ciego y los participantes fueron asignados al azar para recibir psilocibina o placebo, además de apoyo psicológico. La evaluación de los síntomas depresivos se realizó utilizando las escalas de la *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS)* y el *Beck Depression Inventory (BDI)*. Los resultados concluyeron que los pacientes que recibieron psilocibina tuvieron una reducción importante de los síntomas depresivos en comparación con el grupo placebo. Dicha disminución en la severidad de los

síntomas fue de 13 puntos en el grupo de psilocibina, lo cual fue estadísticamente significativo.

Recientemente, Vohryzek y col. (2024) llevaron a cabo un estudio en el Imperial College London, en el que analizaron un conjunto de datos previos de 15 pacientes con TDR que recibieron tratamiento con psilocibina. Con el objetivo de obtener nuevos conocimientos sobre las regiones y redes implicadas en la restauración de la dinámica cerebral saludable. Se realizaron escaneos con resonancia magnética funcional (*fMRI*) antes y después del tratamiento. Los pacientes recibieron dos dosis orales de psilocibina (10 y 25 mg, con una semana de diferencia) y fueron divididos en respondedores y no respondedores al tratamiento según el Inventario Rápido de Sintomatología Depresiva (*QIDS*) cinco semanas después del tratamiento, con 6 de los 15 pacientes cumpliendo los criterios de respuesta. Lograron identificar regiones específicas del cerebro involucradas en la transición de un estado depresivo a uno saludable, con una reducción de más del 50% en los síntomas depresivos. Se pudo identificar un conjunto de regiones cerebrales relacionadas con este cambio y observaron que estas regiones se correlacionan con los mapas de densidad de los receptores de serotonina *5-HT2a* y *5-HT1a*. La transmisión de serotonina ha sido vinculada con la depresión, y estos hallazgos proporcionan evidencia causal y mecanicista del rol de ciertas áreas cerebrales en la recuperación de la depresión inducida por psilocibina (Vohryzek y col., 2024).

En la misma línea, Siegel y col. (2024) en la Universidad de Washington en Saint Louis, realizaron un estudio cruzado para mapear la actividad cerebral en jóvenes adultos sanos de entre 18 y 45 años tras la administración de psilocibina. El objetivo de esta investigación fue analizar las diferencias en las conexiones neuronales antes, durante y después de la administración con psilocibina. Los participantes fueron evaluados con sesiones

de imágenes con resonancias magnéticas (*MRI*) luego de la ingestión de 25 mg de psilocibina o 40 mg de metilfenidato (*MTP*), así como sesiones de imágenes sin fármacos. Los investigadores observaron que durante las 6 horas de la acción de la psilocibina se dio un aumento de la señalización de glutamato y el metabolismo de la glucosa, una disminución de la potencia de las señales electrofisiológicas, una reducción en las fluctuaciones hemodinámicas y una disminución de la segregación entre redes funcionales. Con estos resultados, concluyeron que la psilocibina generó una alteración significativa en la conectividad funcional (*FC*) entre la corteza y el subcortex, con un efecto que superó más de tres veces el producido por el metilfenidato. Dichos cambios en la *FC* se debieron a una desincronización cerebral en varios niveles espaciales (a nivel regional y global), lo que llevó a la disolución de las distinciones entre redes neuronales. Los efectos más significativos fueron observados en la red neuronal por defecto (*RND*), relacionada con la percepción de la identidad, el espacio y el tiempo. Además, los cambios en la *FC* se vincularon estrechamente con las experiencias subjetivas bajo los efectos de la psilocibina. Por último, la psilocibina disminuyó la conectividad entre la *RND* y el hipocampo anterior, alteraciones que se mantuvieron por varias semanas.

Otra de las investigaciones más recientes en el campo fue la realizada por Aaronson y col. (2024), quien llevó a cabo un estudio de ensayo abierto, no aleatorizado en Sheppard Pratt Health System, Estados Unidos, con el objetivo de establecer la seguridad y eficacia de la psilocibina en pacientes con trastorno bipolar II resistentes al tratamiento, libres de fármacos y cursando un episodio depresivo actual. La investigación se llevó a cabo durante 12 semanas y participaron 19 personas de entre 18 y 65 años. A los pacientes se les administró una dosis única de 25 mg de psilocibina sintética. Asimismo, los terapeutas tuvieron 3 sesiones con los pacientes antes del tratamiento, un acompañamiento durante el día

de dosificación, que duró 8 horas, y otras 3 sesiones de integración una vez concluido el tratamiento. En relación a los resultados, se observaron mejoras en la Escala de Calificación de Depresión de Montgomery-Asberg (*MADRS*) a las 3 y 12 semanas posteriores al tratamiento, así como en el Inventario Rápido de Síntomas de Depresión-Autoevaluación (*QIDS-SR*) y el Cuestionario de Satisfacción y Disfrute de la Calidad de Vida-Formulario Breve (*Q-LES-Q-SF*). Las medidas de seguridad incluyen la Escala de Gravedad del Suicidio de Columbia (*CSSRS*) y la Escala de Manía de Young (*YMRS*). Finalmente, la mayoría alcanzaron tanto una respuesta positiva (reducción del 50% en los síntomas) como remisión (puntuaciones muy bajas de depresión) en el *MADRS*, y mantuvieron dicha remisión a las 12 semanas, sin aumento de síntomas de manía, hipomanía o tendencia suicida. Además los pacientes reportaron una mayor satisfacción y disfrute en su calidad de vida y los participantes que vivieron una experiencia más intensa durante la sesión tendieron a mostrar mayores mejoras a largo plazo. Los investigadores concluyeron que estos resultados sugieren que la psilocibina es segura y efectiva en la depresión bipolar II, lo que respalda más investigaciones sobre psicodélicos en esta población.

Finalmente Erritzoe y col. (2024), llevaron a cabo un estudio en el Imperial College London, en colaboración con instituciones como McGill University y Johns Hopkins University. Este ensayo clínico, aleatorio, doble ciego y controlado, exploró cómo afecta la discontinuación de *ISRS* y *SNRI* antes de recibir terapia con psilocibina en pacientes con un diagnóstico de TDM moderada a grave. 59 participantes recibieron dos dosis orales de psilocibina acompañadas de apoyo psicológico, separadas por 3 semanas. Aquellos en la condición de "psilocibina", recibieron dos dosis de 25 mg de psilocibina y un ciclo de placebo de 6 semanas. Aquellos en la condición de "escitalopram" recibieron dos dosis de 1 mg (similares al placebo) de psilocibina junto con un ciclo de 6 semanas de escitalopram. El estudio empleó diversas herramientas de evaluación, como el Inventario Rápido de

Sintomatología Depresiva (*QIDS-SR-16*), la Escala de Ajuste Laboral y Social (*WSAS*), la Escala de Conectividad de Watts (*WCS*), el Cuestionario de Significado en la Vida (*MLQ*) y la Escala de Florecimiento (*FS*). Los resultados mostraron que en los pacientes no medicados previamente, el tratamiento con psilocibina produjo reducciones significativamente mayores en los síntomas depresivos y mayores mejoras en el bienestar, en comparación con el tratamiento con escitalopram. En contraste, en el grupo de discontinuantes no se observaron diferencias significativas entre ambos tratamientos, lo que sugiere que la interrupción previa de antidepresivos puede atenuar la eficacia terapéutica de la psilocibina.

#### **4. Marco Teórico**

##### **4.1 Historia del uso de psicodélicos**

El término «psicodélico» fue creado en 1957 por el psiquiatra Humphry Osmond, a partir de un neologismo derivado de palabras griegas que significan «lo que manifiesta el alma». Durante algunos años, el término se empleó únicamente en círculos académicos. *Osmond* argumentaba que las palabras utilizadas hasta ese momento para describir a los psicodélicos clásicos o serotoninérgicos (debido a su acción como agonistas serotoninérgicos) no reflejaban adecuadamente su funcionalidad (Baca y col., 2023).

El término psicodélico se acuñó originalmente debido a la idea de que estas sustancias producen alucinaciones, un efecto que, sin embargo, no provoca habitualmente, al menos en dosis típicas. Hoy, el término alucinógeno parece haberse convertido casi en una categoría general, que a menudo representa sustancias farmacológicas que van desde los cannabinoides y los antagonistas del N -metil- D -aspartato (*NMDA*) hasta los agentes anticolinérgicos, el éxtasis (*MDMA*; 3,4-metilendioxitetanfetamina) y muchas otras. El tema común de todas

estas clases de sustancias farmacológicamente activas es que alteran la conciencia, a menudo de formas impredecibles, y en dosis altas pueden producir delirio, alucinaciones, pérdida de contacto con la realidad y, en algunos casos, la muerte (Nichols y col., 2004).

Los alucinógenos son sustancias que, al ser consumidas en dosis bajas, no tóxicas, pueden inducir un estado alterado de conciencia. A lo largo de la historia, diversas sociedades han extraído compuestos con propiedades alucinógenas de hongos, plantas y animales. Desde una perspectiva etnobotánica y antropológica, América es considerada un lugar privilegiado debido a la abundancia de alucinógenos naturales (Artal y col., 2015).

Dentro de los hongos del género *Psilocybe* se encuentra la psilocibina, un alcaloide vegetal. Estos hongos se han utilizado durante miles de años con fines curativos, pero solo a fines de la década de 1950 fueron descubiertos por la ciencia (Carhart-Harris y col., 2016).

Los primeros investigadores que trabajaron con estas sustancias las denominaron «psicotomiméticos» ya que creían que tenían la capacidad de imitar una psicosis. Otros investigadores las llamaron «psicodislépticos», refiriéndose a sustancias que alteran la percepción sensorial. Más tarde, se las clasificó como «enteógenos», término que describe a las sustancias que facilitan experiencias místicas o que aumentan la conexión de la conciencia con lo sagrado. Cada una de estas denominaciones está vinculada a una cosmovisión particular, por lo que no son adecuados para todos los contextos y ninguna logra describir completamente los efectos psicofisiológicos de estas sustancias (Baca y col., 2023).

Los hongos y plantas con potencial psicodélico han sido utilizados por los seres humanos durante milenios, para la «sanación» holística del cuerpo y la mente (Teixeira y col., 2021). Su uso ancestral en América la podemos encontrar en la práctica de los chamanes aztecas, quienes empleaban hongos con psilocibina conocidos como «*Teonanacatl*», un término que se traduce literalmente como «Carne de Dios» (Baca y col., 2023). Estos hongos

se usaban para la curación de enfermedades y en diversos rituales terapéuticos, mágicos y religiosos. La utilización de sustancias vegetales psicoactivas, incluidos los psicodélicos serotoninérgicos como la *DMT*, la mescalina y la psilocibina, no se limitaba a la cultura azteca. Estas prácticas también eran usuales en las sociedades mesoamericanas precolombinas, entre ellas las culturas olmeca, zapoteca y maya (Carod-Artal y col., 2015). Existen pruebas que datan de hace más de 2000 años del uso de hongos en el noroeste de México. (Ziff y col., 2022).

