

**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE VALENCIA**

**San Vicente Mártir**



**POTENCIAL TERAPÉUTICO DE LA  
PSILOCIBINA EN EL CONTEXTO DE  
PSICOTERAPIA COMO TRATAMIENTO  
ANTIDEPRESIVO Y ANSIOLÍTICO**

TRABAJO FIN DE GRADO PARA OPTAR AL TÍTULO DE  
“GRADO EN MEDICINA”

Presentado por:

D<sup>a</sup>. Irene Corral Flores

Tutor:

D. Ignacio Díaz Fernández-Alonso

Valencia, a 10 de mayo de 2023





## AGRADECIMIENTOS

---

En primer lugar, quiero agradecer a mi tutor D. Ignacio Díaz, por sus orientaciones para el desarrollo del trabajo, pero sobre todo por su paciencia.

A la Universidad Católica de Valencia, por permitirme estudiar la carrera que siempre había deseado, y por inculcarnos ideas tan importantes para ser buenos médicos.

A mi familia, por su apoyo incondicional durante toda mi vida y, en particular, durante los últimos años en que han hecho de paracaídas más que nunca. En especial a mis padres, por siempre haber estado dando todo de sí para que mi hermano y yo tuviéramos una vida que nos hiciera feliz vivir.

Finalmente, a mis amigas, por haber hecho de este largo camino algo corto, por el sostén desde lejos y por las que habéis sido familia fuera de casa.



## ÍNDICE

---

1. Resumen .....	5
1.1. Palabras clave .....	5
2. Abstract .....	6
2.1. Keywords .....	6
3. Introducción .....	7
3.1. Compuestos alucinógenos .....	7
3.1.1. Concepto y clasificación de los compuestos alucinógenos .....	7
3.1.2. Historia de los compuestos alucinógenos .....	8
3.2. Psilocibina .....	13
3.2.1. Estructura química .....	13
3.2.2. Obtención y síntesis .....	13
3.2.3. Mecanismo de acción .....	16
3.2.4. Farmacocinética .....	21
3.2.5. Efectos fisiológicos .....	23
3.2.6. Posibles riesgos y efectos adversos .....	27
3.3. Psicoterapia asistida por psicodélicos .....	29
3.4. Evidencias de poder antidepresivo y ansiolítico .....	30
3.5. Contexto actual del trastorno depresivo y del trastorno de ansiedad .....	32
4. Justificación .....	36
5. Hipótesis .....	37
6. Objetivos .....	37
6.1. Objetivo principal .....	37
6.2. Objetivos secundarios .....	37
7. Materiales y métodos .....	38
8. Resultados .....	41
9. Discusión .....	56
10. Conclusiones .....	61
11. Bibliografía .....	62
12. Anexos .....	73

## ÍNDICE DE FIGURAS

---

Figura 1. Número de publicaciones por año según base de datos Pubmed con la búsqueda <i>Psychedelic therapy</i> .....	11
Figura 2. Estructura química de la psilocibina, psilocina y neurotransmisor serotonina ...	13
Figura 3. Ejemplos de hongos alucinógenos que contienen psilocibina .....	14
Figura 4. Biosíntesis enzimática de psilocibina y psilocina a partir del triptófano .....	15
Figura 5. Lugar de acción de la psilocina .....	21
Figura 6. Curva tiempo-concentración de psilocibina en administración de dosis estándar 25mg VO .....	22
Figura 7. Tabla de parámetros farmacocinéticos según dosis de psilocibina (Mediana y percentil 27 y 75) .....	22
Figura 8. Tabla de efectos psíquicos y somáticos de la psilocibina .....	24
Figura 9. Ocupación del 5-HT <sub>2A</sub> R por psilocibina. Mapa cortical del hemisferio izquierdo nivel basal y tras primera administración .....	26
Figura 10. Tabla de efectos adversos descritos tras ingesta de psilocibina .....	28
Figura 11. Modelo escalonado en el manejo de la depresión según Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión en el Adulto, Sistema Nacional de Salud .....	33
Figura 12. Diagrama de flujo PRISMA (2020) .....	40
Figura 13. Distribución del tipo de estudios .....	41
Figura 14. Distribución de los ensayos clínicos según metodología .....	42
Figura 15. Número de artículos según el trastorno potencialmente tratado .....	42
Figura 16. Clasificación según la muestra utilizada para el estudio .....	43
Figura 17. Estudios en los que se sucedió efectos adversos no esperados .....	43

## ÍNDICE DE TABLAS

---

Tabla de resultados 1. Potencial terapéutico a nivel funcional (clínico) de psilocibina junto a asistencia psicológica .....	44
Tabla de resultados 2. Potencial terapéutico a nivel biológico de psilocibina junto a asistencia psicológica .....	52

## ABREVIATURAS

---

<b>5-HT:</b> 5-hidroxitriptamina / serotonina	<b>DRT:</b> Depresión Resistente al Tratamiento
<b>RM ASL:</b> RM Arterial Spin Labeling	<b>TA:</b> Trastornos de Ansiedad
<b>RM BOLD:</b> RM Blood Oxygen Level Dependent	<b>TOC:</b> Trastorno Obsesivo-Compulsivo
<b>11D-ASC:</b> 11-Dimensional Altered States of Consciousness Rating Scale	<b>TEA:</b> Trastorno del Especto Autista
<b>QIDS; QIDS-16:</b> Quick Inventory of Depressive Symptomatology	<b>TDAH:</b> Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad
<b>HAM-D:</b> Hamilton Depression Rating Scale	<b>TEPT:</b> Trastorno de Estrés Post-Traumático
<b>MADRS:</b> Montgomery-Asberg Depression Rating. Scale	<b>TTPA:</b> Trastorno de percepción persistente por alucinógenos
<b>GAF:</b> Global Assessment of Functioning	<b>ISRS:</b> Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina
<b>BDI:</b> Beck's Depression Inventory	<b>ISRN:</b> Inhibidores selectivos de la recaptación de la noradrenalina
<b>STAI-T:</b> State-Trait-Anxiety-Inventory	<b>PAP:</b> Psicoterapia Asistida por Psicoterapia
<b>DSM-5:</b> Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5	<b>MBI:</b> Mindfulness Based Intervention
<b>TDM:</b> Trastorno de Depresión Mayor	

## 1. RESUMEN

---

Tras décadas de olvido, las sustancias alucinógenas están viviendo un nuevo y creciente interés acerca de su potencial terapéutico con respecto a afecciones psiquiátricas. La que más atractivo parece suscitar es la psilocibina, encontrada en su mayoría en hongos del género *Psilocybe*. Esta sustancia actúa a nivel del sistema serotoninérgico mediante un agonismo del receptor 5-HT<sub>2A</sub>, sobre todo. Debido a esto, se le ha atribuido efectos que parecen darle un potencial terapéutico de cara al tratamiento de afecciones como el Trastorno de Depresión Mayor, la Depresión Resistente al Tratamiento y los Trastornos de Ansiedad. Además, los estudios parecen indicar un bajo índice de efectos adversos, así como una baja probabilidad de crear adicción o Síndrome de Abstinencia. Su uso, desde su origen en la antigüedad, parece ser más ventajoso si se hace en el contexto de un guía, por lo que los estudios parecen indicar que la psicoterapia asistida con psilocibina no sólo tiene mejores resultados clínicos, sino que su uso conjunto complementaría los resultados que se conseguirían por separado. Sin embargo, a pesar de los buenos resultados en los ensayos clínicos realizados hasta la ahora, sigue siendo una sustancia que no puede ser usada como medicamento en nuestro país. Resulta, por tanto, necesario profundizar en el tema, entendiendo porqué sería interesante aumentar los esfuerzos en su investigación y, finalmente, acabar usando la psilocibina como tratamiento antidepresivo y ansiolítico en el contexto de psicoterapia.

### 1.1. Palabras clave

Psilocibina; Trastorno depresivo; Trastorno depresivo resistente al tratamiento; Trastornos de ansiedad; Psicoterapia

## 2. ABSTRACT

---

After decades of oblivion, hallucinogens substances are experiencing a new and growing interest about their therapeutic potential with respect to psychiatrics conditions. The one that seems to cause more attraction is psilocybin, which is found mostly in genus *Pilocybe* fungus. This substance acts at the serotonergic system through agonism of 5-HT<sub>2A</sub>, mainly. Because of this, it has been attributed with effects that appear to give some therapeutic power for complaints such as Major Depressive Disorder, Treatment-Resistant Depression and Anxiety Disorders. Furthermore, studies give the impression of showing a low rate of adverse effects, as well as a low probability of creating addiction nor Withdrawal Syndrome. Its use, since its origin in ancient times, seems to indicate that psilocybin-assisted psychotherapy not only does have better clinical outcomes, but its use as a set might supplement outcomes achieved separately. However, despite the good results in clinical trials conducted so far, it is still a substance not allowed to be utilized as a medicine in our country. It is therefore necessary to deepen the subject, getting to understand why it would be interesting to increase efforts in research and, finally, getting to use psilocybin as antidepressant and anxiolytic treatment in the context of psychotherapy.

### 2.1. Key words

Psilocybin; Depressive disorder; Depressive disorder, treatment-resistant; Anxiety disorders; Psychotherapy

## 3. INTRODUCCIÓN

---

### 3.1. Compuestos alucinógenos

#### 3.1.1. Concepto y clasificación de los compuestos alucinógenos

Siendo cierto que la literatura no parece llegar a un acuerdo sobre cómo se deben denominar correctamente estos compuestos (1)(2)(3)(4), a lo largo de este trabajo usaremos como sinónimos alucinógenos serotoninérgicos clásicos y psicodélicos.

La palabra *psicodélico* proviene del inglés *psychedelic*, y este a su vez del griego antiguo *psyché*, *ψυχή* (alma), *δήλη δέλε* (evidente, manifiesta) y del inglés *-ic* (-ico) (5). Esta palabra fue acuñada por el psiquiatra Humphrey Osmond en 1956 en una carta al escritor Aldous Huxley (1). Los psicodélicos son un tipo de compuestos alucinógenos que producen con su ingesta efectos comúnmente llamados alucinaciones, que consisten en alteraciones de la mente, delirios, cambios de humor y sentimientos de desapego y desrealización (6). El psiquiatra J.H Jaffe, una de las figuras más relevantes dentro del estudio de las drogas y adicciones, en 1990 dio la siguiente definición: “[...] la característica que diferencia estos agentes de otras clases de drogas es su capacidad de inducir estados de alteración de la percepción, pensamiento y sensación que no serían experimentadas de otra manera” (6)(7).

Además de como psicodélicos, los alucinógenos clásicos han sido referidos como psicotomiméticos, y enteógenos (8). El término psicomimético se refiere a aquellos compuestos que tienen efectos semejantes a los de una psicosis. Esta denominación parece haber sido descartada debido a que no daban lugar a situaciones psicóticas realistas (6). Enteógeno (etimológicamente *dios adentro*), por su parte, hace referencia a los compuestos que producen visiones y que forman parte de rituales religiosos o chamánicos (9). Es este carácter sagrado y terapéutico de las plantas y hongos de las que derivan estos compuestos la base del concepto *enteógeno* y *planta maestra*, que permiten alterar la percepción del espacio tiempo y la comunicación con la divinidad o los muertos (10).

A grandes rasgos, los compuestos alucinógenos pueden clasificarse en tres grupos: Alucinógenos clásicos o psicodélicos, alucinógenos no clásicos o anestésicos disociativos

y entactógenos o empatógenos (11). Los alucinógenos clásicos se dividen estructuralmente en triptaminas y fenetilaminas, siendo triptaminas el DMT (N,N-dimetiltriptamina), los derivados del DMT 5-MeO-DMT (5-metoxi-N,N-dimetiltriptamina), 5-MeO-DIPT (5-metoxi-N,N-diisopropiltriptamina) y AMT (alfa-metiltriptamina); la psilocibina ([3-(2-Dimetilaminoetil)-1H-indol-4-il] dihidrogenofosfato) y sus metabolitos psilocina, 4H1A (4-hidroindol-3-il-acetaldéido), 4I-IIAA (4-hidroindol-3-il ácido acético) y 4I-IT (4-hidrocitriptofol); y el LSD (dietilamida de ácido lisérgico); y fenetilaminas el MDMA, los MDMA-like como la PMMA (parametoximetanfetamina), la mescalina y sus derivados TMA, DOM, DOET, DOI (2,5-dimetoxi-4-iodoanfetamina) y DOC (2,5-dimetoxi-4-cloroanfetamina), y la anfetamina y metanfetamina. Los alucinógenos no psicodélicos son los llamados anestésicos disociativos DXM (dextrometorfano), ketamina, PCP (fenciclidina), salvinorina A, ibogaína y óxido nitroso. Por último, ejemplo de los entactógenos – empatógenos es el MDMA.