#### **4.1.1 Orígenes y auge temprano de la investigación con psicodélicos**

En la sociedad occidental, el descubrimiento de los psicodélicos en la era moderna inició en la primera mitad del siglo XX, con el descubrimiento de la dietilamida de ácido lisérgico (*LSD*) por Albert Hofmann en 1938 que descubrió sus propiedades psicodélicas en 1943, observando su capacidad para alterar la percepción, lo que lo llevó a proponer su uso en psiquiatría. Este descubrimiento marcó el comienzo de la primera ola de investigaciones psicodélicas, incluyendo experimentos en animales y humanos, siendo Joel Elkes el primero en probar el *LSD* en pacientes psiquiátricos en 1951 (Baca y col., 2023).

Doce años más tarde del descubrimiento del *LSD*, Robert Gordon Wasson, un micólogo de *Manhattan*, obtuvo muestras de un hongo del género *Psilocybe* en *Oaxaca*, México. Catorce meses después, publicó un artículo en la revista *Life* describiendo «hongos que causan extrañas visiones». Wasson envió muestras del hongo a Albert Hofmann en Suiza. Hofmann, trabajando en los Laboratorios *Sandoz*, logró aislar e identificar por primera vez los compuestos psilocibina y psilocina (Baca y col., 2023).

A fines de la década de 1960, cientos de artículos describían el uso de psilocibina y otros compuestos psicoactivos en una amplia variedad de poblaciones clínicas con problemas de salud mental no psicóticos (Ruckert y col., 2018).

Los científicos comenzaron a experimentar con los efectos de estas sustancias, realizando cientos de estudios centrados en la capacidad de los psicodélicos para potenciar la psicoterapia. Los resultados fueron positivos, especialmente en el tratamiento de trastornos del estado de ánimo y adicciones. Por ejemplo, entre 1949 y 1973, se realizó una revisión sistemática de 21 estudios publicados sobre el uso de la psilocibina y del *LSD* en el tratamiento de la depresión. Este estudio concluyó que el 79% de los participantes mejoraron considerablemente, después del tratamiento. En el transcurso de este periodo, más de 40,000 personas participaron en más de 1000 estudios publicados (Teixeira y col., 2021).

Durante el auge temprano de la investigación con psicodélicos, el enfoque teórico y terapéutico predominante fue el psicoanalítico. Estos compuestos eran utilizados terapéuticamente bajo la teoría de que reducían las defensas psicológicas y permitían que los conflictos salieran a la luz para luego ser abordados con un terapeuta. Uno de estos modelos propone que la renuncia al «ego» da lugar a experiencias existenciales profundas que impactan positivamente en el comportamiento y la perspectiva. Existen innumerables reportes de «desintegración del ego» entre quienes han experimentado los efectos de estas sustancias (Harris y col., 2014).

Sin embargo, los psicodélicos se difundieron en la sociedad rápidamente, lo que dio lugar a su uso recreativo. Consecuentemente algunas personas comenzaron a informar una variedad de síntomas persistentes como distorsiones visuales, *flashbacks* y otros síntomas que aparecían un tiempo después de que las drogas habían abandonado el cuerpo. Esto fue clasificado como «trastorno perceptivo persistente por alucinógenos» (Ruckert y col., 2018).

#### **4.1.2 Prohibición y resurgimiento de la investigación psicodélica**

Estas sustancias, categorizadas comúnmente como «alucinógenos clásicos», fueron utilizadas con creciente frecuencia (Ziff y col., 2022) hasta que su utilización poco ética y

encubierta, junto con las normativas políticas hacia el consumo de drogas, contribuyó a la decisión de incluir a los psicodélicos en la Lista I de la Convención de las Naciones Unidas sobre Estupefacientes de 1967 (Ruckert y col., 2018), deteniendo la investigación sobre su utilidad medicinal (Ziff y col. 2022).

La terapia con psicodélicos fue ampliamente utilizada en psiquiatría antes de que fueran prohibidas en 1971. En una revisión sistemática realizada por Rucker y col. (2023), se resumieron los estudios realizados sobre la depresión antes de esa prohibición. Aunque los estudios de esa época no cumplían con los estándares de calidad actuales, de los 19 estudios analizados con un total de 423 participantes que presentaban TDM, el 79.2% de los pacientes mostraron mejoras según la evaluación clínica tras recibir terapia psicodélica.

Desde su inclusión en la clase de sustancias de la Lista I, se han producido numerosas discusiones sobre los beneficios y posibles daños que estos compuestos producen. Recientemente, en el siglo XXI ha ocurrido un resurgimiento de investigaciones basadas en evidencia y ensayos clínicos que involucran psilocibina y que han producido resultados prometedores en el tratamiento de la depresión, las adicciones y los trastornos del estado de ánimo al final de la vida (Ziff y col. 2022).

#### **4.2 Psilocibina: Farmacología y mecanismos de acción**

Las sustancias psicoactivas alteran considerablemente la percepción, el estado de ánimo y una serie de procesos cognitivos. Se consideran fisiológicamente seguras y en contraste con otras drogas de abuso, los alucinógenos, no generan dependencia ni adicción y no se consideran sustancias reforzantes. Esto se debe a que, a diferencia de las drogas que tienen capacidad de generar dependencia, como los opiáceos, la cocaína o el alcohol, los

alucinógenos no afectan directamente la neurotransmisión dopaminérgica (*DA*), que está asociada con los sistemas de recompensa. Este mecanismo neuroquímico es clave, ya que las sustancias que incrementan la transmisión dopaminérgica suelen producir un aumento del estado de ánimo y euforia, lo que refuerza su consumo. Por el contrario, los alucinógenos carecen de afinidad por los receptores de *DA* o por el transportador de captación de *DA*. En un artículo que analizó las drogas de abuso que activan las vías de recompensa del cerebro, se identificaron sustancias como opiáceos, nicotina, cannabis, fenciclidina (*PCP*), cocaína, anfetaminas, alcohol, benzodiazepinas, barbitúricos e incluso cafeína, pero no se incluyeron los alucinógenos. En este sentido, se comprende la seguridad relativa de la psilocibina en términos de potencial adictivo y refuerza su viabilidad para aplicaciones terapéuticas controladas (Nichols y col., 2004).

En la década de 1950, después del descubrimiento casi contemporáneo tanto de la serotonina (*5-HT*) como de la dietilamida del ácido lisérgico (*LSD-25*), las primeras investigaciones sobre el cerebro se centraron en la posibilidad de que los alucinógenos tuvieran una base de acción serotoninérgica y reforzaron la idea de que la *5-HT* era un neurotransmisor importante en el cerebro. Estas ideas finalmente se demostraron, y hoy se sabe que los alucinógenos estimulan los receptores *5-HT 2A*, especialmente los expresados en las células piramidales neocorticales. La activación de dichos receptores también conduce a un aumento de los niveles corticales de glutamato, por una liberación mediada por receptores presinápticos de las aferencias talámicas (Nichols y col., 2004).

Estos hallazgos han llevado a un enfoque en las interacciones talamocorticales como clave para comprender tanto la acción de estas sustancias como los sitios neuroanatómicos involucrados en los estados alterados de conciencia (*ASC*). Las imágenes cerebrales in vivo en humanos utilizando fluorodesoxiglucosa han demostrado que los alucinógenos aumentan el metabolismo cortical prefrontal, y se han desarrollado correlaciones entre la actividad en

áreas cerebrales específicas y los elementos psicológicos del ASC producidos por los alucinógenos (Nichols y col., 2004).

La psilocibina es un psicodélico tradicional, químicamente, forma parte del grupo de las triptaminas y su estructura molecular es similar a la de la serotonina. Cuando se ingiere, la psilocibina se activa rápidamente a través de la vía oral y su vida media es de alrededor de 3 horas. Después de 24 horas de haber tomado una sola dosis, ya no se detecta en el cuerpo. Además, esta sustancia produce un estado de conciencia alterado que se manifiesta con modificaciones en el estado de ánimo, los pensamientos y las percepciones. En dosis mayores, es posible experimentar sensaciones y vivencias profundamente personales, que en muchas ocasiones resultan difíciles de expresar. Algunos usuarios relacionan estas experiencias con mejoras prolongadas en su nivel de satisfacción con la vida (Rucker y col., 2023).

En relación con este tema Harris y col. (2016), señala que la psilocibina es un profármaco de la psilocina (4-hidroxi-dimetiltriptamina). Sus principales efectos psicoactivos están mediados por su acción agonista sobre el receptor de serotonina 2A (*5-HT<sub>2A</sub>*) (Harris y col., 2016). Lo que significa que se une a este receptor y lo activa. Existe una fuerte correlación positiva entre la afinidad de un psicodélico por el receptor *5-HT<sub>2A</sub>* y su potencia al generar efectos psicodélicos. En humanos, estos receptores están distribuidos por toda la corteza cerebral, pero se concentran más en las regiones de asociación de alto nivel, como las áreas responsables de funciones cognitivas complejas, y bastante menos en la corteza motora primaria. Esto podría explicar por qué los psicodélicos afectan tanto la cognición y la percepción, mientras que las funciones motoras generalmente no se ven alteradas (Harris y col., 2014).

En cuanto a la estructura de las capas de la corteza, los receptores *5-HT<sub>2A</sub>* se expresan más densamente en las dendritas apicales de las neuronas piramidales de la capa 5. Estas

grandes neuronas excitadoras son la principal vía de salida de una región cortical, proyectándose hacia regiones corticales y subcorticales que están jerárquicamente por debajo. La estimulación de los receptores *5-HT<sub>2A</sub>* despolariza la neurona anfitriona, lo que significa que es más probable que se active y transmita una señal (Harris y col.,2014).

La psilocibina, además de actuar como un agonista de los receptores serotoninérgicos *5-HT<sub>2A</sub>*, induce efectos neurobiológicos que impactan significativamente la conectividad cerebral. Estudios recientes han demostrado que esta sustancia genera una disminución en la actividad de la red neuronal por defecto (RND) durante los efectos agudos, un fenómeno que se ha correlacionado con la «disolución del ego». Esta experiencia subjetiva se caracteriza por una reducción de los patrones rígidos de pensamiento autorreferencial, típicos en pacientes con depresión resistentes al tratamiento, y facilita un estado de mayor flexibilidad cognitiva y emocional. Además, se observa un incremento en la conectividad funcional entre regiones del cerebro que, bajo condiciones normales, interactúan de manera limitada, lo que favorece la neuroplasticidad y permite la generación de nuevas perspectivas emocionales y cognitivas (Harris y col., 2017).

Por otro lado, Erritzoe y col. (2018) han destacado que la psilocibina no solo impacta en la reducción de síntomas depresivos, sino también en cambios sostenidos en rasgos de personalidad. Entre estos se incluye una disminución significativa del neuroticismo y un aumento en la extraversión y la apertura a nuevas experiencias. Estos cambios, según los autores, podrían contribuir a una mayor resiliencia emocional, facilitando una interpretación más adaptativa de las experiencias vividas y promoviendo un bienestar psicológico prolongado.

De acuerdo con Harris y col. (2023), el mecanismo terapéutico central de la terapia psicodélica reside en la flexibilización de creencias excesivamente rígidas que mantienen los

fenotipos patológicos, lo que facilita el reaprendizaje de procesos que pueden llevar a una recalibración saludable del estado psicológico de la persona. El autor sostiene que, existe evidencia de que los psicodélicos serotoninérgicos ejercen sus efectos conductuales mediante el agonismo del receptor *5-HT<sub>2A</sub>*, posiblemente a través de una señalización sesgada. Se ha sugerido que la promoción de plasticidad neuronal, como el crecimiento de nuevas espinas sinápticas, podría ser necesaria y suficiente para obtener beneficios terapéuticos con esta terapia. El autor sostiene que estos psicodélicos promueven la expresión de genes de plasticidad, como el factor neurotrófico derivado del cerebro (*BDNF*), y la formación de espinas sinápticas, con efectos especialmente sólidos y consistentes observados en la corteza (Harris y col., 2023).

A diferencia de los antidepresivos tradicionales, que suelen requerir semanas de administración para observar cambios significativos en la plasticidad neuronal, la psilocibina induce efectos rápidos y duraderos. Este fenómeno no depende exclusivamente de la activación del receptor de serotonina *5-HT<sub>2A</sub>*, lo que sugiere que los efectos terapéuticos y las propiedades alucinógenas de los psicodélicos podrían estar mediadas por mecanismos separados (González-Maeso y col., 2023).

Por otro lado, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (*ISRS*), como el escitalopram, siguen siendo el tratamiento de primera elección para el trastorno depresivo mayor (TDM). Estos fármacos actúan bloqueando la recaptación de serotonina en las neuronas presinápticas, incrementando así su disponibilidad en el espacio sináptico. Sin embargo, su mecanismo de acción no implica una acción agonista directa sobre los receptores serotoninérgicos, como ocurre con la psilocibina (Harris y col., 2016). Además, los *ISRS* suelen tardar semanas en mostrar resultados significativos y no son efectivos en todos los casos (Carhart-Harris y col., 2021). Por el contrario, la psilocibina no se prescribe para uso diario ni requiere administración constante (Rucker y col., 2023)

La psilocibina, con su capacidad para promover cambios rápidos en la plasticidad neuronal y su mecanismo de acción distinto al de los *ISRS*, ofrece una perspectiva innovadora en el abordaje de trastornos psiquiátricos. Esto se debe, en parte, a que no solo actúa sobre el receptor *5-HT2A*, sino que también interactúa con el receptor *TrkB*, un elemento clave en la señalización del factor neurotrófico derivado del cerebro (*BDNF*). Este mecanismo, estudiado principalmente en modelos de animales y cultivos neuronales, revela que la psilocibina actúa como un modulador alostérico positivo del receptor *TrkB*, potenciando la plasticidad sináptica dependiente de la actividad neuronal (González-Maeso y col., 2023).

En términos de Barrett y col. (2020), entre los principales efectos de la psilocibina se encuentran la disminución del estado de ánimo negativo, el incremento del estado de ánimo positivo y la reducción de la actividad de la amígdala en respuesta a estímulos afectivos negativos (Barrett y col., 2020). La amígdala es conocida por su papel en el procesamiento de emociones negativas, como el miedo y la ansiedad (Phillips y col., 2003).

Cabe mencionar que Carhart-Harris y col. (2012) demostró que la administración de psilocibina reduce el flujo sanguíneo cerebral en la amígdala. Esta disminución se correlacionó con un efecto positivo en el estado de ánimo.

Además, en estudios posteriores, Carhart-Harris y col. (2017) exploraron los mecanismos cerebrales detrás de los efectos antidepresivos de la psilocibina en pacientes con depresión resistente al tratamiento. Utilizando *fMRI*, observaron que la psilocibina normaliza la hiperactividad de la amígdala, lo que podría conducir a una reducción de los síntomas depresivos y ansiosos.

Del mismo modo, Barrett y col. (2020), observó que la administración de psilocibina disminuye la hiperactividad de la amígdala, lo que se correlaciona con una reducción de los estados emocionales negativos y un aumento de los positivos.

Además, Carhart-Harris y col. (2017) sugirieron que la disminución de la actividad de la amígdala inducida por la psilocibina podría estar relacionada con su capacidad para aumentar la conectividad entre la corteza prefrontal medial y otras áreas límbicas. Este cambio funcional reduce la carga emocional de los estímulos negativos, promoviendo un procesamiento más racional y menos emocional.

#### **4.2.1 «Set y setting» en la experiencia psicodélica**

Los efectos psicodélicos se distinguen de otras sustancias que afectan el sistema nervioso central debido a su alta dependencia de las expectativas del usuario (el «set») y del entorno en el que se produce el consumo (el «setting»). Este concepto, ampliamente reconocido desde los años 60, destaca que el estado mental previo del individuo, junto con las características del contexto físico y social, son factores determinantes en la experiencia psicodélica y sus resultados terapéuticos (Carhart-Harris y col., 2018).

El concepto de «set y setting» fue introducido por Timothy Leary y sus colaboradores en la década de 1960. *Leary* argumentó que el estado mental del usuario, incluyendo sus intenciones, expectativas y disposición psicológica, combinado con el entorno físico y social donde se consumen los psicodélicos, influye directamente en los efectos de estas sustancias. Este trabajo fue clave para sentar las bases del uso controlado y terapéutico de los psicodélicos, subrayando que los factores externos e internos pueden transformar la experiencia psicodélica en positiva o negativa, dependiendo de cómo se gestionan (Leary y col., 1969).

Más recientemente, Roland Griffiths, en su trabajo pionero en la Universidad *Johns Hopkins*, destacó el impacto del «set y setting» en la inducción de experiencias místicas. En un estudio controlado, se encontró que la psilocibina, administrada en un entorno estructurado y seguro, puede generar experiencias profundamente significativas y

transformadoras, las cuales están asociadas con mejoras sostenidas en el bienestar personal y la calidad de vida (Griffiths y col., 2006).

Por otra parte, Hartogsohn, en su análisis sobre el papel del «*set y setting*», enfatizó que estos factores no son simplemente elementos periféricos, sino que están intrínsecamente ligados a la efectividad y seguridad de los psicodélicos. Según Hartogsohn, el «*set y setting*» pueden modular la experiencia psicodélica hasta tal punto que sus efectos no pueden entenderse únicamente desde una perspectiva farmacológica (Hartogsohn, 2016).

En relación con este tema Matthew W. Johnson, también desde la Universidad Johns Hopkins, desarrolló lineamientos de seguridad para la investigación con psicodélicos. En sus estudios, dicho autor enfatizó que un control estricto del «*set y setting*» es esencial para minimizar riesgos y garantizar resultados positivos. Esto incluye la preparación previa del paciente, el uso de entornos controlados y la presencia de personal capacitado durante las sesiones. Su trabajo es un pilar en la implementación de protocolos terapéuticos seguros (Johnson y col., 2008).

Cabe mencionar que el «*set*» se refiere al estado mental y emocional del individuo antes de la experiencia psicodélica, y es un factor clave que determina los resultados de la misma (Griffiths y col., 2006) . Los elementos que componen este aspecto incluyen:

1. Estado emocional previo: Los niveles de ansiedad o miedo antes de la administración de psicodélicos pueden intensificar experiencias desafiantes, lo que resalta la importancia de realizar sesiones previas de preparación. Estas sesiones permiten alinear las expectativas del usuario y reducir temores, favoreciendo un estado mental más receptivo (Hartogsohn, 2016).
2. Intención: Los estudios han demostrado que los usuarios que establecen metas claras

antes de una experiencia psicodélica, como explorar traumas, alcanzar una comprensión más profunda de sí mismos o encontrar resolución emocional, tienden a reportar experiencias más significativas y terapéuticas (Griffiths y col., 2006).

3. Rasgos de personalidad: Los individuos con altos niveles de apertura a nuevas experiencias tienden a experimentar efectos más positivos y transformadores durante las sesiones psicodélicas (Griffiths y col., 2006).

Por otra parte, el «*setting*», o el entorno físico y social, influye significativamente en la experiencia psicodélica al proporcionar un marco de seguridad y confort. Esto asegura que el usuario pueda explorar sus emociones y pensamientos sin distracciones ni temores externos (Johnson y col., 2008). Los factores clave del «*setting*» incluyen:

1. Presencia de un facilitador o terapeuta: La guía de un profesional capacitado es esencial para garantizar la seguridad durante la experiencia. Además, su apoyo puede ser crucial en momentos emocionales difíciles, ayudando al usuario a procesar sus sentimientos (Johnson y col., 2008).
2. Ambiente físico: Un entorno cómodo y familiar minimiza las respuestas negativas. En contextos clínicos, se diseñan espacios específicamente para inducir tranquilidad y promover la introspección (Johnson y col., 2008).
3. Estímulos sensoriales: La música juega un papel fundamental en las terapias psicodélicas. Investigaciones han demostrado que las piezas musicales con ritmos armónicos y atmósferas suaves están asociadas con estados emocionales positivos y experiencias más profundas (Kaelen y col., 2018).

En la práctica clínica, la integración del «*set y setting*» es un estándar en estudios modernos con psicodélicos. Su adecuada implementación maximiza los beneficios

terapéuticos y reduce riesgos potenciales. Por ejemplo, en estudios controlados con psilocibina, los participantes son preparados a través de sesiones informativas para alinear expectativas y reducir el impacto de emociones negativas. Durante la experiencia, se brinda apoyo constante para garantizar que el usuario se sienta seguro en todo momento (Griffiths y col., 2016). Posteriormente, se llevan a cabo sesiones de integración, donde el paciente procesa los aprendizajes obtenidos durante la experiencia psicodélica y los aplica a su vida cotidiana, maximizando así el valor terapéutico del tratamiento (Johnson y col., 2008).

El «*set y setting*» no solo afecta los resultados subjetivos de la experiencia psicodélica, sino que también modula los efectos neurobiológicos subyacentes. Estudios recientes con neuroimágenes han demostrado que el entorno influye en la conectividad funcional del cerebro durante experiencias psicodélicas. Por ejemplo, la conectividad en la red neuronal por defecto se ve particularmente afectada, lo que está correlacionado con experiencias de «disolución del ego» en entornos seguros y estructurados (Carhart-Harris y col., 2018).

La Red Neuronal por Defecto (*DMN*) es un conjunto de regiones cerebrales interconectadas que incluyen la corteza prefrontal medial, el córtex cingulado posterior, el precúneo y el hipocampo. Esta red está activa durante estados de reposo o introspección y juega un rol clave en funciones relacionadas con el yo, como la autorreferencia, el procesamiento de recuerdos autobiográficos y la planificación futura (Buckner y col., 2008).

El consumo de sustancias psicodélicas, como la psilocibina, reduce significativamente la actividad y la conectividad dentro de la *DMN*, lo que facilita un incremento en la conectividad funcional entre regiones del cerebro que, en condiciones normales, interactúan poco o nada y lo que a su vez se asocia con la "disolución del ego", una experiencia subjetiva en la que los límites entre el individuo y el entorno se desvanecen. Este fenómeno tiene

implicaciones terapéuticas, ya que permite a los pacientes distanciarse de patrones rígidos de pensamientos autocríticos o rumiativos, comunes en condiciones como la depresión (Carhart-Harris y col., 2012).

Este estado de «hiperconectividad» observado bajo los efectos de los psicodélicos permite que el cerebro explore nuevas rutas de comunicación, rompiendo patrones rígidos de pensamiento asociados con trastornos como la depresión o el trastorno obsesivo compulsivo. Esto facilita la capacidad del individuo para reinterpretar experiencias traumáticas o generar nuevas perspectivas sobre su vida. Además, la apertura de vías de comunicación entre regiones cerebrales previamente desconectadas fomenta la formación de asociaciones novedosas, lo que podría explicar la capacidad de los psicodélicos para potenciar la creatividad y promover cambios duraderos en la percepción personal y emocional (Petri y col., 2014).