Desde el punto de vista del mecanismo de acción sabemos que los alucinógenos clásicos actúan mediante la vía de la serotonina, siendo principalmente agonistas del receptor 2A de la serotonina (5-HT<sub>2A</sub>). Esto los diferencia de los alucinógenos no psicodélicos debido a que estos compuestos usan la vía del glutamato para su acción al ser antagonistas del receptor de NMDA. Destacando el MDMA (entactógeno) por ser estructuralmente similar a los psicodélicos al ser una fenetilamina, pero difiriendo de ellos en que actúa como agonista de 5HT<sub>2A</sub>, y como inhibidor de la recaptación y liberador de la dopamina y norepinefrina. Finalmente, el grupo de los empatógenos son compuestos inhibidores de la recaptación de la serotonina y dopamina, y liberadores de dopamina y serotonina (8)(12)(13)(14).

### **3.1.2. Historia de los compuestos alucinógenos**

La historia del ser humano está indivisiblemente unida al consumo de sustancias psicoactivas, desde aquellas que derivan directamente de plantas y hongos hasta las más nuevas drogas sintéticas (15).

El primer registro escrito del que se dispone acerca del uso de “hongos mágicos” data de 1529-1579. Se trata del *Códice Florentino o Historia general de las cosas de Nueva España* (14)(16), un manuscrito o estudio etnográfico de Mesoamérica, más

específicamente de México y la civilización de los Nahuas (16). Los Aztecas usaban en sus rituales chamánicos los hongos de la psilocibina conocidos como *teonanácatl* (carne de dios) (6). Su preparación para uso ritual era, y es, diversa, ya fuese crudos, secos o en infusión, dependiendo de la preferencia del chamán. En España, el mural de Selva Pascuala muestra representaciones de figuras fungoides que parecen haber sido asociadas a *P. hispanica*, ligándolo a un posible uso del hongo hace 7.000-9.000 años (10). Se cree que en los ritos de Eleusis llevados a cabo en la Antigua Grecia se tomaba *cyceōn*, una bebida sagrada a base de centeno que contenía un hongo parasítico llamado cornezuelo o ergot (*claviceps purpurea*) (17). Esta sustancia es químicamente similar al LSD, siendo ambos derivados alcaloides de la ergolina. Incluso a día de hoy se siguen usando alucinógenos de forma ritual, como es el caso de la mezcalina en la Iglesia nativa americana (Peyotismo o Religión del Peyote), o en la cuenca del Amazonas donde se realizan prácticas espirituales y de sanación con ayahuasca (1). La ayahuasca es una decocción preparada a partir de dos plantas: *banisteriopsis caapi* y *psychotria viridis*, conteniendo esta última el compuesto alucinógeno DMT (6).

El mundo occidental moderno comenzó su denominado *Primer renacimiento de los psicodélicos* cuando, por primera vez, el químico suizo Albert Hoffman sintetizó en los Laboratorios Sandoz LSD en 1938, lo que además podría ser considerado el nacimiento de la psiquiatría molecular (14). Y fue en 1947 cuando los laboratorios lo comercializaron bajo el nombre comercial de *Delysid* como adyuvante en psicoterapia para estudios experimentales acerca de las psicosis (13). Entre sus indicaciones estaban el tratamiento de neurosis, alcoholismo, conducta criminal, esquizofrenia, parafilias, autismo y conducta verbal (14). Además, Sandoz dio accesibilidad general al compuesto para el estudio de sus propiedades y el uso en estudios experimentales acerca de las psicosis (13)(18).

En 1951, John Gaddun (Universidad de Edimburgo) describió la acción antagonista de 5-HT del LSD gracias a un experimento con preparados de útero de rata y oreja de conejo. Y en 1968 George Aghajanian (Universidad de Yale) demostró que el LSD modulaba la acción neuronal relacionada con 5-HT. Ambos hitos avocaron en la conjetura de que los efectos de esta sustancia se debían a su interacción con el sistema serotoninérgico a nivel del SNC (19).

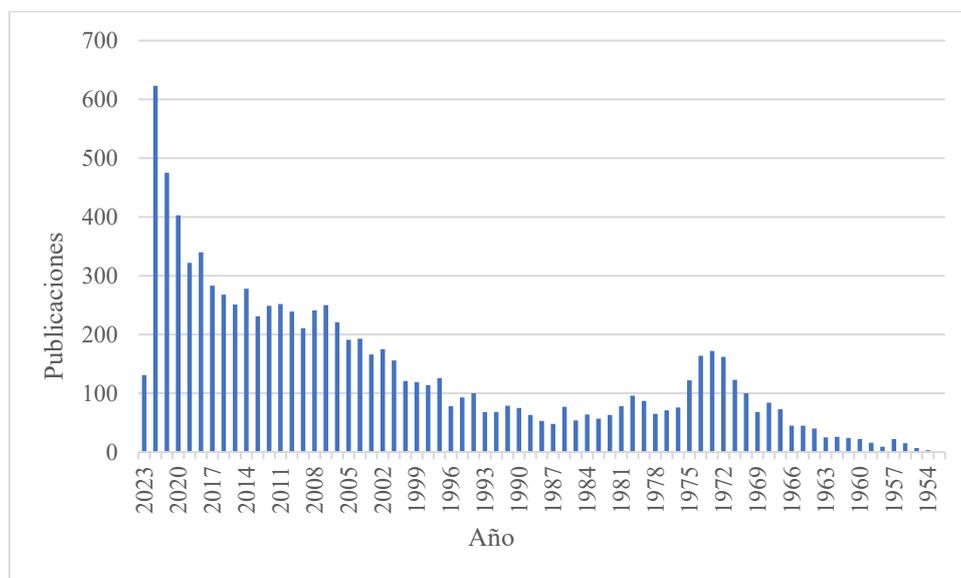
La psilocibina fue introducida a la cultura occidental cuando el micólogo aficionado R. Gordon Wasson y su mujer Valentina Wasson, pediatra, hicieron una publicación en la revista *Life* describiendo su experiencia con la ingesta de psilocibina durante una ceremonia mazateca en México. Tras esto, de nuevo, en 1957 Sandoz y Hoffman aislaron los compuestos psilocibina y su metabolito psilocina a partir de *Psilocybe mexicana*, para más tarde comenzar su producción sin necesidad del cultivo de los hongos (13). Dilucidaron la estructura química y la síntesis en 1958, así como de su metabolito psilocina. Esto podría considerarse el inicio del *Segundo renacimiento de los psicodélicos*. Fue ya en la década de los 60 cuando comercializaron *Indocybin*, una píldora con 20mg de psilocibina (14). Es durante esta época cuando se comienza a hacer estudios experimentales con esta sustancia, destacando el famoso *Experimento de la Capilla Marsh o Experimento del Viernes Santo* (1962) por Walter Pahnke y Timothy Leary en la Universidad de Boston, en el que se administraron cápsulas, unas con alucinógeno y otras con placebo, a 20 estudiantes cristianos protestantes para investigar el potencial de los psicodélicos en la facilitación de llegar a tener experiencias místicas (13)(20).

Durante estos años se vivió un verdadero auge en el estudio y uso de los psicodélicos. Artistas e intelectuales estaban fascinados por la capacidad que les daban de “ir más allá” y con ello poder aumentar su creatividad (10). Tanto es así, que, entre los años 50 y mediados de los 60, llegó a haber más de 1000 estudios, con más de 40.000 individuos, decenas de libros, y hasta 6 conferencias internacionales centrados en la terapia con psicodélicos (6). Teniendo siempre en cuenta que estos estudios no seguían los protocolos típicamente usados hoy día (14)(21), ensayos en trastornos ansiosos, obsesivos y de adicción parecían indicar el potencial terapéutico de estas sustancias en el contexto de psicoterapia, así como un bajo riesgo de toxicidad (1). Parecían tener un gran nivel de seguridad en relación con los psicotrópicos usados en aquel momento como los barbitúricos, incluso tras una sobredosis. De hecho, un análisis de seguimiento a largo plazo del impacto de las administraciones de LSD durante los años 1950 y 1960 concluyó que no había habido un aumento de problemas psiquiátricos (18).

Sin embargo, con su cada vez mayor difusión entre la sociedad y su uso recreacional y sin un ambiente controlado, en especial con la llamada *contracultura hippie*, comenzó la preocupación en gobiernos en Europa y Estados Unidos (13)(14). Resultando

en EE.UU finalmente en la prohibición de estas sustancias por parte de la Administración de Control de Drogas (DEA), en su clasificación dentro de la lista *Drugs Schedule I* por la ley federal *Comprehensive Drug Abuse Prevention and Control Act of 1970* y en la declaración de la *Guerra contra las Drogas (War on Drugs)* por parte del Presidente Richard Nixon; y en su también clasificación dentro de la *Lista I* de la Convención Única de 1967 sobre estupefacientes de la ONU. Las drogas pertenecientes a la *Schedule I* se definen por no tener un uso médico aceptado y ser significativamente potenciales de causar dependencia y daño.

Todo esto desembocó en la asociación histórica y cultural de los psicodélicos como algo estigmatizado, en el final de su uso clínico, y en una sequía en su investigación y desarrollo durante años (1)(13)(14), como se puede ver en la **figura 1**, donde se muestra la relación entre el número de publicaciones realizadas sobre terapia con psicodélicos desde 1952 hasta la actualidad.



**Figura 1. Número de publicaciones por año según base de datos Pubmed con la búsqueda *Psychedelic therapy* (22)**

En los años 90 comenzó de nuevo la tendencia entre varios grupos de investigación de trabajar en torno a los psicodélicos, aplicando los métodos actuales de investigación. Los nuevos pioneros fueron Strassman et al. en EE.UU con DMT, Vollenweider et al. en Suiza con psilocibina, y Leo Hermlé et al. en Alemania con mezcalina. El proceso de esta

nueva ola de investigación tomó dos caminos: estudios de neuroimagen y psicofarmacología en voluntarios sanos, y ensayos clínicos (1)(18). Esto se consideraría como el *Tercer renacimiento de los psicodélicos*.

Desde aquel momento se han fundado diversas unidades y centros de investigación como el *Center for Psychedelic and Consciousness Research* de la Universidad de John Hopkins, y se han incrementado drásticamente las publicaciones, en especial acerca de la psilocibina (11)(14).

La Corte Suprema de EE.UU en 2006 con el *Acto de Restauración de Libertad Religiosa*, empezó a permitir el uso de ayahuasca en las prácticas sacramentales de dos Iglesias sincréticas brasileñas la União do Vegetal y la de Santo Daime (6).

Ha habido un incremento en la atención hacia la Psicoterapia asistida por psicodélicos (PAP), realizándose ensayos clínicos con resultados prometedores con LSD, psilocibina e ibogaína para trastornos por consumo de alcohol y tabaco, ansiedad, TOC, depresión mayor, TEA, y para retrasar el deterioro cognitivo (10). Otras sustancias que están siendo evaluadas como posibles antidepresivos son la ketamina y el DMT, así como el MDMA ha probado tener uso en el tratamiento del trastorno de estrés postraumático. Recordando que algunos derivados alucinógenos ya se usan en el tratamiento de trastornos como el TDAH (d-anfetamina y metilfenidato) (15).

La U.S Food and Drug Administration (USFDA) aprobó en 2019 un fármaco análogo de la ketamina bajo el nombre de *SPRAVATO* (Johnson and Johnson) para tratar el trastorno depresivo resistente al tratamiento. Además, la USFDA en 2018 otorgó el estatus de terapia innovadora a la psilocibina para el tratamiento de trastorno de depresión mayor a Compass Pathways Ltd y Usona Insitute (14)(23).