Además de la desintegración de la *DMN*, los psicodélicos también disminuyen la jerarquización de redes cerebrales. Este proceso, conocido como desjerarquización funcional, promueve un estado de mayor flexibilidad cerebral donde la actividad neuronal se organiza de manera menos predecible y más caótica. Este estado cerebral está asociado con experiencias subjetivas de disolución del ego, reducción de barreras entre el yo y el entorno, y un sentido de conexión universal (Tagliazucchi y col., 2016).

Por otra parte, la reducción de la actividad de la *DMN* también está asociada con una menor preocupación por el yo, lo que puede aliviar los temores relacionados con la muerte y la mortalidad. La ansiedad existencial, especialmente en pacientes que enfrentan diagnósticos terminales, ha sido un foco clave en la investigación psicodélica. Los estudios han demostrado que la reducción de la actividad de la *DMN* durante la experiencia psicodélica está asociada con una disminución de la preocupación por el «yo», promoviendo una

perspectiva más amplia y menos centrada en la individualidad, facilitando la aparición de un sentido de conexión trascendental y un menor temor hacia la muerte (Carhart-Harris y col., 2012).

De este modo, la *DMN*, como red cerebral involucrada en la autorreferencia y la rumiación, está hiperactiva en personas que experimentan altos niveles de ansiedad, como las personas con TDM. Los psicodélicos como la psilocibina disminuyen esta hiperactividad, lo que permite un estado de «desidentificación» con el yo. Este estado es frecuentemente descrito por los pacientes como una experiencia mística, caracterizada por un sentido de unidad con el universo y la percepción de que la muerte es parte de un ciclo natural (Ross y col., 2016). Estas experiencias, facilitadas en entornos terapéuticos controlados, han mostrado una disminución significativa y sostenida de los síntomas de ansiedad y depresión relacionados con la proximidad de la muerte (Griffiths y col., 2016).

Por otro lado, el restablecimiento de la *DMN* después de los efectos agudos de los psicodélicos es un fenómeno que podría explicar los beneficios terapéuticos observados en diversos trastornos psiquiátricos. Como se ha mencionado, durante el estado psicodélico, la *DMN* experimenta una disolución temporal de su conectividad interna, lo que facilita un estado de hiperconectividad cerebral. Una vez que los efectos farmacológicos disminuyen, la *DMN* vuelve a integrarse, pero con un patrón reorganizado que refleja una mayor cohesión y funcionalidad cerebral (Carhart-Harris y col., 2014).

Este proceso de «resincronización» parece estar involucrado en la promoción de patrones de actividad cerebral más integrados y saludables. En pacientes con depresión resistente al tratamiento, la *DMN* suele mostrar hiperactividad, lo que contribuye a rumiaciones negativas y patrones rígidos de pensamiento. La alteración inducida por los psicodélicos permite una especie de "reinicio" cerebral, que se traduce en una mayor

flexibilidad cognitiva y en la capacidad de reinterpretar experiencias emocionales pasadas desde una perspectiva más adaptativa (Carhart- Harris y col., 2017).

En el caso de la ansiedad existencial, el restablecimiento de la *DMN* está asociado con una disminución de la autorreferencia excesiva, lo que facilita una mayor aceptación de circunstancias incontrolables, como la mortalidad. Por esta razón, es especialmente relevante en pacientes con diagnósticos terminales, quienes frecuentemente reportan un sentido renovado de propósito y significado después del tratamiento (Griffiths y col., 2016).

Los estudios clínicos han demostrado que estos cambios en la *DMN* no son transitorios, sino que pueden durar semanas o incluso meses después de una sola sesión psicodélica. De modo tal que, los psicodélicos no solo actúan como moduladores temporales de la actividad cerebral, sino que también inducen cambios estructurales y funcionales que promueven una mayor resiliencia emocional y cognitiva (Harris y col., 2018).

Sin embargo, la efectividad y seguridad de estas experiencias terapéuticas no dependen únicamente de los cambios neurobiológicos. El impacto positivo de los psicodélicos está intrínsecamente ligado al apoyo psicológico, que resulta fundamental para maximizar los beneficios y minimizar los riesgos asociados con las sesiones psicodélicas (Carhart-Harris y col., 2019).

De acuerdo con Harris y col., (2019) el apoyo psicológico consta de tres componentes: (1) preparación, (2) apoyo agudo y peri-agudo y (3) integración . (1) La preparación implica conocer al paciente y sus antecedentes, construir una relación de confianza y proporcionar algo de información sobre lo que se puede esperar de la psilocibina y la mejor manera de afrontar sus efectos. (2) El apoyo implica estar presente física y emocionalmente para el paciente antes, durante y después de la sesión aguda de la droga. (3) La integración implica escuchar sin juzgar el relato del paciente después de su experiencia y,

ocasionalmente, puede incluir alguna interpretación sobre el contenido de la experiencia y su posible significado, así como consejos sobre cómo mantener y cultivar cambios positivos en la perspectiva y el estilo de vida.

En relación con este tema, una revisión exhaustiva realizada por Schlag y col. (2022) analizó en profundidad los riesgos psicológicos, psiquiátricos y fisiológicos asociados con el uso de psicodélicos como la psilocibina, desafiando mitos comunes y ofreciendo una perspectiva basada en evidencia científica. Los autores destacan que, en contextos terapéuticos controlados, los riesgos fisiológicos de los psicodélicos son mínimos. A diferencia de muchas sustancias recreativas, la psilocibina no presenta potencial adictivo ni neurotoxicidad significativa.

En cuanto a los riesgos psicológicos, Schlag y col. (2022) sostienen que, si bien pueden ocurrir experiencias desafiantes, estas suelen ser transitorias y manejables en entornos clínicos. Las reacciones adversas incluyen ansiedad aguda, paranoia y, en raras ocasiones, síntomas psicóticos. No obstante, estas respuestas están estrechamente relacionadas con el «*set y settings*». Por ejemplo, en entornos clínicos donde los pacientes son cuidadosamente seleccionados y preparados, el riesgo de reacciones adversas se reduce significativamente. Los autores señalan que los pacientes con antecedentes de trastornos psicóticos, como esquizofrenia, o predisposición genética a estos trastornos, presentan un riesgo más alto y, por lo tanto, suelen ser excluidos de los ensayos clínicos.

El estudio también explora las posibles implicaciones a largo plazo del uso de psicodélicos, abordando preocupaciones sobre la persistencia de alteraciones perceptivas o emocionales. Los autores concluyen que estas alteraciones, conocidas como trastorno perceptivo persistente por alucinógenos (*HPPD*), son extremadamente raras en contextos terapéuticos. Además, el riesgo de efectos adversos prolongados disminuye cuando se

garantiza un acompañamiento psicológico adecuado antes, durante y después de la experiencia psicodélica (Schlag y col., 2022).

Desde una perspectiva psiquiátrica, los autores refuerzan la importancia del diseño adecuado de los ensayos clínicos para mitigar riesgos y maximizar beneficios. Por ejemplo, en los estudios que evalúan la psilocibina en el tratamiento de la depresión resistente, el soporte terapéutico no solo minimiza las reacciones adversas, sino que también potencia los efectos positivos de la intervención. Este modelo clínico combina preparación previa, sesiones supervisadas y una integración posterior que permite a los pacientes procesar y aplicar los aprendizajes obtenidos durante la experiencia psicodélica (Schlag y col., 2022).

Finalmente, Schlag y col. (2022) enfatizan la importancia de combatir la desinformación en torno a los psicodélicos. Los autores critican cómo narrativas no basadas en evidencia han perpetuado la percepción de que estas sustancias son peligrosas e impredecibles. En cambio, su análisis respalda la idea de que, cuando se administran en entornos controlados y bajo supervisión profesional, los psicodélicos representan una intervención terapéutica segura y prometedora para trastornos como la depresión resistente, la ansiedad existencial y las adicciones.

### **4.3 Trastorno depresivo mayor y depresión resistente al tratamiento**

La *American Psychiatric Association* (2013), describe la depresión dentro del grupo de trastornos depresivos, los cuales incluyen el trastorno de desregulación disruptiva del estado de ánimo, el trastorno depresivo mayor, el trastorno depresivo persistente (distimia), el trastorno disfórico premenstrual, el trastorno depresivo inducido por una sustancia, y otros trastornos depresivos.

El trastorno depresivo mayor se caracteriza por episodios de al menos dos semanas,

que involucran cambios significativos en el estado de ánimo, la cognición y las funciones neurovegetativas, afectando la funcionalidad del individuo. Puede diagnosticarse a partir de un solo episodio, aunque en la mayoría de los casos es recurrente. Los síntomas comunes incluyen un ánimo triste, vacío o irritable, acompañado de alteraciones somáticas y cognitivas que impactan significativamente la capacidad de funcionar. El trastorno depresivo persistente o distimia se refiere a un ánimo deprimido que persiste la mayor parte del día, durante la mayor parte de los días, por al menos dos años en adultos, o un año en niños y adolescentes. Los síntomas incluyen baja autoestima, problemas de concentración y desesperanza (American Psychiatric Association, 2013).

Pham (2019) señala que la causa del trastorno depresivo mayor es de origen multifactorial, involucrando tanto factores genéticos como ambientales. Los parientes de primer grado de individuos con depresión tienen cerca de tres veces más riesgo de desarrollar esta condición en comparación con la población general; no obstante, la depresión también puede aparecer en personas sin antecedentes familiares.

Siguiendo la misma línea Namkung y col. (2018), sugieren que los factores genéticos tienen menos influencia en la depresión de inicio tardío en comparación con la depresión de inicio temprano. Se han identificado varios factores de riesgo biológico asociados con la depresión en personas mayores, entre ellos, enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer y el Parkinson, así como accidentes cerebrovasculares, esclerosis múltiple, trastornos convulsivos, cáncer, degeneración macular y dolor crónico, que están vinculados a una mayor incidencia de depresión. Además, los eventos y problemas de la vida también actúan como desencadenantes de la depresión, incluyendo situaciones traumáticas como la pérdida de un ser querido, la falta o disminución del apoyo social, la sobrecarga del cuidador, dificultades económicas, conflictos interpersonales y otros factores estresantes.

Salik y Marwaha (2022), explican que en pacientes con depresión severa, se observan reducciones de actividad y volumen en las áreas dorsales de los lóbulos frontales, alteraciones en la corteza frontal ventral y orbital, y cambios en el hipocampo, circunvoluciones parahipocampales y la amígdala. El sistema dopaminérgico, crucial en funciones como la concentración, la motivación y el placer, también está alterado en la depresión.

El trastorno depresivo mayor (TDM) afecta a más de 260 millones de personas a nivel global y es una de las principales causas de discapacidad y costos en el sistema de salud. Los tratamientos habituales, como la farmacoterapia y la psicoterapia, pueden tardar semanas o meses en generar una mejora significativa en los síntomas, y muchas personas presentan dificultades para seguir el tratamiento de manera adecuada. Aproximadamente el 30% de los pacientes cumplen los criterios de depresión resistente al tratamiento tras no responder a varios intentos terapéuticos. Asimismo, el TDM es altamente recurrente, con un 40-60% de los pacientes diagnosticados con un episodio único que recaen, y el riesgo de recaída aumenta con cada episodio adicional (Gukasyan y col., 2022).

Siguiendo la misma línea, el TDM es considerado uno de los problemas de salud mental más comunes; las cifras han aumentado más del 50% en los últimos treinta años, lo que significa que más de doscientos millones de personas padecen dicho trastorno (Liu y col., 2020).

La rumia característica de la depresión, se refiere a una introspección rígida marcada por pensamientos negativos centrados en uno mismo y en las circunstancias. Los pacientes con depresión suelen tener un control cognitivo deficiente y un sesgo negativo que agrava aún más su tendencia a suprimir y rumiar pensamientos. Tanto la supresión como la rumia están asociadas con el mantenimiento, la recurrencia y la gravedad del TDM. Aunque estas estrategias parecen distintas, los intentos fallidos de suprimir pensamientos negativos pueden

aumentar su frecuencia, lo que lleva a ciclos rumiativos que consumen recursos atencionales (Barba y col., 2022).

Actualmente, el tratamiento más utilizado para el TDM son los antidepresivos, especialmente los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (*ISRS*), como el escitalopram. No obstante, estos fármacos tienen tasas de respuesta de solo un 50-60%, y a menudo causan efectos secundarios, como disfunción sexual y una sensación de «embotamiento» emocional (Barba y col., 2022).

Los psicodélicos serotoninérgicos clásicos, combinados con apoyo psicológico, han sido propuestos para facilitar la relajación y revisión de patrones cognitivos y conductuales desadaptativos, como las creencias negativas sobre uno mismo y el entorno, típicas del TDM. Este proceso se asocia con un aumento de la entropía o complejidad de la actividad cerebral espontánea, lo que favorece la neuroplasticidad y la flexibilidad psicológica. Además, se ha demostrado que los psicodélicos reducen las valoraciones negativas, y tanto informes cualitativos como cuantitativos indican una disminución de la rumiación y una mayor aceptación emocional tras una experiencia psicodélica (Barba y col., 2022).

Siguiendo la misma línea, la depresión resistente al tratamiento (*DRT*) es un trastorno complejo que representa un desafío significativo en la salud mental. Según McIntyre y col. (2023), la *DRT* se define como la falta de respuesta adecuada a al menos dos tratamientos antidepresivos administrados en dosis y duraciones óptimas. Sin embargo, la ausencia de un consenso universal sobre su definición limita la comparabilidad entre estudios y dificulta el establecimiento de estrategias uniformes de tratamiento.

Algunas definiciones de la *DRT* han intentado abordar las limitaciones previamente mencionadas. Un marco citado es el modelo de etapas de *Thase y Rush*, que no define la *DRT* de manera categórica, sino que la operacionaliza como un continuo de fallos en los

tratamientos con antidepresivos. Este modelo clasifica la *DRT* en cinco etapas: la Etapa I se refiere al fracaso de un tratamiento adecuado con un antidepresivo; la Etapa II, al fracaso de dos clases distintas de antidepresivos; la Etapa III incluye la resistencia de la Etapa II y el fracaso de un antidepresivo tricíclico (*ATC*); la Etapa IV agrega el fracaso de un inhibidor de la monoaminoxidasa (*IMAO*), y la Etapa V se refiere al fracaso de un tratamiento con terapia electroconvulsiva bilateral (McIntyre y col., 2023).

La prevalencia de la *DRT* varía considerablemente, oscilando entre el 6% y el 55% de las personas con depresión, dependiendo de los criterios de diagnóstico y la población estudiada. Este rango refleja la necesidad de una mayor precisión en las definiciones y de un enfoque multidimensional para abordar esta condición. Entre los factores de riesgo para desarrollar *DRT* se encuentran las experiencias adversas en la infancia, la severidad inicial de los síntomas depresivos, la duración prolongada de los episodios depresivos y las comorbilidades psiquiátricas y médicas (McIntyre y col., 2023).

#### **4.4 Investigación moderna con psilocibina**

El siglo XXI ha presenciado un «renacimiento» en la investigación con psicodélicos, reflejado en el creciente interés de los medios de comunicación, los movimientos de apoyo y un aumento en el financiamiento para la investigación clínica. Estudios sobre psicoterapia asistida con psicodélicos están en proceso o han sido publicados para tratar diversas condiciones psiquiátricas, como la angustia relacionada con el cáncer, la depresión, la ansiedad, los trastornos por consumo de sustancias, el trastorno obsesivo compulsivo y los trastornos alimentarios. Aunque muchos de estos estudios tienen muestras pequeñas, los resultados obtenidos hasta ahora son, en su mayoría, alentadores (Teixeira y col., 2021).

En Estados Unidos liderados por Griffiths y col. (2006), investigadores de la Universidad Johns Hopkins, lograron obtener aprobaciones del Comité de Revisión Institucional (*IRB*) y de la Administración de Alimentos y Medicamentos (*FDA*) para estudiar los efectos de la psilocibina en humanos. Griffiths, realizó un estudio pionero que demostró que la psilocibina podía inducir experiencias místicas con significado personal y espiritual sostenido en voluntarios sanos. Este estudio marcó un hito y abrió las puertas a investigaciones posteriores sobre las aplicaciones terapéuticas de la psilocibina.

El Imperial College London, en el Reino Unido, se estableció como un centro clave para la investigación psicodélica. Carhart Harris y su equipo recibieron autorizaciones para explorar el uso de la psilocibina en el tratamiento de la depresión resistente a tratamientos convencionales. En 2016 publicaron un estudio de viabilidad que mostró resultados prometedores en la reducción de síntomas depresivos tras la administración de psilocibina con apoyo psicológico (Carhart-Harris y col., 2016).

Las investigaciones también parecen demostrar que los psicodélicos tienen efectos beneficiosos en voluntarios sanos. Los participantes en investigaciones experimentales han calificado las experiencias psicodélicas como uno de los acontecimientos más significativos de su vida, dichas experiencias a su vez parecen provocar otros resultados positivos, como un estilo de vida más saludable, mayor atención plena, mayor creatividad y resolución de problemas, comportamiento proambiental, y sentimientos de conexión con el entorno (Van Elk y col., 2023).

Los aparentes beneficios de los psicodélicos han provocado cambios significativos en el panorama de la salud mental. En Estados Unidos, han surgido más de 500 «clínicas de ketamina» especializadas. Asimismo, la psicoterapia asistida por *MDMA* está a la espera de la aprobación de la *FDA* como medicamento para el tratamiento del TEPT, y el uso no médico

de la psilocibina ya se ha legalizado en Oregón. Por otra parte, centros en Portugal, los Países Bajos y Sudamérica organizan retiros legales de psilocibina o ayahuasca para el tratamiento del TDM y Australia reconoció oficialmente los psicodélicos como medicamentos a principios de 2023. También, las empresas farmacéuticas han realizado inversiones considerables en investigación clínica y han presentado patentes sobre la producción de psicodélicos, por ejemplo, para sintetizar un polimorfo de psilocibina, así como en la formación de terapeutas. En suma, todos estos factores han dado lugar a una oleada de diferentes aplicaciones clínicas, que pueden agruparse en términos generales como «terapia psicodélica», de la cual la psicoterapia asistida por psicodélicos es la aplicación específica de psicodélicos integrados en un contexto psicoterapéutico (Van Elk y col., 2023).

Por consiguiente, estos avances fueron posibles gracias al reconocimiento de la necesidad de nuevas alternativas terapéuticas para trastornos mentales difíciles de tratar y a una reevaluación de las políticas regulatorias. En 2018, la *FDA* otorgó a la psilocibina la designación de «Terapia Innovadora» (*Breakthrough Therapy*) para la depresión resistente al tratamiento, facilitando aún más la realización de ensayos clínicos de fase avanzada (Reiff y col., 2020).

Teixeira y col. (2022) explora cómo los psicodélicos, específicamente la psilocibina, pueden ser herramientas para fomentar cambios positivos en el comportamiento de salud, como mejoras en la dieta, aumento de la actividad física y reducción del consumo de sustancias como alcohol y tabaco. La investigación se centra en los mecanismos neurobiológicos de los psicodélicos, en particular su acción como agonistas en los receptores *5-HT<sub>2A</sub>* de serotonina, lo que facilita una mayor neuroplasticidad y flexibilidad cognitiva, lo que permitiría a los individuos reevaluar patrones de comportamiento rígidos y adoptar cambios sostenidos en sus estilos de vida.

Además, el autor propone que los psicodélicos han demostrado ser efectivos en el tratamiento de adicciones y otros trastornos psiquiátricos cuando se combinan con enfoques terapéuticos como la Terapia Cognitivo Conductual o la Entrevista Motivacional. Estas estrategias complementan las experiencias inducidas por los psicodélicos al proporcionar un marco estructurado para integrar los aprendizajes obtenidos durante las sesiones. En este contexto, los psicodélicos podrían ser utilizados no solo como herramientas para tratar trastornos específicos, sino también para promover cambios generales en el comportamiento que contribuyan al bienestar físico y psicológico (Teixeira y col., 2022).

Como afirma Teixeira y col. (2022), los psicodélicos, al combinarse con intervenciones terapéuticas adecuadas, podrían ser una estrategia innovadora para abordar problemas de salud conductual y fomentar estilos de vida saludables a largo plazo. Las implicaciones abarcan desde el tratamiento de adicciones hasta la promoción de comportamientos de bienestar general.

#### **4.5 Desafíos regulatorios en Argentina**

En Argentina, en los años '50 la Dra. Álvarez de Toledo y el Dr. Alberto Fontana, miembros de la Asociación Psicoanalítica Argentina (APA), llevaron a cabo varios estudios con psicodélicos, pero rápidamente fueron suspendidos por la misma institución por no ajustarse a la cultura institucional. Estos estudios fueron continuados por el Dr. Alberto Fontana, quién renunció a la APA y abrió una clínica privada, utilizando *LSD* como «catalizador del proceso psicoanalítico» (Baca y col., 2023).

Otros médicos como Pérez Morales y Tallaferro formaron parte de los primeros estudios realizados con psicodélicos en Argentina. El marco teórico utilizado en ese momento era el psicoanálisis y el elemento central del proceso era el vínculo terapéutico. En los '50, se investigaba sin experiencia previa y no existían los marcos regulatorios actuales por lo que la

metodología de estudio no era precisa. En la clínica de Fontana se desarrollaron tratamientos con psicodélicos en el contexto de la terapia grupal desde 1959 hasta la década del '60, algo novedoso a nivel mundial. Dichos experimentos se registraron en dos libros, *Psicoterapia con psicodélicos*, y *Psicoanálisis y cambio*, publicados por Fontana y colaboradores. En estos, los autores mencionan que atendieron hasta 600 pacientes por mes en su clínica, la cual estuvo en funcionamiento hasta 1966, cuando se dejaron de utilizar terapias con psicodélicos debido a la creciente popularización de la droga para fines ajenos al ámbito médico (Baca y col., 2023).