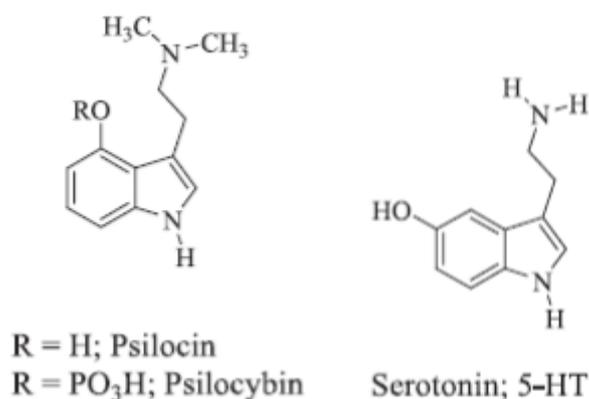
En cuanto a otros cambios en la legalidad de algunas de estas sustancias psicodélicas, en Oregón se ha establecido un camino de legalización para la psilocibina de cara 2023. Los resultados obtenidos con MDMA y psilocibina parecen hacer creer en la posibilidad de que en el futuro cercano se les reclasifique, sacándolos de la *Schedule 1*, dando garantías para un mayor y mejor desarrollo y estudio de sus potenciales terapéuticos (21). Lo que es más, en Australia el mes de febrero de 2023 se ha anunciado que, desde

julio del mismo año, los psiquiatras de este país ya podrán empezar a recetar MDMA para el TEPT y psilocibina para la depresión resistente al tratamiento, convirtiéndose en el primer país en reconocer oficialmente los compuestos alucinógenos clásicos como medicamentos (24).

## 3.2. Psilocibina

### 3.2.1. Estructura química

La psilocibina (4-PO-DMT o [3-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-4-il] dihidrógeno fosfato) es un derivado del triptófano tipo indol (estructura bicíclica con un anillo de seis miembros, benceno, y otro de cinco, pirreno) con una amina (etilamina) como radical sustituyente. Es estructuralmente similar a la serotonina, a diferencia del radical fosfato (25)(26) (**Figura 2**).



**Figura 2. Estructura química de la psilocibina, psilocina y neurotransmisor serotonina. (26)**

### 3.2.2. Obtención y síntesis

La psilocibina se puede encontrar en más de 100 tipos de hongos, siendo la mayoría pertenecientes al género *Psilocybe* (27) (**Figura 3**). Estos hongos están distribuidos globalmente, y el más numeroso es el *P. cubensis* (14). Además, otros hongos pertenecientes al género *Conocybe* también muestran acciones alucinógenas, conteniendo psilocibina y su análogo baeocistina (10).

Por otro lado, debemos recordar que la psilocibina no es el compuesto farmacológicamente activo de los hongos, sino la psilocina (14). Psilocibina y psilocina son dos alcaloides indólicos, y la psilocibina es el éster fosforilado de la psilocina que se encuentra presente en muy pequeñas cantidades. (10). Esto es, la psilocibina es realmente un metabolito secundario de estos hongos (28), considerada profármaco de la psilocina (14), y puede ser sintetizada a través de diversos ciclos (27).

En el ser humano, la psilocibina se desfosforila a psilocina por acción de la fosfatasa alcalina del hígado y por esterasas no específicas en la mucosa intestinal, a diferencia de cómo lo hace en los roedores, que pasa a la circulación sistémica ya estando completamente convertida a psilocina (14).



**Figura 3. Ejemplos de hongos alucinógenos que contienen psilocibina:** (a) *Psilocybe cubensis* ó *Stropharia cubensis* (Hongo de San Isidro) (b) *Psilocybe caerulescens* (Derrumbe, Hongo de desbarrancadero). (c) *Psilocybe mexicana* (Pajarito). (d) *Psilocybe*

*caerulipes* ó *Agaricus caerulipes* (Pajarito de monte o Clavitos del Señor). (e) *Psilocybe stuntzii* (Patas azules de Stuntz o Anillos azules). (f) *Psilocybe cyanenses* (Sombbrero ondulado). (g) *Psilocybe azurescens* (Platillo volador). (h) *Psilocybe pelliculosa*. (i) *Psilocybe tampanensis* (Trufas mágicas, Piedra Filosofal). (j) *Psilocybe baeocystis*. (k) *Psilocybe Hoogshagenii* R. Heim nom. Inval (Pajaritos del bosque) (14).

Una forma de ciclo de biosíntesis de psilocibina se lleva a cabo por la acción de cuatro clusters de genes que codifican los genes de las enzimas catalizadoras de la conversión de triptófano a psilocibina. Estos son los genes Psi ocupantes de una región genómica de ~11e22 kilobases que incluyen los genes codificadores de enzimas biosintéticas (PsiD, PsiK, PsiM, PsiH) y un gen que codifica la PsiT de función desconocida.

La biosíntesis comienza con la descarboxilación del triptófano a triptamina por la PsiD. El citocromo monooxigenasa P-450 (PsiH) hidroxila la triptamina a 4-hidroxitriptamina. Después, la 4-hidroxitriptamina es forforilada por PsiK a norbaeocistina. Después, la PsiM realiza la metilación iterativa de la amina para formar baecocistina y tras esto psilocibina. La psilocina se deriva de la desfosforilación espontánea de la psilocibina, y puede revertirse su transformación hacia psilocibina por la PsiK (Figura 4).

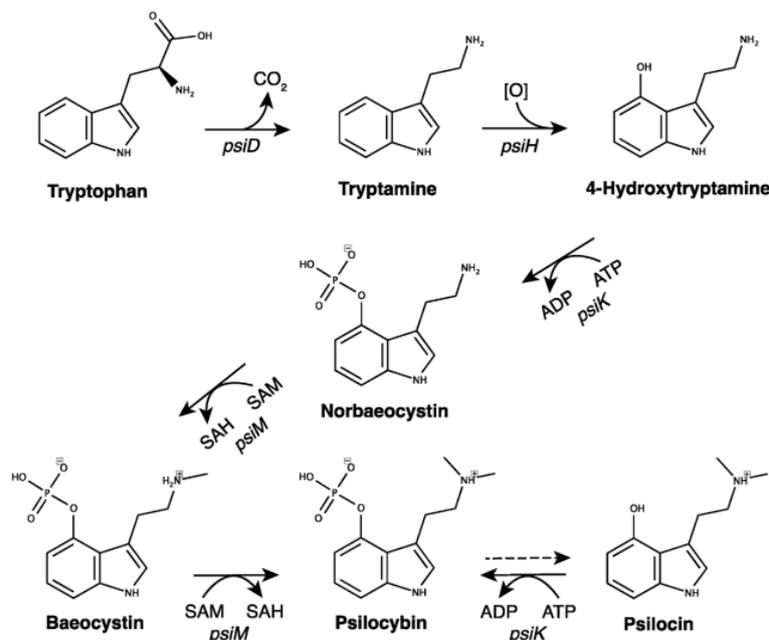


Figura 4. Biosíntesis enzimática de psilocibina y psilocina a partir del triptófano (28).

Existen especies de hongos *psilocybes* que además biosintetizan  $\beta$ -carbolidas, como el harmano, la harmina o el norharmane; que inhiben la familia de las monoaminoxidasas (MAO) encargadas de la degradación de la serotonina, psilocibina y químicos relacionados (28).

A pesar de la creciente necesidad de psilocibina en los últimos años e interés en su extracción de forma natural a partir de hongos, el rendimiento obtenido no es económicamente viable más allá de para su uso recreativo.

Mayoritariamente la psilocibina producida sintéticamente se realiza mediante un proceso de síntesis química descrita por Nichols y Frescas en 1999 (14)(29) que resulta complicado y caro. COMPASS Pathways recientemente ha patentado un método de síntesis que incrementa el rendimiento de la psilocibina semipura hasta un 75% (en comparación con el 20% de sus orígenes con Hoffman), aún así resultando caro debido a la necesidad de utilización de 4-hidroxiindol como sustrato de inicio.

Desde el campo de la bioingeniería se ha explorado la producción de psilocibina, consiguiéndose reducir significativamente los costes gracias al uso de sustratos más baratos como la glucosa. También, a raíz de la descripción de la producción de psilocibina por el *P. Cubensis* en 2017, se ha iniciado un método de producción a partir de *Aspergillus nidulans*. Otro tipo de procedimientos se han desarrollado con *E. coli* y su capacidad de bioconversión in vivo de psilocibina a partir de sustratos de 4-hidroxiindol, serina y metionina. O bien, producción de novo de derivados de triptamina y psilocibina en *Saccharomyces cerevisiae*, a partir de los conocimientos de biosíntesis de *P. cubensis*, siendo un importante logro en cuanto al desarrollo de metodologías de síntesis de psilocibina de un modo más económico y consiguiendo un mejor rendimiento. Estos son algunos ejemplos de desarrollo en la actualidad siendo necesario una mayor investigación para la optimización de la síntesis de psilocibina (14).

### **3.2.3. Mecanismo de acción**

La serotonina (5-HT) actúa ejerciendo el papel de hormona y de neurotransmisor. Puede encontrarse en plaquetas, mastocitos, células enterocromafines a nivel periférico; y en neuronas serotoninérgicas a nivel del SNC (19).

Deriva del triptófano a través de dos reacciones: el triptófano se hidroxila a 5-hidroxitriptófano por actuación de la enzima triptófano hidroxilasa, para luego descarboxilarse por la enzima amino descarboxilasa, pasando a ser 5-HT. Su degradación, principalmente, se produce por la desaminación de la que se encarga la monoamina oxidasa (MAO) resultando en 5-hidroxiindolacetaldeído para después oxidarse y acabar en el metabolito ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) (19)(30).

El receptor de la serotonina 5-HT<sub>2A</sub> forma parte de la familia de los receptores acoplados a proteína G (GPCR) (31). Se encuentran localizados en diversas áreas del cerebro que tienen relación con las psicosis y los síntomas psicóticos, áreas como el córtex prefrontal, la periferia, cuerpo estriado, área tegmental ventral y tálamo (14). Aunque es cierto que existe cierta heterogeneidad en su localización, existiendo cierta escasez en las áreas sensoriomotoras y especial densidad en las áreas de asociación y relacionadas con la visión, así como en el claustrum o claustrum cerebral. Se encuentran en cuerpos celulares y dendritas apicales de neuronas piramidales en la capa V de la corteza cerebral. También se encontrarían en menor medida en interneuronas gabaérgicas encargadas de la regulación de los impulsos nerviosos de células piramidales (32). Así mismo, en el área tegmental ventral encontramos adicionalmente cuerpos celulares dopaminérgicos vinculados con procesos de recompensa y regulación de la emoción y con comportamientos cognitivos. La psilocibina actúa a nivel prefrontal, de la región límbica y de la amígdala; y parece interactuar, pero no directamente, con la vía dopaminérgica mesolímbica encargada del sistema de recompensa (14).

Está implicado en la neurogénesis, pudiendo modular la plasticidad sináptica mediante el aumento en largo plazo de la excitabilidad y el ratio de impulsos de neuronas glutamatérgicas y GABAérgicas.

La unión del 5-HT<sub>2A</sub> con proteínas heterotriméricas Gq/G11 produce la activación de la fosfolipasa C (PLC) y con ello al incremento de liberación de Ca<sup>2+</sup> desde el retículo endoplasmático. El influjo de Ca<sup>2+</sup> activa la proteína de unión al elemento de respuesta al AMPc (CREB) a nivel neuronal, lo que deriva en la transcripción del factor neurotrófico derivado del cerebro (FDNC ó BDNF en inglés) (31). Sin embargo, el papel de esta vía en cuanto a los efectos de los alucinógenos no está claro, dado que estimulan la señalización

PLC-IP con una baja eficacia. De hecho, hay estudios que hablan de la posibilidad de que se generen además de con la señalización PLC-IP mediada por Gq con otras vías que se acoplan al 5-HT<sub>2A</sub> como la fosfolipasa A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>), liberación de ácido araquidónico mediada por PLA<sub>2</sub> y activación de ERK1/2 dependiente de Gi/o asociada a Gβγ (19).

El FDNC es un miembro de la familia de las neurotrofinas a la que pertenecen el factor de crecimiento nervioso (NGF), neurotrofina-3 (NT-3) y neurotrofina-4 (NT-4), que forma parte de procesos de maduración neuronal, formación y plasticidad sinápticas, del mismo modo que está relacionado con diversas patologías psiquiátricas (esquizofrenia, discapacidad intelectual, autismo o depresión, entre otras) y su tratamiento (33). De tal forma que, niveles descendidos de FDNC se han relacionado con el trastorno depresivo mayor y se correlacionan con comportamientos con tendencia suicida. Los antidepresivos, el sueño, el ejercicio físico y la psilocibina aumentan sus niveles, de la misma manera que se ha visto que niveles basales altos de FNDC se correlacionan con un mayor índice de respuesta a tratamiento con ISRS en depresión (34).

Por otro lado, el 5-HT<sub>2A</sub> puede formar heterodímeros con otros GRPRs como por ejemplo el receptor 5-HT<sub>1A</sub>, el receptor de dopamina D<sub>2</sub> y el receptor metabotrópico de glutamato mGlu. Existen, en adición, estudios que hablan del aumento del BDNF como respuesta a la estimulación del 5-HT<sub>2A</sub>, lo que plantea la posible interacción funcional entre las vías de señalización del 5-HT<sub>2A</sub> y del TrkB.

El TrkB (receptor de tropomiosina quinasa B) es un transductor de señales intracelulares del BDNF. Se expresa mayoritariamente en el SNC, en especial a nivel del córtex frontal, hipocampo, córtex cerebeloso, sistema visual, hipotálamo, striatum, sustancia negra y núcleo dorsal del rafe. La unión del TrkB con BDNF conduce a la autofosforilación de residuos de tirosina en el dominio citoplasmático del TrkB, y con ello la activación de las vías de señalización vía de las proteínas cinasas activadas por mitógenos (MAPK), la fosfoinositol 3-cinasa (PI3K)-AKT, y fosfolipasa Cγ1 (PLC-γ1). Esta señalización BDNF-TrkB cobra importancia en la regulación de la supervivencia y migración neuronal, crecimiento neurítico y potenciación a largo plazo. Cabe destacar que la señalización mediada por TrkB es crucial para la respuesta a fármacos antidepresivos tanto clásicos como no convencionales (31).

Como ya sabemos, la psilocibina pertenece a los llamados alucinógenos clásicos o psicodélicos, los cuales actúan a través del sistema serotoninérgico (5-HT) ejerciendo de agonistas del receptor 5-HT<sub>2A</sub> (8)(12)(13)(14). Sin embargo, los psicodélicos tienen un mecanismo de acción que es más complejo de lo que se creía originalmente, habiéndose demostrado que también interactúan con los receptores 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2B</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>, 5-HT<sub>6</sub> y 5-HT<sub>7</sub> (11).

La psilocibina y psilocina predominantemente ejercen su actividad agonista sobre los receptores de serotonina 5-HT<sub>1A</sub> y 5-HT<sub>2A/C</sub>, siendo este último el que primariamente se considera necesario para el efecto alucinógeno del compuesto (35). Para demostrar su efecto a nivel del receptor 5-HT<sub>2A</sub>, se ha usado la ketanserina, un antagonista del 5-HT<sub>2A</sub> que bloquea la acción de la psilocibina (27)(32)(36). El metabolito psilocina, además del 5-HT<sub>2A</sub>, tiene la capacidad de unirse a los receptores 5-HT<sub>2B</sub>, 5-HT<sub>1D</sub>, dopaminérgico D<sub>1</sub>, 5-HT<sub>1E</sub>, 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>5A</sub>, 5-HT<sub>7</sub>, 5-HT<sub>6</sub>, D<sub>3</sub>, 5-HT<sub>2C</sub> y 5-HT<sub>1B</sub>, según orden decreciente de afinidad (10)(13). Su afinidad varía en un rango de entre 3 a 500 nM, lo que es comparable a la propia de la serotonina (36).

La psilocina es lipofílica, siendo capaz de cruzar la barrera hematoencefálica y unirse a los receptores de serotonina, en comparación con la psilocibina que es hidrófila y no puede realizar este paso (37).

Como se dijo en el anterior apartado, una vez ingerida, la psilocibina pierde el grupo fosfato y se convierte en psilocina. A nivel del córtex prefrontal origina la activación del receptor 5-HT<sub>2A</sub> lo que aumenta la actividad de la vía glutaminérgica con la liberación de glutamato, y de los receptores NDMA y AMPA (10). Por otro lado, el agonismo por 5-HT<sub>2AR</sub> aumenta la secreción de serotonina lo que produce excitabilidad en las neuronas piramidales a nivel del córtex, así como la secreción de glutamato en el neocórtex. Es decir, el agonismo por 5-HT<sub>2AR</sub> indirectamente activa la vía del glutamato a nivel del área prefrontal, y con ello se genera un aumento del BDNF (34). **(Figura 5)**. Con el aumento de la expresión de FDNC, se produce un incremento en la neurogénesis a nivel del hipocampo. Mientras se produce el aumento de serotonina en el cortex prefrontal, se produce un aumento de dopamina a nivel del núcleo accumbens. Esta variación en el tono

dopaminérgico y serotoninérgico se relaciona con la activación de los receptores 5-HT<sub>2A</sub> y 5-HT<sub>1A</sub>, siendo responsable de la psicoestimulación y mejoría del ánimo.

Por otro lado, la psilocibina parece generar esa neuroplasticidad y neuritogénesis mediante el receptor para neurotrofinas TrkB y el receptor de rapamicina mTOR, así como ese aumento en la expresión de FDNC (10).

El mTOR es una serina/treonina cinasa que es centro catalítico de dos complejos definidos por la interacción con la proteína accesoria raptor (mTORC1), que es sensible a la rapamicina; o la proteína accesoria rictor (mTORC2) que es insensible a la rapamicina. Tiene funciones pleiotrópicas, siendo partícipe de la regulación del inicio de la transcripción de ARNm y la traducción a proteínas. También es partícipe de la organización del citoesqueleto de actina, del tráfico de membrana, la degradación de proteínas, la señalización de PKC y la biogénesis del ribosoma. Finalmente, sabemos que regula rutas de señalización esenciales, y es partícipe en el acoplamiento del estímulo de crecimiento y progresión del ciclo celular. (38)(39). La vía de señalización de mTOR contiene factores de crecimiento extracelular y estado de nutrición celular que sirven para regular el crecimiento y metabolismo, lo que es crucial para la neurodegeneración, de modo que, una señalización intacta mTOR es esencial para una plasticidad sináptica duradera y el aprendizaje espacial. En concreto, el mTORC1 es un sensor de energía y nutrición celular y un transductor de factores de crecimiento tales como insulina, IGF-1 y BDNF. La activación de BDNF mediante mTORC1 juega un papel en el aprendizaje y memoria, mientras que la inhibición de mTORC1, rapamicina o reducciones genéticas en mTORC1, bloquea consolidaciones de memoria como el miedo condicionado y la última fase de la potenciación a largo plazo (40). El incremento de los factores neurotróficos conlleva la neurogénesis del hipocampo, así como, desde un punto de vista conductual, la extinción de los comportamientos condicionados por el miedo (10).

Cabe tener en cuenta que, la activación que produce a nivel general de la corteza se confirma por el hecho de que tras su ingesta se produce un aumento en la tasa metabólica de glucosa (CMR<sub>glu</sub>, en inglés) en el córtex prefrontal, cíngulo anterior, córtex temporal y putamen; lo que se correlaciona con la disolución del ego (14).

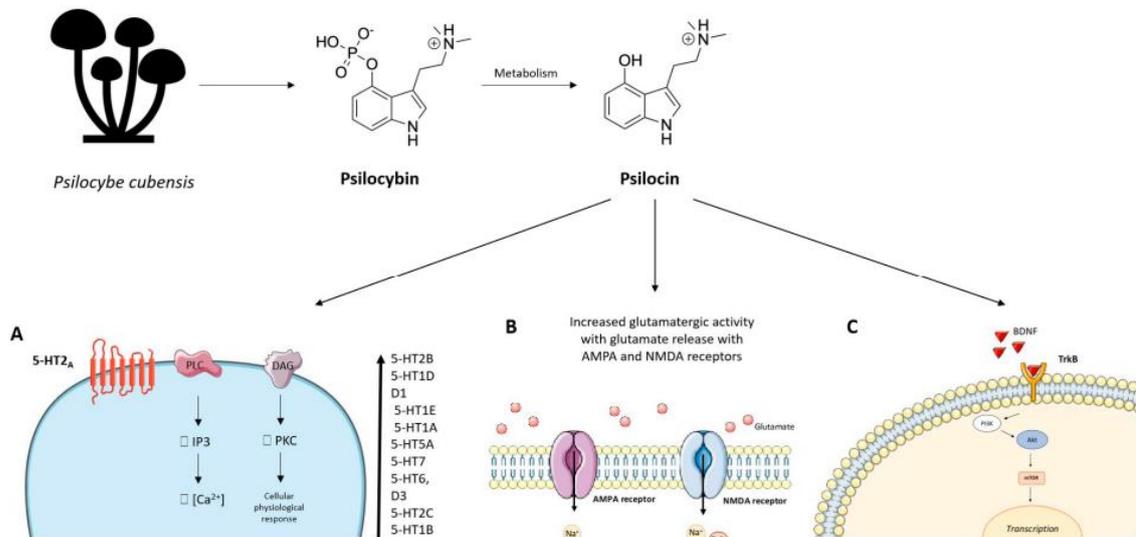


Figura 5. Lugar de acción de la psilocina (10)

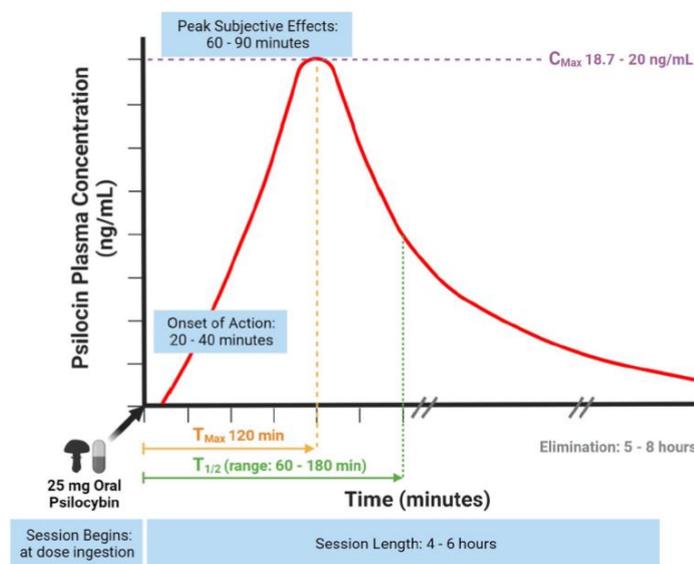
### 3.2.4. Farmacocinética

Los psicodélicos de forma general se consideran sustancias de acción rápida. Por su lado, los efectos de los hongos mágicos dependen de su especie según la concentración de metabolitos activos de cada una y de la mentalidad, metabolismo y nivel de tolerancia individual (14).

La vida media de la psilocibina con su administración vía oral de 8-25 mg es de 2.5 horas en sangre, apareciendo en plasma a los 30 minutos (41). El inicio de los efectos psicoactivos es a los 20-40 minutos y un efecto y concentración pico a los 60-90 minutos seguidos de unos 60 minutos de plateau para después ir descendiendo en su concentración. Los efectos desaparecen a las 6-8 horas tras su administración. Administrada vía intravenosa su semivida es de 30 minutos con una duración de sus efectos psicoactivos de 15-30 minutos.

Se ha evidenciado que cantidades equimolares de psilocibina y psilocina producen efectos psicotrónicos similares. Niveles en plasma de 4-6 ng/mL de psilocina se correlacionan con efectos psicológicos ya perceptibles. De hecho, estudios hablan de que 3-5 mg generan efectos simpaticomiméticos, pero no alucinógenos. Se estima que existe una biodisponibilidad de 52.7% tras la administración de 10-20 mg VO de psilocibina (12)(14).

Un estudio reciente refiere que aprox. 80% de la psilocina que circula en plasma se metaboliza a psilocina-O-glucurónido en la fase II hepática de glucuronidación (conjugación) por las enzimas UGT 1A10 y UGT 1A9. Este metabolito secundario está inactivo y se aclara renalmente junto a psilocina no conjugada y psilocibina no metabolizada (37). Al menos 2/3 de la excreción renal se produce tras 3 horas, con diferencias interindividuales (41). El 20% de psilocina circulante se metaboliza por otras vías como la MAO, ALDH o citocromo oxidasa; y se excreta con la bilis en las heces. La eliminación total ocurre a las 24 horas, siendo completada en su mayoría a las 8 horas (37).