Enzo Tagliazucchi, un investigador argentino con doctorado en física y neurociencias por la Goethe University de Frankfurt, ha retomado el estudio de los psicodélicos en Argentina. Desde 2012, ha colaborado en investigaciones en Francia, Alemania, Italia y Reino Unido, incluyendo trabajos con Robin Carhart-Harris en el Imperial College de Londres. En 2017, fundó el laboratorio interdisciplinario COCUCO en la UBA, dedicado al estudio de la conciencia, cultura y complejidad. A partir de 2019, ha sido pionero en estudios nacionales sobre psicodélicos (Baca y col., 2023).

Hasta la fecha, se han realizado dos investigaciones, una sobre los efectos de la *DMT* en 35 personas en un entorno natural, que reveló patrones cerebrales asociados a experiencias místicas similares a los observados en meditadores expertos, y otro estudio sobre microdosis de psilocibina y sus efectos en variables cognitivas y emocionales. Además, en colaboración con el Dr. Ricardo Corral del Hospital «J. T. Borda», han recibido aprobación para un estudio que combina psilocibina y meditación en pacientes oncológicos con depresión y ansiedad (Baca y col., 2023).

Actualmente, estamos presenciando un resurgimiento de la investigación psicodélica en el ámbito clínico. En Argentina, el estudio y desarrollo de nuevos tratamientos con estas sustancias en psiquiatría enfrentan desafíos relacionados con la implementación de políticas

regulatorias. A medida que avance el conocimiento sobre los efectos, mecanismos de acción y potencial terapéutico de los psicodélicos serotoninérgicos, se hace necesario un ajuste en el marco normativo que permita su uso en investigaciones clínicas (Baca y col., 2023).

## 5. Método

A nivel metodológico, el presente estudio tiene como objetivo la realización de una revisión bibliográfica integradora para analizar la eficacia terapéutica de la psilocibina en el tratamiento de la depresión. Silamani y Guirao Goris (2015) señalan que este tipo de revisión se caracteriza por ofrecer un análisis exhaustivo y sistemático que reúne tanto literatura teórica como empírica, permitiendo así generar una visión amplia sobre el tema.

La revisión integradora es un enfoque que sintetiza información de diversas fuentes, integrando tanto estudios cuantitativos como cualitativos. Su principal propósito es proporcionar una comprensión más profunda del tema investigado. Además, este tipo de revisión no solo resume la evidencia disponible, sino que también puede proponer nuevas perspectivas o conceptualizaciones, contribuyendo así al avance del conocimiento en la disciplina (Silamani y Guirao Goris, 2015).

Para este estudio se efectuó una búsqueda en las siguientes bases de datos: Google Académico, *Scielo*, *Dialnet*, *Redalyc*, *PubMed*, *Researchgate*. En atención a los criterios de inclusión, se seleccionaron artículos en inglés de los últimos 5 años, entre el 2019 y 2024 y se incluyeron seis trabajos clave que, aunque publicados en períodos anteriores, entre el 2016 y 2018, son considerados esenciales para comprender la evolución y el estado actual del conocimiento sobre la psilocibina en contextos terapéuticos.

Los criterios de búsqueda incluyeron investigaciones relacionadas con la temática y cuyo acceso sea gratuito al texto completo.

Las palabras claves utilizadas en la búsqueda fueron: *Psilocybin*, *depression*,

*treatment resistant depression, alternative therapies, psychedelics*, Psilocibina, depresión, depresión resistente, terapias alternativas, psicodélicos.

Los criterios de exclusión fueron artículos publicados en años anteriores, que no contenían las palabras clave.

Para seleccionar los tipos de fuente secundarias como artículos de revistas que analizan investigaciones y artículos de revisión, se consideraron los artículos que resultaron relevantes y pertinentes.

## **6. Resultados**

Tras analizar los 17 artículos revisados, se destaca que la psilocibina, utilizada como terapia asistida en combinación con apoyo psicológico, muestra una eficacia significativa para reducir la sintomatología depresiva en pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM), particularmente en aquellos con depresión resistente al tratamiento (DRT).

En pacientes con DRT, se observaron mejoras significativas en los síntomas depresivos tras una o dos sesiones de terapia asistida con psilocibina. Estudios como los de Griffiths y col. (2016), Harris y col. (2017) informaron reducciones rápidas y sostenidas en síntomas depresivos y de ansiedad, con tasas de remisión que superaron el 40% a los seis meses.

Los mecanismos de acción incluyen la disminución de la actividad de la red neuronal por defecto (*DMN*) y la amígdala, incrementando la conectividad funcional y promoviendo la neuroplasticidad.

Se destacó la importancia del «*set y setting*» como factores determinantes en la experiencia subjetiva y los resultados clínicos.

Además, los estudios indican que esta intervención no sólo mitiga la sintomatología depresiva, sino que también induce cambios positivos en la perspectiva, la cognición, el

procesamiento de las emociones y en rasgos de personalidad como la apertura y la extraversión.

En conclusión, los resultados respaldan la eficacia de la psilocibina como una opción terapéutica en contextos clínicos controlados

## **7. Síntesis y conclusiones**

Este estudio permitió responder la pregunta de investigación ¿Es la psilocibina una opción terapéutica eficaz para pacientes con depresión que no han respondido a tratamientos convencionales?. La revisión bibliográfica realizada evidencia que la psilocibina constituye una alternativa terapéutica prometedora para el tratamiento de la depresión, especialmente en casos de resistencia a los tratamientos convencionales (Griffiths y col., 2016; Carhart-Harris y col., 2018). Los efectos terapéuticos de esta sustancia están mediados por sus mecanismos de acción neurobiológicos, particularmente su interacción con los receptores de serotonina 5-*HT2A*. Esta activación desencadena una serie de cambios en la dinámica cerebral, como la disminución de la actividad en la red neuronal por defecto (*DMN*) (Carhart-Harris y col., 2017), un aumento en la conectividad funcional entre regiones cerebrales previamente desconectadas (Carhart-Harris y col., 2016), y una reducción de la actividad de la amígdala, lo que facilita una mayor flexibilidad cognitiva y emocional. Estos procesos permiten una recalibración de los patrones rígidos de pensamiento y una reinterpretación más adaptativa de las experiencias emocionales, aspectos que son clave en la reducción de la sintomatología depresiva (Barrett y col., 2020)..

Aunque el análisis inicial no contemplaba el apoyo psicológico como un eje central, los resultados revisados subrayan su relevancia como un componente crucial en la eficacia de la terapia asistida con psilocibina. Este acompañamiento resulta fundamental para garantizar la seguridad del paciente, facilitar la integración de las experiencias psicodélicas y maximizar

los beneficios terapéuticos a largo plazo (Johnson y col., 2008; Griffiths y col., 2016).

De manera similar, el concepto de «set y setting» no formó parte de los objetivos planteados inicialmente, pero emergió como un factor esencial en los resultados de la revisión. Las expectativas del paciente («set») y el entorno físico y social donde se desarrolla la terapia («setting») tienen un impacto significativo en los resultados terapéuticos y en la calidad de la experiencia psicodélica. Por ello, se considera necesario profundizar en su análisis para optimizar las condiciones en las que se lleva a cabo este tratamiento (Leary y col., 1969; Hartogsohn, 2016).

En conjunto, los hallazgos plantean importantes implicaciones clínicas, posicionando a la psilocibina como una herramienta terapéutica de gran potencial. No obstante, se requieren estudios adicionales para evaluar su eficacia a largo plazo, explorar con mayor profundidad sus mecanismos de acción y establecer protocolos más robustos que integren de manera sistemática factores contextuales como el apoyo psicológico y el «set y setting».

Por otra parte, además de las implicaciones clínicas, el uso de la psilocibina en entornos terapéuticos plantea importantes consideraciones éticas que deben ser abordadas en futuras investigaciones y en la formulación de protocolos de tratamiento. Entre ellas, se destaca la necesidad de garantizar un proceso riguroso de consentimiento informado, en el que los pacientes sean plenamente informados sobre los posibles beneficios, riesgos y la naturaleza de las experiencias psicodélicas. Este aspecto es clave para respetar la autonomía del paciente y fomentar una toma de decisiones consciente y responsable (Johnson y col., 2008; Leary y col., 1969).

Asimismo, la seguridad del paciente constituye un pilar esencial en este enfoque terapéutico. La experiencia psicodélica, al alterar la dinámica cerebral y emocional, requiere un entorno controlado y de apoyo que minimice posibles efectos adversos. La integración de

protocolos de seguridad y la capacitación especializada del equipo terapéutico son fundamentales para garantizar la integridad física y emocional de los participantes (Carhart-Harris y col., 2018).

Por otro lado, se resalta la importancia de evitar la estigmatización asociada al uso de sustancias psicodélicas y promover la transparencia en la comunicación de los resultados y procesos terapéuticos. La difusión de información basada en evidencia contribuye a desmitificar estas intervenciones, facilitando su aceptación tanto en la comunidad médica como en la sociedad en general (Griffiths y col., 2016).

Finalmente, el desarrollo de guías éticas y normativas robustas es esencial para consolidar la práctica clínica y la investigación en este campo. La formulación de estos marcos éticos, que integran aspectos de consentimiento, seguridad, acompañamiento terapéutico y la influencia de factores contextuales «set y setting», permitirá optimizar la aplicación de la psilocibina y asegurar un manejo responsable y respetuoso de la experiencia del paciente (Carhart-Harris y col., 2017).

Incorporar estas consideraciones éticas en futuros estudios y protocolos clínicos no solo refuerza el potencial terapéutico de la psilocibina, sino que también subraya el compromiso con el bienestar y la dignidad de los pacientes, sentando las bases para un avance responsable en la psiquiatría y la neurociencia clínica.

## **8. Aportes y contribuciones de la investigación**

Este trabajo pretende destacar las posibilidades que ofrece la terapia asistida con psilocibina como una alternativa para el tratamiento de la depresión, especialmente en casos de resistencia a los tratamientos convencionales. Los hallazgos revisados sugieren que la psilocibina no solo tiene un impacto positivo en la reducción de la sintomatología depresiva, sino que también promueve cambios significativos en la percepción, la cognición y la forma

en que los pacientes procesan sus emociones. Esto abre una nueva perspectiva en el abordaje terapéutico de los trastornos depresivos, marcando una diferencia respecto a las intervenciones farmacológicas tradicionales.

Los conceptos teóricos y clínicos desarrollados en este trabajo permiten entender que los efectos terapéuticos de la psilocibina están influenciados no solo por su acción farmacológica, sino también por factores contextuales, como el «set y settings», y por la integración de apoyo psicológico. Esto sugiere que la psilocibina, en combinación con enfoques personalizados, puede ofrecer beneficios que trascienden la mera remisión de síntomas, promoviendo una recalibración emocional y cognitiva más profunda.

El aporte principal de esta investigación radica en la integración de los avances neurocientíficos con los enfoques psicológicos y contextuales en el tratamiento de la depresión. Esto contribuye al diseño de tratamientos más integrales que no solo abordan los síntomas, sino que también consideran las experiencias subjetivas de los pacientes, su contexto y sus necesidades emocionales. Además, esta tesis propone reflexionar sobre la importancia de la flexibilidad cognitiva, la neuroplasticidad y la recalibración psicológica como factores clave para el éxito terapéutico.

En última instancia, este trabajo busca sentar las bases para futuras investigaciones que sigan explorando las potencialidades de la psilocibina, no solo como una alternativa a los tratamientos existentes, sino como un modelo innovador que incorpora la interacción entre los factores biológicos, psicológicos y contextuales promoviendo un enfoque más holístico y humano para abordar los trastornos de salud mental.

## **9. Limitaciones de la investigación**

Entre las principales limitaciones de los estudios revisados se encuentra el tamaño

reducido de las muestras en muchos ensayos, lo que limita la posibilidad de generalizar los resultados a poblaciones más amplias. Además, la mayoría de los participantes provienen de contextos occidentales, lo que deja abierta la necesidad de explorar la eficacia de la psilocibina en poblaciones culturales y sociodemográficas diversas. Otro aspecto importante es la falta de estandarización en los protocolos utilizados, incluyendo la variabilidad en las dosis administradas, los intervalos entre sesiones y las metodologías de evaluación, lo que dificulta la comparación directa entre estudios.

Asimismo, los diseños abiertos de algunos ensayos pueden introducir sesgos relacionados con las expectativas de los participantes y de los investigadores. Esto podría influir en los resultados reportados y resaltar la necesidad de más estudios controlados y doble ciego para validar los hallazgos existentes.

Por otro lado, la terapia asistida con psilocibina es un campo en desarrollo, lo que implica que muchos de los estudios actuales se centran en exploraciones preliminares, limitando las conclusiones sobre su eficacia a largo plazo y su seguridad en aplicaciones clínicas más amplias. También es importante considerar que los estudios revisados tienden a centrarse en los efectos positivos, mientras que los posibles riesgos, efectos adversos o complicaciones a largo plazo están menos documentados.

Finalmente, aunque la psilocibina ha mostrado un perfil de seguridad favorable, su aplicación clínica requiere una cuidadosa supervisión y el desarrollo de protocolos específicos, factores que aún necesitan mayor estandarización y validación científica. Estas limitaciones no disminuyen la importancia de los hallazgos, pero resaltan la necesidad de futuras investigaciones que aborden estas áreas críticas para maximizar el potencial terapéutico de la psilocibina.

## **10. Líneas de investigación futuras**

La reciente investigación sobre la psilocibina como opción terapéutica para el tratamiento de la depresión ha abierto nuevas posibilidades en el campo de la psicología y la psiquiatría. Sin embargo, también plantea interrogantes y áreas que requieren una exploración más profunda.

En primer lugar, es fundamental llevar a cabo estudios con muestras más amplias y diseños controlados para validar los hallazgos actuales. Estos estudios deben incluir un seguimiento a largo plazo que permita evaluar no solo la eficacia inicial, sino también la durabilidad de los efectos terapéuticos y la seguridad de la psilocibina.

Además, resulta prioritario profundizar en el entendimiento de los mecanismos de acción neurobiológicos y psicológicos de la psilocibina. Explorar cómo esta sustancia afecta procesos como la neuroplasticidad, la conectividad funcional y la regulación emocional es esencial para comprender plenamente su impacto en el tratamiento de la depresión.

Futuras investigaciones también deberían enfocarse en desarrollar comparaciones directas entre la terapia asistida con psilocibina y los tratamientos convencionales, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (*ISRS*). Esto podría proporcionar una visión más precisa de su eficacia relativa, ayudando a establecer pautas claras para su implementación clínica.

Por otro lado, sería valioso explorar el efecto de la psilocibina en combinación con diferentes enfoques terapéuticos, como terapias basadas en *mindfulness* o terapias cognitivo-conductuales, para identificar posibles sinergias que optimicen los resultados.

Finalmente, es crucial analizar la viabilidad económica y la accesibilidad de la terapia asistida con psilocibina en comparación con las terapias convencionales. Esto incluye evaluar los costos asociados, la infraestructura necesaria y las posibles barreras para su implementación en contextos clínicos más amplios y poblaciones diversas.

## 11. Referencias bibliográficas

- Aaronson, S. T., van der Vaart, A., Miller, T., LaPratt, J., Swartz, K., Shoultz, A., Lauterbach, M., Sackeim, H. A. y Suppes, T. (2024). Psilocibina sintética en dosis única con psicoterapia para episodios depresivos mayores bipolares tipo II resistentes al tratamiento: un ensayo abierto no aleatorizado. *JAMA Psychiatry*, *81*(6). <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/2812443>
- Asociación Estadounidense de Psiquiatría. (2013). *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* (5.<sup>a</sup> ed.). American Psychiatric Publishing. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
- Baca, N. E. (2023). La ciencia psicodélica del siglo XXI. *Vértice Revista Argentina de Psiquiatría*, *34*(160), 79-86. <https://doi.org/10.53680/vertex.v34i160.461>
- Barba, T., Buehler, S., Kettner, H., Radu, C., Cunha, B. G., Nutt, D. J., Erritzoe, D., Roseman, L. y Carhart-Harris, R. (2022). Effects of psilocybin versus escitalopram on rumination and thought suppression in depression. *BJPsych Open*, *8*(6), e163. <https://doi.org/10.1192/bjo.2022.565>
- Barrett, F. S., Doss, M. K., Sepeda, N. D., Pekar, J. J. y Griffiths, R. R. (2020). Emotions and brain function are altered up to one month after a single high dose of psilocybin. *Scientific Reports*, *10*(1). <https://www.nature.com/articles/s41598-020-59282-y>

- Barrett, F. S., Krimmel, S. R., Griffiths, R. R., Seminowicz, D. A. y Mathur, B. N. (2020). Psilocybin acutely alters the functional connectivity of the claustrum with brain networks that support perception, memory, and attention. *NeuroImage*, 218, 116980. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.116980>
- Buckner, R. L., Andrews-Hanna, J. R. y Schacter, D. L. (2008). The brain's default network: Anatomy, function, and relevance to disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1124(1), 1–38. <https://doi.org/10.1196/annals.1440.011>
- Cavanna, F., Muller, S., De la Fuente, L. A., Zamberlan, F., Palmucci, M., Janeckova, L., Kuchar, M., Pallavicini, C. y Tagliazucchi, E. (2021). *Microevidence for microdosing with psilocybin mushrooms: A double-blind placebo-controlled study of subjective effects, behavior, creativity, perception, cognition, and brain activity*. PsyArXiv. <https://doi.org/10.1101/2021.11.30.470657>
- Carhart-Harris, R. L. et al. (2012). Neural correlates of the psychedelic state as determined by fMRI studies with psilocybin. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(6), 2138–2143. <https://doi.org/10.1073/pnas.1119598109>
- Carhart-Harris, R. L., Bolstridge, M., Rucker, J., Day, C. M. J., Erritzoe, D., Kaelen, M., Bloomfield, M., Rickard, J. A., Forbes, B., Feilding, A., Taylor, D., Pilling, S., Curran, V. H. y Nutt, D. J. (2016). Psilocibina con apoyo psicológico para la depresión resistente al tratamiento: un estudio de viabilidad de etiqueta abierta. *The Lancet Psychiatry*, 3(7), 619-627.

[https://www.thelancet.com/journals/lanpsy/article/PIIS2215-0366\(16\)30065-7/fulltext?cc=y=](https://www.thelancet.com/journals/lanpsy/article/PIIS2215-0366(16)30065-7/fulltext?cc=y=)

Carhart-Harris, R. L. y Nutt, D. J. (2017). Serotonin and brain function: a tale of two receptors. *Journal of Psychopharmacology*, *31*(9), 1091–1120.  
<https://doi.org/10.1177/0269881117725915>

Carhart-Harris, R. L., Roseman, L., Bolstridge, M., Demetriou, L., Pannekoek, J. N., Wall, M. B., Tanner, M., Kaelen, M., McGonigle, J., Murphy, K., Leech, R., Curran, H. V. y Nutt, D. J. (2017). Psilocibina para la depresión resistente al tratamiento: mecanismos cerebrales medidos mediante resonancia magnética funcional. *Scientific Reports*, *7*. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-13282-7>

Carhart-Harris, R. L., Bolstridge, M., Day, C. M. J., Rucker, J., Watts, R., Erritzoe, D., Kaelen, M., Giribaldi, B., Bloomfield, M., Pilling, S., Rickard, J. A., Forbes, B., Feilding, A., Taylor, D., Curran, H. V. y Nutt, D. J. (2018). Psilocybin with Psychological Support for Treatment-Resistant Depression: Six-Month Follow-Up. *Psychopharmacology*, *235*(2), 399-408. <https://doi.org/10.1007/s00213-017-4771-x>

Carhart-Harris, R. L. y Goodwin, G. M. (2017). The therapeutic potential of psychedelic drugs: Past, present, and future. *Neuropsychopharmacology*, *42*(11), 2105-2113.  
<https://doi.org/10.1038/npp.2017.84>

Carhart-Harris, R. L., Erritzoe, D., Williams, T., Roseman, L., Nutt, D. J. y Carhart-Harris, R. L. (2017). Neural correlates of the psychedelic state and their relation to

symptom reduction in treatment-resistant depression. *Scientific Reports*, 7(1), Article 11319. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-13282-7>

Carhart-Harris, R. L. y 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://pharmrev.aspetjournals.org/article/S0031-6997\(24\)01296-1/fulltext](https://pharmrev.aspetjournals.org/article/S0031-6997(24)01296-1/fulltext)

Carhart Harris, R. L., Chandaria, S., Erritzoe, D. E., Gazzaley, A., Girn, M., Kettner, H., Mediano, P. A. M., Nutt, D. J., Rosas, F. E., Roseman, L., Timmermann, C., Weiss, B., Zeifman, R. J. y Friston, K. J. (2023). Canalization and plasticity in psychopathology. *Neuropharmacology*, 226, 109398. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0028390822004579>

Carhart-Harris, R., Giribaldi, B., Watts, R., Baker-Jones, M., Murphy-Beiner, A., Murphy, R., Martell, J., Blemings, A., Erritzoe, D., & Nutt, D. J. (2021). Trial of psilocybin versus escitalopram for depression. *The New England Journal of Medicine*, 384(15), 1402–1411. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2032994>

Carhart-Harris, R. L., Leech, R., Hellyer, P. J., Shanahan, M., Feilding, A., Tagliazucchi, E., Chialvo, D. R., & Nutt, D. (2014). The entropic brain: A theory of conscious states informed by neuroimaging research with psychedelic drugs. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8, 20. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00020>

Carod-Artal, F. J. (2015). Alucinógenos en las culturas precolombinas mesoamericanas.

*Neurología*, 30(1), 42–49. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2011.07.003>

Davis, A. K., Barrett, F. S., May, D. G., Cosimano, M. P., Sepeda, N. D., Johnson, M.

W., Finan, P. H., & Griffiths, R. R. (2021). Effects of psilocybin-assisted therapy on major depressive disorder: A randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*, 78(5), 481–489. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2021.6>

Erritzoe, D., Barba, T., Spriggs, M. J., Rosas, F. E., Nutt, D. J., & Carhart-Harris, R.

(2024). Effects of discontinuation of serotonergic antidepressants prior to psilocybin therapy versus escitalopram for major depression. *Journal of Psychopharmacology*, 38(5), 458–470.

<https://doi.org/10.1177/02698811241237870>

Erritzoe, D., Roseman, L., Nour, M. M., Feilding, A., Nutt, D. J., & Carhart-Harris, R.