**Figura 6. Curva tiempo-concentración de psilocibina en administración de dosis estándar 25mg VO (37)**

La psilocibina sigue un modelo linear dosis dependiente y bidireccional. Estudios han demostrado los parámetros farmacocinéticos mostrados en la **Figura 7**, siendo los datos expresados en mediana y percentil 27 y 75 (25)(42).

Dosis	0,3 mg/kg	0,6 mg/kg
AUC	140 µg.h/L (102 -175)	267 µg.h/L (201-175)
Tmax	2,03 h (1,15-2,07)	2,05 h (1,55-2,08)
Cmax	16 µg/L (14,5-17,2)	37,6 µg/L (27,7-43,2)

**Figura 7. Tabla de parámetros farmacocinéticos según dosis de psilocibina (Mediana y percentil 27 y 75) (25)(42)**

### 3.2.5. Efectos fisiológicos

Los efectos generados por la psilocibina se pueden dividir en 4 áreas: área perceptual, área cognitiva, área emocional y área de disolución del ego.

En el área perceptual los efectos son dosis-dependientes y varían desde imágenes mentales hasta alucinaciones complejas, así como distorsión, intensificación de la percepción, y alucinaciones básicas. El sentido del tiempo, localización y causalidad puede llegar a perder su linealidad causa-efecto. En cuanto al área cognitiva, los efectos pueden ser paradójicos y enigmáticos. Rasgos relacionados con la creatividad pueden verse acentuados como el pensamiento divergente, asociaciones de palabras poco típicas, patrones de lenguaje o asignación de significado a estímulos musicales. Desde el área emocional se genera una intensificación de los sentimientos, con ampliación del rango de emociones de entre las que se sintieron durante la exposición a la psilocibina, y una incrementada variedad de emociones como estados de euforia únicos que se caracterizan por sonrisas involuntarias, risa incontrolable, sentimiento de perdón, de conexión, atontamiento, mareo, jovialidad, exuberancia o emociones negativas. Estos efectos emocionales, en contextos de apoyo, normalmente se tratan de una experiencia positiva que va en camino de respuestas constructivas a estímulos sociales y del medio. Finalmente, en cuanto a la disolución del ego, puede ser desde algo leve hasta ser drástico siguiendo una relación dosis-dependiente. Con altas dosis de ingesta puede ser cuando se experimente disolución del yo y de la identidad, sentido de conexión con el medio o el universo o experiencias místicas, pudiendo ser regulado con estímulos como la música. Este tipo de experiencias, sin embargo, pueden ser las que acaben modulando con mayor facilidad cambios a largo plazo y rasgos de personalidad.

Sin embargo, a pesar de estos efectos que pueden parecer no convenientes, se ha de tener en cuenta que, por un lado, los efectos deletéreos de la psilocibina comparado con otras drogas que alteran la mente son relativamente bajos, y que, por otro lado, pueden ser modulados según las necesidades clínicas de cada individuo (43).

Otro modo de dividir los efectos de la psilocibina es, como podemos ver en la **Figura 8**, en 2: psíquicos y somáticos (14)(27).

Efectos psíquicos (12-20 mg VO)	Efectos somáticos
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Activación de la afectividad</li> <li>- Alucinaciones hipnagógicas</li> <li>- Ensoñaciones</li> <li>- Introspección</li> <li>- Experiencias místicas</li> <li>- Ilusiones</li> <li>- Sinestesia</li> <li>- Alteraciones del pensamiento</li> <li>- Alteraciones del sentido del tiempo</li> </ul>	<p>8-12 mg VO, IM:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Midriasis</li> <li>- Taquicardia</li> <li>- Bradicardia</li> <li>- Hipotensión</li> <li>- Hipertensión</li> <li>- Náuseas</li> <li>- Hiperreflexia tendinosa</li> <li>- Hiporreflexia tendinosa</li> <li>- Dismetría</li> <li>- Temblores</li> </ul> <p>Estudios con 25 mg VO, 3 dosis/día, durante 21 días consecutivos, no han demostrado alteraciones significantes más allá de los efectos mencionados.</p>

**Figura 8. Tabla de efectos psíquicos y somáticos de la psilocibina (14)(27)**

La psilocibina produce un cambio en la conciencia profundo con una intensificación de las respuestas afectas, así como de la habilidad de introspección, la regresión a pensamientos considerados más primitivos o característicos de la niñez, y activación de engramas con importantes procesos emocionales (44). Los efectos positivos agudos inducidos por la psilocibina como la experiencia mística o la sensación de gozo, parecen estar asociados con buena respuesta a largo plazo en depresión, ansiedad y adicciones (45). Incluso, un estudio habla de que la psilocibina puede ser protectora de posibles recidivas de necesidad de tratamiento diario médico con antidepresivos (46). La persistencia de los efectos positivos parece indicar que la desestabilización aguda a nivel de redes neuronales modifica su actividad de una forma alargada en el tiempo. Parece alterar las redes de actividad neuronal reduciendo la conectividad con la red neuronal por defecto (RDN) encargada de la conciencia y de los constructos de alto nivel como la conciencia del yo, lo que es clave para el mantenimiento de la integración cognitiva y la

restricción (44). Induce alteraciones en la conectividad del cerebro mediante la desintegración de redes de asociación y la integración de redes de función sensorial, lo que parece mediar los efectos subjetivos que produce y las alteraciones de la mente. Así como, posiblemente ejerce sus efectos simpaticomiméticos mediante interacciones del córtex y el tálamo por medio de circuitos de retroalimentación. (14). Pero, aunque es cierto que ejerce efectos a nivel simpático (presión arterial, frecuencia cardíaca, midriasis), sin embargo, no es común que la psilocibina genere alteraciones en el electrocardiograma, en la temperatura corporal, ni en el balance iónico, glucosa o colesterol (44).

Cabe destacar y tener en cuenta que la psilocibina, al igual que otros tanto alucinógenos clásicos, al actuar por vía serotoninérgica no es probable que genere adicción, puesto que esto está relacionado con la vía dopaminérgica (44)(47). Lo que, es más, tiende a la taquifilaxia, concepto que se refiere a la reducción rápida del efecto de una droga al administrarse en repetidas dosis debido a ese mecanismo de acción (44).

En cuanto al resigo de toxicidad por la psilocibina, parece tener un bajo riesgo (47). Los efectos negativos agudos incluyen ansiedad, dolor de cabeza, insomnio y náuseas, que están relacionados con toxicidad serotoninérgica (45).

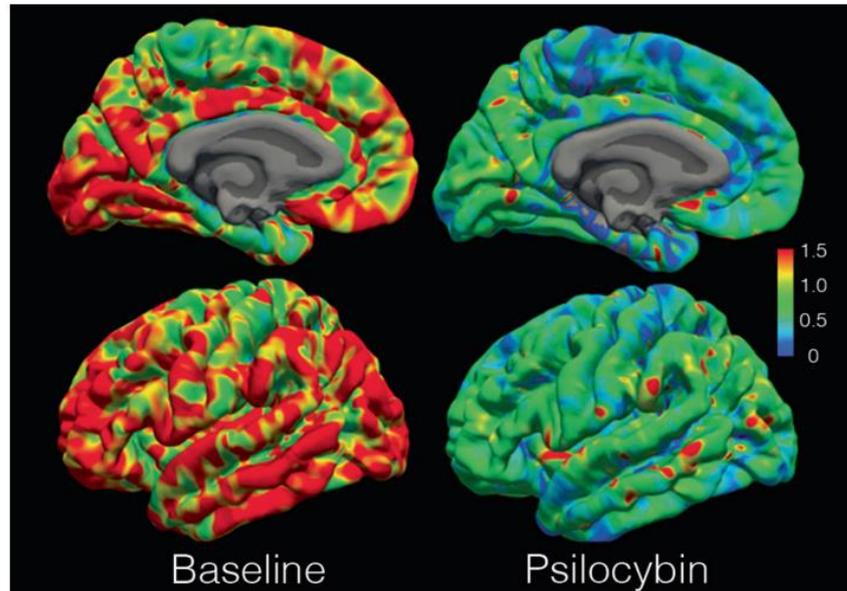
### **3.2.5.1. Cambios a nivel cortical observados con estudios de imagen**

El PET (Tomografía de emisión de positrones) es una herramienta de diagnóstico por imagen que es capaz de cuantificar la unión a receptores *in vivo*. Los estudios con PET en la administración de una droga junto a un radiomarcador adecuado, pueden dilucidar conocimientos sobre las relaciones entre niveles de concentración de la droga, su ocupación, y las asociaciones que tiene en cuanto a la respuesta clínica y los posibles efectos secundarios (48)(49).

Con el [11C]Cimbi-36, un radioligando agonista de 5-HT<sub>2R</sub> se ha realizado un estudio para ver el papel de forma directa del 5-HT<sub>2AR</sub> en los efectos psicodélicos de la psilocibina y sus concentraciones plasmáticas, usando la combinación de imagen del PET y de RM. En este estudio se observó cómo la concentración de psilocina plasmática y la ocupación del receptor estaban asociadas, así como las sensaciones de los efectos del

psicodélicos están relacionados con la ocupación cortical y con los niveles plasmáticos.

**Figura 9.**



**Figura 9. Ocupación del 5-HT<sub>2A</sub>R por psilocibina. Mapa cortical del hemisferio izquierdo nivel basal y tras primera administración (48)**

Estudios usando PET con [18F]fluorodeoxyglucose ([18F]FDG) han mostrado que la psilocibina a dosis de 0.20-0.36 mg/kg VO, produce un patrón hiperfrontal, con un aumento metabólico en las regiones corticales frontolateral y frontomedial y en la arteria cerebral anterior. Sin embargo, otros estudios con RM hablan de que la psilocibina reduce la actividad cerebral en el estado de reposo. Con la administración de 2 mg IV se midió la concentración de psilocibina, el flujo sanguíneo regional y la oxigenación venosa mediante RM ASL (*arterial spin labelling*) y BOLD (*blood-oxygen level-dependent*). Se observó la reducción del flujo sanguíneo y de la señal BOLD en la arteria cerebral anterior y en el córtex prefrontal medial, así como la reducción entre la conexión entre el córtex prefrontal y el córtex cingulado posterior. Con esto se concluyó que la psilocibina suponía la reducción de la actividad y conectividad en la red neuronal por defecto (3).

En otro estudio se concluyó que los cambios cerebrales en cuanto a su actividad no son los mismos el día postratamiento con una dosis alta a los que tienen lugar durante el estado agudo de psicodelia. En el primer caso, el del uso como tratamiento en depresión, se observa una tendencia de reintegración modular y un efecto mínimo de

integración/segregación a nivel global. En el segundo escenario, se observa desintegración modular e integración global (50).

### **3.2.6. Posibles riesgos y efectos adversos**

Una diferencia importante de los compuestos alucinógenos en comparación con otras drogas psicoactivas es que no producen dependencia ni adicción, es decir, no interfieren a nivel del sistema de recompensa mesolímbico, siendo por tanto considerados psicológicamente seguros (51). Existen estudios con modelos preclínicos de psilocibina y LSD que ha mostrado ausencia de dependencia física y de síntomas de abstinencia, con un muy bajo potencial de riesgo de abuso. Cabe destacar que la psilocibina tiene tolerancia cruzada con el compuesto alucinógeno LSD. Existen estudios que muestran que la psilocibina tiene un potencial de dependencia incluso inferior al de la cafeína, y que se encuentra, dentro de las sustancias clasificadas como drogas de abuso, como una de las de menor riesgo de muerte. Además, un estudio controlado en voluntarios sanos concluyó tras la administración de altas dosis de psilocibina que, un 30% de los participantes tuvieron sensación de miedo extremo, y que, sin embargo, un 80% de estos hablaron de un incremento en su bienestar. Otro estudio habla de que las sensaciones desagradables como ansiedad o confusión tienden a tener una naturaleza transitoria y no disminuyen el efecto terapéutico (52).

Sin embargo, existen algunos casos descritos del denominado Trastorno de percepción persistente por alucinógenos (TTPA, HPPD en inglés) bajo el uso de psilocibina, aunque no existe una prevalencia amplia del mismo. El Trastorno de percepción persistente se clasifica en dos: Tipo I o tipo flashback; y tipo II. El Tipo I consiste en imaginaciones visuales que pueden llegar a provocar sentimientos incómodos, aunque a algunos de los pacientes que lo sufren no les supone ningún tipo de problema. Además, tiene una naturaleza de curso corto, reversible y benigno. Este tipo se parece más a la definición dada por el CIE-10 del TTPA. Por su parte, la naturaleza del Tipo II es de curso largo, irreversible o con reversibilidad lenta; y penetrante con peor pronóstico. Consiste en *viajes* largos y recurrentes, con dificultad para el paciente de adaptarse a ello y en ciertos casos necesitando medicación. Este tipo se parece más a la definición dada por el DSM-5 (53).

Ante todo, se debe recordar tener en cuenta que el riesgo de intoxicación por psilocibina está relacionado con las variaciones en la concentración según cada hongo, fallos en la cuantificación de las dosis según peso y número de hongos, o tomas de dosis muy altas; así como de diferencias individuales en cuanto a tolerancia (54). La toxicidad de una droga se define como un ratio específico entre la dosis activa de la misma y la dosis letal, pudiéndose calcular mediante la *dosis letal 50* (LD50, definida como la dosis individual de una sustancia que mata al 50% de una población sujeta a la misma, mediante una vía de administración específica y para una especie específica). En el caso de la psilocibina, la LD50 es de 280 mg/kg en ratas, significando que una persona de 60 kg de peso necesitaría hasta 17 kg de hongos frescos para alcanzar esta cantidad (55).

A pesar de esto, se han descrito algunos efectos tóxicos a diferentes niveles tras la ingesta de psilocibina, mostrados en la **Figura 10**.

Cardiovascular	Neurológico	Respiratorio
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Taquicardia</li> <li>- Hipertensión</li> <li>- Hipotensión</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Cefalea</li> <li>- Confusión</li> <li>- Euforia</li> <li>- Debilidad muscular</li> <li>- Alucinaciones, ilusiones</li> <li>- Ataques de pánicos</li> <li>- Desrealización</li> <li>- Sinestesia</li> <li>- Convulsiones</li> <li>- Alteraciones del pensamiento y del espacio tiempo</li> <li>- Casos de accidentes fatales por desestabilización emocional o alucinaciones fuertes que predisponen a comportamientos de riesgo</li> <li>- Vértigo</li> <li>- Ansiedad, agitación</li> <li>- Tolerancia con el uso repetitivo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hipoxemia transitoria</li> </ul>

Gastrointestinal	Renal	Ocular	Hematológicos
- Náuseas	- Insuficiencia renal aguda	- Midriasis	- Leucopenia transitoria

**Figura 10. Tabla de efectos adversos descritos tras ingesta de psilocibina (41)(51)**

### 3.3. Psicoterapia asistida por psicodélicos

Estudios parecen demostrar que el tratamiento con psilocibina junto a apoyo psicológico tiene efectos clínicos a largo plazo. Sin embargo, son varios los enfoques que se están realizando en cuanto a la guía psicológica que se aporta durante las sesiones de toma de psicodélicos, como la psilocibina, o incluso no llegan a aparecer explicados en los artículos (56)(57)(58).

En primer lugar, debemos saber que la EAP (*European Association for Psychotherapy*) define la psicoterapia como el tratamiento integral, consciente y planeado basado en la formación amplia y específica acerca de las alteraciones del comportamiento, enfermedades o necesidades amplias del desarrollo personal, en relación con causas y factores psicosociales, así como psicosomáticos. Como vía para esto, hace uso de métodos psicoterapéuticos científicos, mediante interacción de uno o varios pacientes con uno o varios psicoterapeutas, con miras a paliar o eliminar la sintomatología, cambiar actitudes y patrones conductuales alterados, y favorecer un camino hacia la maduración, desarrollo, salud mental y bienestar (59)(60).

Como decíamos, se debe entender que la efectividad del tratamiento va a depender de factores individuales, el contexto en el que se realiza la toma y la psicoterapia que guía el proceso. A esto se le denomina *set and setting* (apoyo y entorno), siendo el *set* los factores individuales y el *setting* los factores externos (61). El apoyo psicológico se compondría de tres pilares diferentes: preparación, apoyo en fase aguda y peri-aguda; e integración. La preparación consiste en conocer al paciente y su *background*, crear una relación de confianza y dar información acerca de lo que se puede experimentar con la toma de psilocibina y como gestionarlo. El apoyo consiste en mantenerse presente a nivel físico y emocional para el paciente antes, durante y tras la sesión. La integración, finalmente, consiste en la escucha sin prejuicios de la experiencia y su posible significado, así como en dar consejo para mantener y cultivar cambios positivos en su vida (46).

La meditación mindfulness se usa como apoyo en psicoterapia con las Intervenciones basadas en mindfulness (MBI), de entre las cuales destacan la Terapia cognitiva basada en la conciencia plena (MBCT) y el Programa de reducción de estrés basado en el mindfulness (MNRS). La MBCT se trata de una variante de la terapia cognitiva conductual cuyo objetivo es la prevención de recaídas, mientras que el MBRS tiene como meta el abordaje y manejo de situaciones estresantes. Las sesiones son semanales, en grupo, y de un par de horas de duración, siendo normalmente unas 8 sesiones. Se desarrollan en torno a la detección y el aprendizaje de habilidades para enfrentar las sensaciones corporales, los pensamientos y los sentimientos que se asocian a recaídas (59)(62). Existen estudios que parecen avalar una acción complementaria de la psilocibina y este tipo de terapias de cara a mejoría clínica de sintomatología depresiva, así como a niveles biológicos y estructurales en el SNC (62).

Por otro lado, encontramos la Terapia enfocada en la compasión (CFT), la cual ofrece al paciente una razón de fundamento y prácticas que ayudaría a realzar los efectos clínicos de la terapia asistida con psilocibina gracias a aumentar la conexión y la compasión por uno mismo y por los demás. Existen estudios que parecen vislumbrar que la psilocibina, de igual modo, puede aumentar la autocompasión y reducir la autocrítica como actos de compasión. Se centra en tres sistemas de regulación: el de protección contra amenazas relacionado con estrategias de defensa, el de búsqueda de impulsos y recursos relacionado con los logros y adquisición de recursos y recompensas; y el calmante y de asociación relacionado con la capacidad de calmarse y contentarse a uno mismo.

De cualquier modo, el tratamiento con psilocibina y apoyo psicológico parece tener efectos a largo plazo y de forma rápida. Así mismo, debemos tener en mente que se ha de tratar de realizar un manejo psicológico desde un enfoque no directivo, empático, calmado, seguro y de apoyo, muchas veces usando elementos como la música (58).

### **3.4. Evidencias de poder antidepressivo y ansiolítico de la psilocibina**

Un ensayo clínico no aleatorizado abierto en 2016 estudió la viabilidad y eficacia de la psilocibina en el contexto de psicoterapia como manejo para la depresión resistente al tratamiento. Su muestra se configuraba con 12 pacientes diagnosticados bajo criterios del DSM-5 de Trastorno de Depresión Mayor, con grado que iba desde moderado a severo, y

sin una mejoría clínica tras 2 cursos de tratamiento con antidepresivos de familias farmacológicas diferentes administradas de forma correcta. Todos tuvieron dos contactos con la psilocibina, una primera toma de 10mg y otra de 25mg, considerada esta segunda como dosis alta. Entre cada una de las tomas hubo una separación de 7 días. Antes de esto, tuvieron una sesión de preparación con psiquiatras, así como las sesiones de dosificación se llevaron a cabo bajo un ambiente tranquilo y relajado y con supervisión de mano de dos psiquiatras. En todo momento se llevó un control de seguridad para posibles efectos adversos esperados. Los resultados se midieron mediante diferentes escalas, tanto de medición de depresión como de ansiedad; desde el momento del inicio o basal, a las 1, 2, 3, 5 semanas y a los 3 meses. Las escalas utilizadas fueron 11D-ASC (*11-Dimension Alters States of Consciousness Questionnaire*), QIDS y QIDS-16 (*Quick Inventory of Depressive Symptomatology*), HAM-D (*Escala de Depresión de Hamilton*), MADRS (*Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale*), GAF (*Global Assessment of Functioning*), BDI (*Inventario de Depresión de Beck*), STAI-T (*State-Trait Anxiety Inventory*), y SHAPS (*Snaith-Hamilton Pleasure Scale*). La reducción máxima de la sintomatología se observó a las dos semanas. Todos los pacientes demostraron tener una reducción a la semana después de la toma de 25mg. Ocho pacientes llegaron a una remisión total de su trastorno depresivo a la semana, 7 a los tres meses mantenían niveles de la buena respuesta al tratamiento y 5 seguían en estado de remisión. Además de la disminución sintomatológica depresiva, la ansiedad basal se vio disminuida (35) (63).

El mismo grupo de trabajo realizó un estudio de las mismas características, esta segunda vez con una muestra de 20 pacientes y con un seguimiento de 6 meses. Los resultados fueron que el tratamiento fue tolerado correctamente y sin registros de efectos adversos. La sintomatología de nuevo se vio reducida, tanto la depresiva como la ansiosa, incluso a los 6 meses desde la última sesión de dosificación. La puntuación en la GAF aumentó a la semana del tratamiento. La escala QIDS-SR16 y la HAM-D mostró disminución en el riesgo de suicidio. (35)(46).

### 3.5. Contexto actual del trastorno depresivo y del trastorno de ansiedad

#### a. Trastorno depresivo

El trastorno de depresión mayor (TDM) según criterios del DSM-5 consiste en la aparición de un estado deprimido y/o pérdida de interés que han de estar presentes durante unas dos semanas como mínimo. A lo que hay que añadir síntomas como cambios en el apetito, reducción de horas de sueño, pérdida de energía, sentimientos de inutilidad o culpa, desconcentración y pensamientos de muerte. Los criterios diagnósticos, se encuentran **anexados (anexo 1)** (64).

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se estima que un 3.8% de la población sufre de depresión. Aproximadamente 280 millones de personas en el mundo la padecen, y más de 700.000 personas mueren al año por suicidio, siendo la cuarta causa de muerte entre el rango de edad de 15 a 29 años (65).

Un 30% de los pacientes que sufren TDM y reciben un adecuado tratamiento farmacológico consigue una completa remisión de sus síntomas, frente al 70% de pacientes que o bien experimentan una respuesta al tratamiento sin remisión de sintomatología completa, o bien una ausencia de respuesta. Este último caso es lo que se consideraría depresión resistente al tratamiento (DRT). Sin embargo, no existe un consenso en cuanto a la definición de la DRT (66). La Agencia de Medicina Europea (EMA) habla de DRT en cuanto a aquel paciente que no muestra una clara mejoría clínica tras el tratamiento de al menos dos antidepresivos de diferentes clases a dosis, período de tiempo de tratamiento y adherencia al mismo adecuados (66)(67). Se han utilizado diferentes estrategias para abordar el tratamiento de la DRT como maximizar el régimen inicial, cambiar a un antidepresivo diferente o iniciar una terapia combinada o de aumento de dosis; sin haber un acuerdo en cuanto a cuál sería la mejor opción (66).



**Figura 11. Modelo escalonado en el manejo de la depresión según Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión en el Adulto, Sistema Nacional de Salud (59)**

En la **figura 11** se muestra el esquema del modelo escalonado para el manejo del trastorno depresivo según la Guía de Práctica Clínica del Sistema Nacional de Salud (SNS) sobre el Manejo de la Depresión en el Adulto (59). El arsenal terapéutico y sus recomendaciones de uso por la APA (American Psychological Association) ha desarrollado un manual en el que aparecen así como consejos para el manejo de la depresión (68). Nosotros nos centraremos en explicar a grandes rasgos la parte referente al manejo farmacológico.

La farmacoterapia se basa en la hipótesis de una deficiencia de neurotransmisores monoaminérgicos (serotonina, dopamina y norepinefrina) y en sus receptores, debido a su papel en la regulación del estado de ánimo, la excitación y la memoria. Sin embargo, comúnmente los antidepresivos se han de tomar de forma crónica debido a la alta tasa de recidiva con su discontinuación. De este modo, es frecuente la asociación de farmacoterapia junta a psicoterapia. Ejemplos de psicoterapia son la terapia cognitivo conductual y la terapia interpersonal, estando ambas dirigidas a la modificación, de forma respetuosa, de las bases conductuales y cognitivas mediante diversas sesiones con un profesional (62).