L. (2018). Psilocybin-induced changes in personality traits in patients with treatment-resistant depression. *Journal of Psychopharmacology*, 32(10), 1041–1047. <https://doi.org/10.1177/0269881118780711>

Erritzoe, D., Roseman, L., Nour, M. M., Feilding, A., Nutt, D. J., & Carhart-Harris, R.

L. (2024). Psilocybin-assisted therapy for depression: Findings from a six-month follow-up study. *Nature Communications*, 13(1), 375.

<https://doi.org/10.1038/s41467-024-45670-9>

Goodwin, G. M., Aaronson, S. T., Alvarez, O., Arden, P. C., Baker, A., Bennett, C., Bird, C., Blamire, A., Brennan, C., Currie, S., Falconer, T., Farquhar, H., Fung, S., Goacher, P., Greer, G. R., Hourd, P., Jones, A., Khan, S., Langer, M., ... Carhart-Harris, R. L. (2022). Single-dose psilocybin for a treatment-resistant episode of major depression. *The New England Journal of Medicine*, *387*(18), 1637–1648. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206443>

González-Maeso, J., Moreno, J. L., Sealfon, S. C., & Wang, H. L. (2023). Effects of psychedelics on synaptic plasticity mediated by TrkB receptor activation. *Nature Neuroscience*, *26*(3), 435–449. <https://doi.org/10.1038/s41593-023-01316-5>

Griffiths, R. R., Richards, W. A., McCann, U., & Jesse, R. (2006). Psilocybin can occasion mystical-type experiences having substantial and sustained personal meaning and spiritual significance. *Psychopharmacology*, *187*(3), 268–283. <https://doi.org/10.1007/s00213-006-0457-5>

Griffiths, R. R., Johnson, M. W., Carducci, M. A., Umbricht, A., Richards, W. A., Richards, B. D., Cosimano, M. P., & Klinedinst, M. A. (2016). Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial. *Journal of Psychopharmacology*, *30*(12), 1181–1197. <https://doi.org/10.1177/0269881116675513>

Gukasyan, N., Davis, A. K., Barrett, F. S., Cosimano, M. P., Sepeda, N. D., Johnson, M. W., & Griffiths, R. R. (2022). Efficacy and safety of psilocybin-assisted treatment

for major depressive disorder: Prospective 12-month follow-up. *Journal of Psychopharmacology*, 36(2), 151–158.

<https://doi.org/10.1177/02698811211073759>

Hartogsohn, I. (2016). Set and setting, psychedelics and the placebo response: An extra-pharmacological perspective on psychopharmacology. *Journal of Psychopharmacology*, 30(12), 1259–1267.

<https://doi.org/10.1177/0269881116677852>

Johnson, M. W., Richards, W. A., & Griffiths, R. R. (2008). Human hallucinogen research: Guidelines for safety. *Journal of Psychopharmacology*, 22(6), 603–620.

<https://doi.org/10.1177/0269881108093587>

Jungwirth, J., von Rotz, R., Dziobek, I., Vollenweider, F. X., & Preller, K. H. (2024). La psilocibina aumenta la empatía emocional en pacientes con depresión mayor.

*Psiquiatría Molecular*. <https://doi.org/10.1038/s41380-024-02875-0>

Kaelen, M., Giribaldi, B., Raine, J., Evans, L., Timmermann, C., Rodriguez, N.,

Roseman, L., Feilding, A., Nutt, D., & Carhart-Harris, R. (2018). The hidden therapist: Evidence for a central role of music in psychedelic therapy.

*Psychopharmacology*, 235(2), 505–519. [https://doi.org/10.1007/s00213-017-4820-](https://doi.org/10.1007/s00213-017-4820-5)

5

Leary, T., Metzner, R., & Alpert, R. (1969). *The psychedelic experience: A manual based on the Tibetan book of the dead*. University Books.

Liu, Q., He, H., Yang, J., Feng, X., Zhao, F., & Lyu, J. (2020). Changes in the global burden of depression from 1990 to 2017: Findings from the Global Burden of Disease study. *Journal of Psychiatric Research*, *126*, 134–140.  
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2019.08.002>

Lupo, C., García Bonetto, G., Corral, R. M., Vilapriño Duprat, M., Alessandria, H., Kanevsky, G., & Perocco, S. (2023). Depresión resistente al tratamiento en Argentina: Resultados de un análisis longitudinal del estudio TRAL. *Vertex Revista Argentina de Psiquiatría*, *34*(161), 32–44.  
<https://doi.org/10.53680/vertex.v34i161.484>

Mason, N. L., Kuypers, K. P. C., Müller, F., Reckweg, J., Tse, D. H. Y., Toennes, S. W., Hutten, N. R. P. W., Jansen, J. F. A., Stiers, P., Feilding, A., & Ramaekers, J. G. (2020). Measured effects of psilocybin on regional glutamate levels and coupling with resting-state functional connectivity in healthy humans. *Neuropsychopharmacology*, *45*(7), 1348–1357. <https://doi.org/10.1038/s41386-020-0718-8>

McIntyre, R. S., Alsuwaidan, M., Baune, B. T., Berk, M., Demyttenaere, K., Goldberg, J. F., Gorwood, P., Ho, R., Kasper, S., Kennedy, S. H., Ly-Uson, J., Mansur, R. B., McAllister-Williams, R. H., Murrough, J. W., Nemeroff, C. B., Nierenberg, A. A., Rosenblat, J. D., Sanacora, G., Schatzberg, A. F., ... Maj, M. (2023). Treatment-resistant depression: Definition, prevalence, detection, management, and

investigational interventions. *World Psychiatry*, 22(3), 394–412.

<https://doi.org/10.1002/wps.21113>

Namkung, H., Lee, B. J., & Sawa, A. (2018). Inferencia causal sobre mediadores fisiopatológicos en psiquiatría. *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, 83, 17–23. <https://doi.org/10.1101/sqb.2018.83.037648>

Nichols, D. E. (2004). Hallucinogens. *Pharmacology & Therapeutics*, 101(2), 131–181. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2003.11.002>

Petri, G. (2014). Homological scaffolds of brain functional networks. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 369(1653), 20130520. <https://doi.org/10.1098/rstb.2013.0520>

Pham, T. H., & Gardier, A. M. (2019). Actividad antidepresiva de acción rápida de la ketamina: Aspectos destacados sobre la neurotransmisión de serotonina, glutamato y GABA en el cerebro en estudios preclínicos. *Pharmacology & Therapeutics*, 199, 58–90. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2019.02.017>

Phillips, M. L., et al. (2003). Neural responses to facial and vocal expressions of fear and disgust. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 270(1523), 1809–1816. <https://doi.org/10.1098/rspb.2003.2444>

Reiff, C. M., Richman, E. E., Nemeroff, C. B., Carpenter, L. L., Widge, A. S., Rodriguez, C. I., ... & McDonald, W. M. (2020). Psychedelics and psychedelic-

assisted psychotherapy. *The American Journal of Psychiatry*, 177(5), 391–410.

<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19010035>

Rodríguez Arce, J. M., & Winkelman, M. J. (2021). Psicodélicos, sociabilidad y evolución humana. *Frontiers in Psychology*, 12, 729425.

<https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.729425>

Rucker, J. J., & Borissova, A. (2023). The development of psilocybin therapy for treatment-resistant depression: An update. *BJPsych Bulletin*, 47(1), 1–7.

<https://doi.org/10.1192/bjb.2023.25>

Rucker, J. J. H., Iliff, J., & Nutt, D. J. (2018). Psychiatry & the psychedelic drugs: Past, present & future. *Neuropharmacology*, 142, 200–218.

<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.12.040>

Schlag, A. K., Schmid, Y., Gandy, S., Zoicas, I., & Liechti, M. E. (2022). Adverse effects of psychedelics: From anecdotes and misinformation to systematic science.

*Frontiers in Pharmacology*, 13, 830603. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.830603>

Siegel, J. S., Subramanian, S., Perry, D., Kay, B. P., Gordon, E. M., Laumann, T. O., Reneau, T. R., Metcalf, N. V., Chacko, R. V., Gratton, C., Horan, C., Krimmel, S. R., Shimony, J. S., Schweiger, J. A., Wong, D. F., Bender, D. A., Scheidter, K. M., Whiting, F. I., Padawer-Curry, J. A., ... Dosenbach, N. U. F. (2024). Psilocybin desynchronizes the human brain. *Nature*, 632(1), 131–137.

<https://doi.org/10.1038/s41586-024-07624-5>

- Silamani, J., & Guirao Goris, A. (2015). Utilidad y tipos de revisión de literatura. *Enfermería Global*, 9(2), 1–10. <https://doi.org/10.4321/S1988-348X2015000200002>
- Tagliazucchi, E., Carhart-Harris, R., Leech, R., Nutt, D., & Chialvo, D. R. (2016). Increased global functional connectivity correlates with LSD-induced ego dissolution. *Current Biology*, 26(8), 1043–1050. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2016.02.010>
- Tagliazucchi, E., Pallavicini, C., Sanz, C., Wainstein, G., & Zamberlan, F. (2021). Baseline power of theta oscillations predicts mystical-type experiences induced by DMT in a natural setting. *Frontiers in Psychology*, 12, 720066. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.720066>
- Teixeira, P. J., Johnson, M. W., Timmermann, C., Watts, R., Erritzoe, D., Douglass, H., Kettner, H., & Carhart-Harris, R. L. (2022). Psychedelics and health behaviour change. *Journal of Psychopharmacology*, 36(1), 12–19. <https://doi.org/10.1177/02698811211008554>
- Timmermann, C., Roseman, L., Haridas, S., Rosas, F. E., Luan, L., Kettner, H., Martell, J., Erritzoe, D., Tagliazucchi, E., Pallavicini, C., Girn, M., Alamia, A., Leech, R., Nutt, D. J., & Carhart-Harris, R. L. (2023). Human brain effects of DMT assessed via EEG-fMRI. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 120(13), e2218949120. <https://doi.org/10.1073/pnas.2218949120>

- Van Elk, M., & Fried, E. I. (2023). History repeating: Guidelines to address common problems in psychedelic science. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, *14*, 1–20. <https://doi.org/10.1177/20451253231198466>
- Vohryzek, J., Cabral, J., Lord, L.-D., Fernandes, H. M., Roseman, L., Nutt, D. J., Carhart-Harris, R. L., Deco, G., & Kringelbach, M. L. (2024). Brain dynamics predictive of response to psilocybin for treatment-resistant depression. *Brain Communications*, *6*(1), fcae049. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcae049>
- Von Rotz, R., Schindowski, E. M., Jungwirth, J., Schuldt, A., Rieser, N. M., Zahoranszky, K., Seifritz, E., Nowak, A., Nowak, P., Jäncke, L., Preller, K. H., & Vollenweider, F. X. (2022). Single-dose psilocybin-assisted therapy in major depressive disorder: A placebo-controlled, double-blind, randomised clinical trial. *eClinicalMedicine*, *56*, 101809. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101809>
- Ziff, S., Stern, B., Lewis, G., Majeed, M., & Gorantla, V. R. (2022). Analysis of psilocybin-assisted therapy in medicine: A narrative review. *Cureus*, *14*(2), e21944. <https://doi.org/10.7759/cureus.21944>