Dentro del arsenal farmacológico encontramos diversos antidepresivos, que, según su mecanismo de acción, son los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS) (paroxetina, citalopram, escitalopram, fluoxetina, sertralina, fluvoxamina), moduladores de la transmisión serotoninérgica (vortioxetina), inhibidores selectivos de la

recaptación de la noradrenalina (ISRN) (reboxetina), bloqueo del 5HT<sub>2A</sub> e inhibición de la recaptación de 5HT (IRAS) (trazadona), inhibición de la recaptación de noradrenalina y dopamina (IRND) (bupropion), inhibición no selectiva de la recaptación de 5-HT y NA (antidepresivos tricíclicos) (amitriptilina, clomipramina, imipramina, nortriptilina, desimipramina, doxepina, trimipramina), inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) (iproniácida, tranilcipromina, moclobemida), inhibidores reversibles de la monoaminoxidasa A (RIMA) (isocarboxácida, fenelcina), alfa-2-antagonistas (aumento de los niveles de NA y 5-HT) (mirtazapina, mianserina), estimulación de los receptores melatoninérgicos MT<sub>1</sub> y MT<sub>2</sub> y bloqueo 5-HT<sub>2C</sub> (agomelatina) (69).

## **b. Trastorno de ansiedad**

Los trastornos de ansiedad engloban entidades tales como mutismo selectivo, ansiedad por separación (mayoritariamente como entidades en la infancia, entre los 4 y 18 años), fobias específicas, ansiedad social, ansiedad generalizada (entidades tanto de la infancia como de la adultez), trastorno de pánico, agorafobia (mayoritariamente durante la adultez), trastorno de ansiedad inducido por sustancias/medicamentos (64)(70). Los criterios diagnósticos de cada una de estas entidades se encuentran reflejados en la Guía de consulta DSM-5, **anexada (anexo 2)** (64).

En la clínica los criterios diagnósticos son de utilidad dado que las diferencias entre los trastornos de ansiedad y la ansiedad normativa son a veces difíciles de definir. El miedo y la ansiedad pueden ser confundidos. Mientras que el miedo es un sentimiento consciente debido a una situación de amenaza o peligro, la ansiedad tiene que ver con el sentimiento de amenaza o peligro anticipado acerca de algo que puede ser real o imaginado. Ambos casos son mecanismos de supervivencia y adaptación, y es en la clínica cuando se ha de reconocer cuándo han pasado a ser sentimientos desproporcionados que alteran el funcionamiento normal de la persona.

En cuanto a la epidemiología de los trastornos de ansiedad, aun partiendo de la base del existente infradiagnóstico, entre los 15 y 25 años existe una prevalencia de entre el 20% y el 30%; y en la adultez entre el 10% y el 14% reúnen los criterios. Los estudios demuestran que existe una razón de prevalencia de un 1 año de vida, siendo indicativo de su naturaleza como entidad crónica y recurrente.

En su abordaje, la psicoterapia es la primera línea de actuación, siendo en algunos casos necesario usar terapia farmacológica en combinación con esta. De nuevo, nosotros nos centraremos en lo que es el arsenal farmacológico. La farmacoterapia también se considera como tratamiento de primera línea en ciertos casos como la cronicidad, complejidad o ansiedad junto a depresión (70).

La primera línea dentro del arsenal farmacológico son los ISRSs como el escitalopram, la sertralina o la fluoxetina, debido al ratio riesgo/beneficio, aunque esto no evita efectos secundarios como nerviosismo durante las sesiones terapéuticas, insomnio, disfunción sexual, problemas gastrointestinales, embotamiento afectivo o emocional, e incluso existen casos de alarma en cuanto a aumento en el riesgo de ideación suicida. Otros fármacos antidepresivos que se usan en su tratamiento son los ISRNs como la venlafaxina, los antidepresivos tricíclicos, los IMAOs. Sin embargo, la acción terapéutica de los antidepresivos tarda en hacer efecto entre 2-3 semanas, o más, por lo que no se pueden usar como tratamiento agudo. El uso de las benzodiacepinas, por su parte, está altamente generalizado, pero debido a sus efectos secundarios como dependencia, síntomas de abstinencia, deterioro cognitivo y muertes por sobredosis -sobre todo si se asocian a ingesta de alcohol-, se ha establecido la recomendación de que sólo aquellos pacientes sin un historial de trastorno de abuso de sustancias se pueden considerar aptos para su prescripción, y esta debe ser de una temporalidad mínima. Además, durante su uso en combinación con antidepresivos, se debe ajustar a una dosis mínima y se debe realizar su retirada tan pronto como sea posible. También encontramos otros fármacos como la pregabalina (anticonvulsivo, bloqueador de los canales de calcio) y la duloxetina (ISRN). Sin embargo, a pesar de un buen ratio de eficacia-tolerabilidad, la pregabalina se ha clasificado en el Reino Unido como sustancia de clase C.

Cuando ninguno de los fármacos que típicamente se utilizan en el tratamiento de la depresión tiene efecto terapéutico o existe una mala tolerancia, ya sea en monoterapia o en combinación, se puede tener en cuenta el uso de fármacos *off-label*. Entre estos encontramos anticonvulsivos como la gabapentina, antipsicóticos de segunda generación como la quetiapina, hipnóticos sedantes como la eszopiclona o el ocinaplon, simpaticolíticos como la prazosina, agomelatina, o el bupropion (71).

## 4. JUSTIFICACIÓN

---

Desde los años 90 se ha presenciado un nuevo resurgir del estudio de las sustancias alucinógenas como potenciales tratamientos para diversos trastornos psiquiátricos. Sustancias como la psilocibina, el MDMA y la ketamina parecen ser las que más curiosidad crean en el mundo científico, siendo, sobre todo, la psilocibina la más estudiada en la actualidad.

A pesar de seguir considerándose sustancias clasificadas en la *Lista I* de la Convención Única de 1967 sobre estupefacientes de la ONU (1)(13)(14), es decir, sustancias que no se deben considerar como medicación debido a su alto riesgo, la psilocibina, gracias a los pequeños ensayos clínicos realizados hasta la fecha, va ganado mayor confianza. Esto podemos verlo con hechos como el que haya conseguido el estatus de terapia innovadora para el tratamiento de depresión mayor por la FDA (14)(23), e incluso, que ya en 2023 en Australia se han reconocido como medicamentos el MDMA y la psilocibina, siendo esta última indicación para la depresión resistente al tratamiento (24).

Por otro lado, es algo conocido por todos que los trastornos mentales son un problema de salud a nivel mundial que además va en aumento. Actualmente contamos con un amplio arsenal terapéutico para trastornos como TDM, DRT y TA, sin embargo, el porcentaje de pacientes que no consiguen los resultados óptimos con estas pautas es importante. No pudiendo tampoco olvidar la cantidad de efectos secundarios que estos fármacos tienen, afectando incluso a actividades de la vida diaria y cansando verdaderos estados de dependencia.

Es por esto que, parece importante investigar el potencial terapéutico de la psilocibina como posible nueva terapia dado que, por un lado, los ensayos parecen estar dilucidando su buen perfil terapéutico, y por otro lado se sabe que sus efectos secundarios son menores, teniendo además un bajo riesgo de toxicidad, de adicción, dependencia y de producción de síndrome de abstinencia. A esto hay que añadirle la necesidad de investigar lo que es hasta ahora el *modus operandi* en cuanto al trabajo en psicoterapia, debido a que parece ser un factor clave de cara a obtener unos mejores resultados clínicos y un mayor grado de confianza y satisfacción por parte de los pacientes intervenidos.

## 5. HIPÓTESIS

---

Los últimos estudios parecen avalar la teoría de que la psilocibina tendría un buen potencial terapéutico para tratar trastornos psiquiátricos tales como el trastorno de depresión mayor, la depresión resistente al tratamiento y los trastornos de ansiedad, entre otros. Por otra parte, se sabe que desde que originalmente se consumía en la antigüedad, se llevaba a cabo a través de medios rituales con un guía que ayudaba a llegar al nivel transcendental que se buscaba. Esta fórmula se traduciría en la actualidad científica como la psicoterapia asistida por psicodélicos.

Es por esto que, teniendo en cuenta la literatura, consideramos que la revisión bibliográfica realizada ayudará a vislumbrar los conocimientos que se tienen hasta la fecha al respecto. Así como entender su potencial uso como tratamiento innovador y ventajoso, y ver cómo de beneficioso sería usar el fármaco en el contexto de psicoterapia, pareciendo conseguirse mejores resultados.

## 6. OBJETIVOS

---

### 6.1. Objetivo principal

Estudiar y exponer el potencial clínico del psicodélico psilocibina en el contexto de psicoterapia para el tratamiento de trastornos mentales como Trastorno de Depresión Mayor, Depresión Resistente al Tratamiento y Trastornos de Ansiedad; mediante la realización de una revisión bibliográfica sistemática.

### 6.2. Objetivos secundarios

Realizar una revisión farmacológica de la psilocibina.

Conocer cuál fue el germen del uso e inicio en la investigación con compuestos alucinógenos, de su cese y de su nueva aparición en el mundo científico.

Entender la necesidad de cambio en la legislación para poder potenciar nuevas y más amplias líneas de investigación con psilocibina.

## 7. MATERIAL Y MÉTODOS

---

La metodología utilizada en este estudio es la revisión sistemática de trabajos recuperados mediante revisión bibliográfica. Se ha realizado teniendo en cuenta las directrices de Cajal et al (72) y siguiendo las orientaciones de la Declaración PRISMA (2020) para revisiones sistemáticas y metaanálisis (73).

Para la revisión de la literatura, se utilizaron las bases de datos bibliográficas PubMed (Bases de Datos Bibliográficas Medline) y WOS (Web of Science). En ellas, se utilizó la ecuación de búsqueda (((psilocybin) OR (psilocin)) AND (((depressive disorder) OR (treatment resistant depression)) OR (treatment-resistant depression)) OR (anxiety disorder))) AND ((psychotherapy) OR (psychedelic-assisted psychotherapy)).

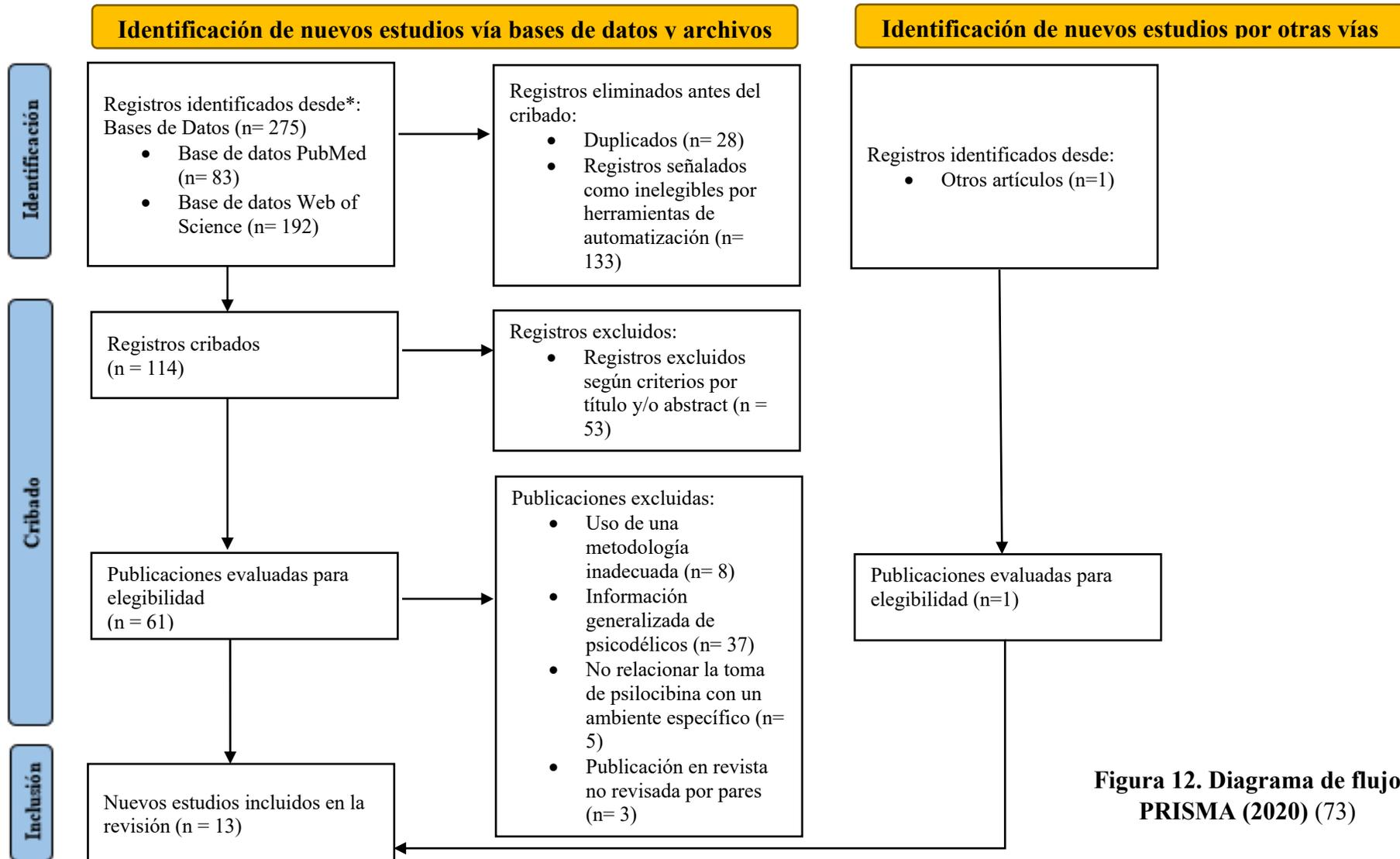
Con esta primera búsqueda sin herramientas de automatización se obtuvieron un total de 275 artículos (83 en PubMed y 192 en WOS), y eliminando los duplicados, así como utilizando herramientas de automatización para buscar los artículos en inglés y español, publicados desde el 2015 hasta la actualidad (abril de 2023) y de acceso libre, se acabaron obteniendo 114 artículos. Además, se incluyó un artículo de forma manual sacado de uno de los artículos encontrados mediante la búsqueda durante la fase de elegibilidad.

En la fase de cribado, en un primer momento se pasó a la lectura de abstract, título y palabras clave, según las cuales en base a criterios de inclusión se eliminaron 53 artículos, quedando un total de 61 publicaciones. Los criterios de inclusión en los que se basó este cribado fueron los siguientes: 1) inclusión de alguno de los términos de búsqueda en el título, el resumen o las palabras clave; 2) estudios realizados en humanos; 3) estudios publicados en revistas revisadas por pares; 4) estudios clínicos que evalúen los efectos propios de la psilocibina considerándolos como potencialmente terapéuticos para el trastorno depresivo y trastorno de ansiedad.

En la fase de elegibilidad, se realizó la lectura del contenido completo de los 61 artículos incluidos mediante el cribado y del artículo incluido a través de otra publicación. A los 62 artículos se les aplicó los criterios de exclusión, quedándonos con un total de 13 artículos para nuestro estudio. Los criterios aplicados fueron los siguientes: 1) estudios con

modelos animales; 2) estudios que sean tipos de publicaciones que no incluyan estudios originales y revisiones, como cartas al director, capítulos de libro, material editorial o resúmenes de congresos; 3) estudios acerca de los psicodélicos con una visión general para el tratamiento de trastornos mentales como la ansiedad y la depresión; 4) estudios acerca del potencial terapéutico de la psilocibina en otros trastornos diferentes al trastorno depresivo y al trastorno de ansiedad; 5) estudios que no hablen del potencial terapéutico de la psilocibina como tratamiento del trastorno depresivo y trastorno de ansiedad; 6) estudios en los que no se asocie la toma de psilocibina a un ambiente específico y guiado por un especialista, como podría ser algún tipo de psicoterapia. Algunos de estos artículos fueron excluidos debido a un criterio de exclusión, y otros fueron excluidos de acuerdo con más de uno.

Este flujo de metodología se ve reflejado en la **figura 12** correspondiente con el Diagrama PRISMA del estudio.

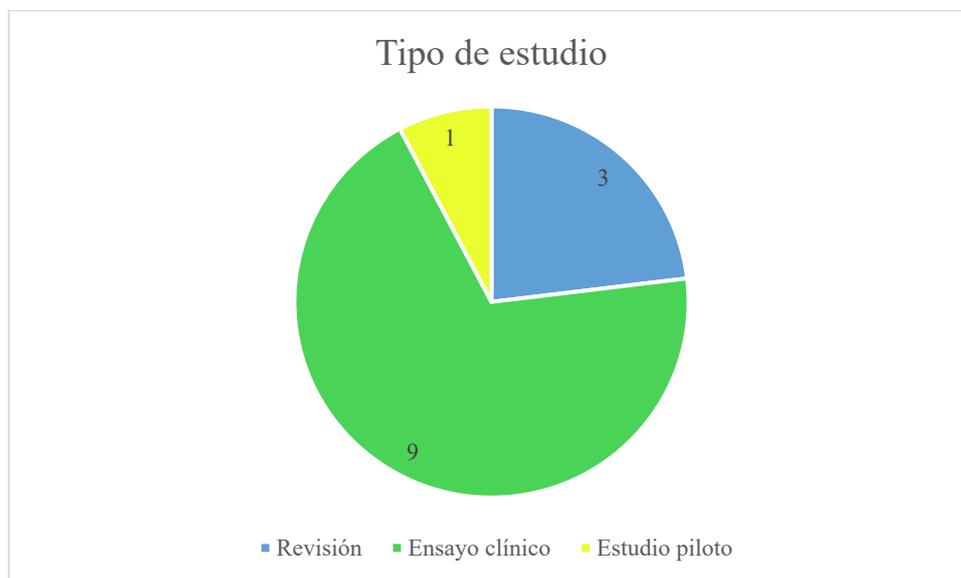


**Figura 12. Diagrama de flujo PRISMA (2020) (73)**

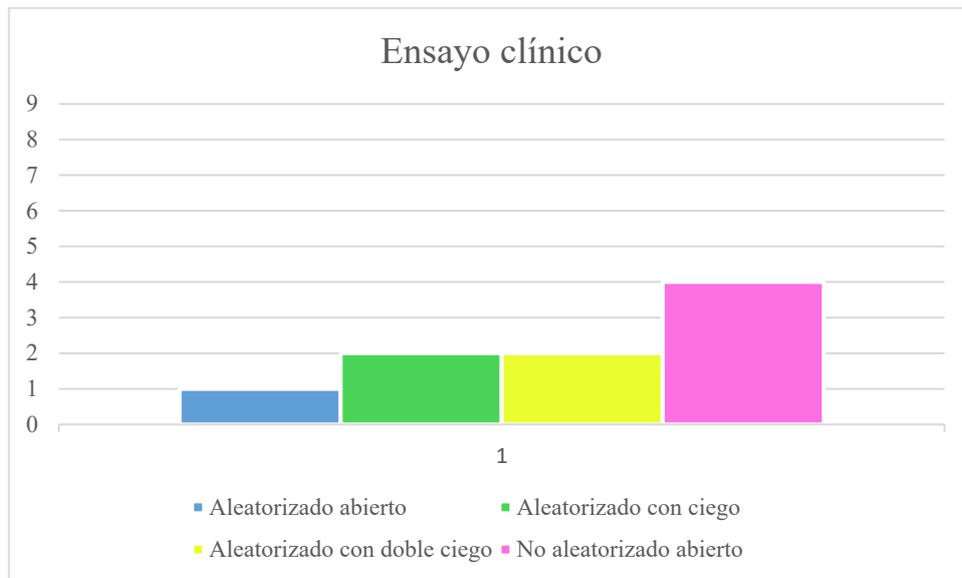
## 8. RESULTADOS

---

De entre los 13 artículos incluidos en la revisión encontramos que 3 de estos son revisiones, 9 ensayos clínicos y 1 estudio piloto. Los ensayos clínicos, por su parte, están constituidos por diferentes modelos de abordaje para el estudio del potencial de la psilocibina, habiendo 1 ensayo aleatorizado abierto, 2 ensayos aleatorizados con ciego, 2 ensayos aleatorizados con doble ciego y 4 ensayos no aleatorizados abiertos. El estudio piloto se trataba de un modelo no aleatorizado abierto.

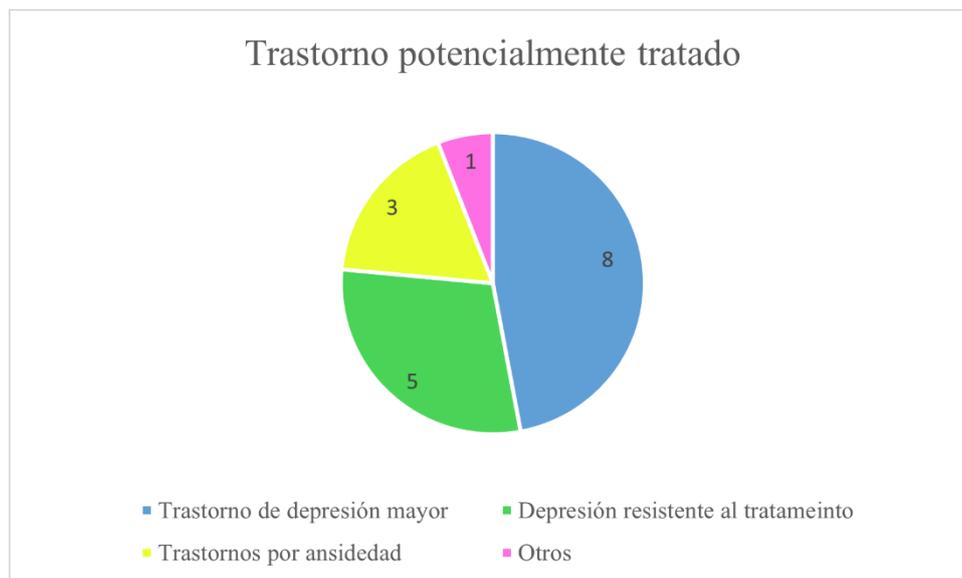


**Figura 13. Distribución según tipo de estudios**



**Figura 14. Distribución de los ensayos clínicos según metodología**

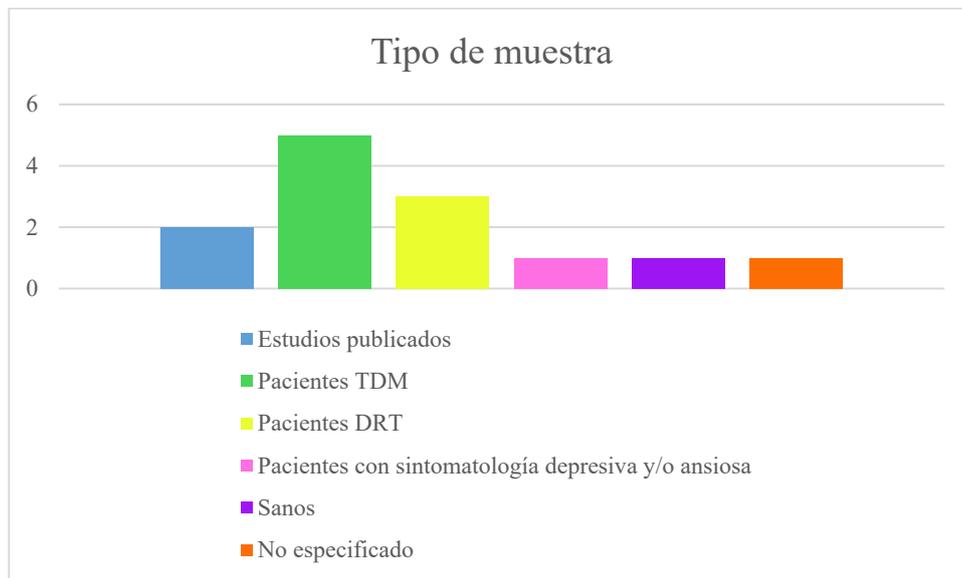
Teniendo en cuenta el trastorno que potencialmente se trataría con psilocibina y psicoterapia, encontramos los estudios distribuidos según muestra la siguiente gráfica:



**Figura 15. Número de artículos según el trastorno potencialmente tratado**

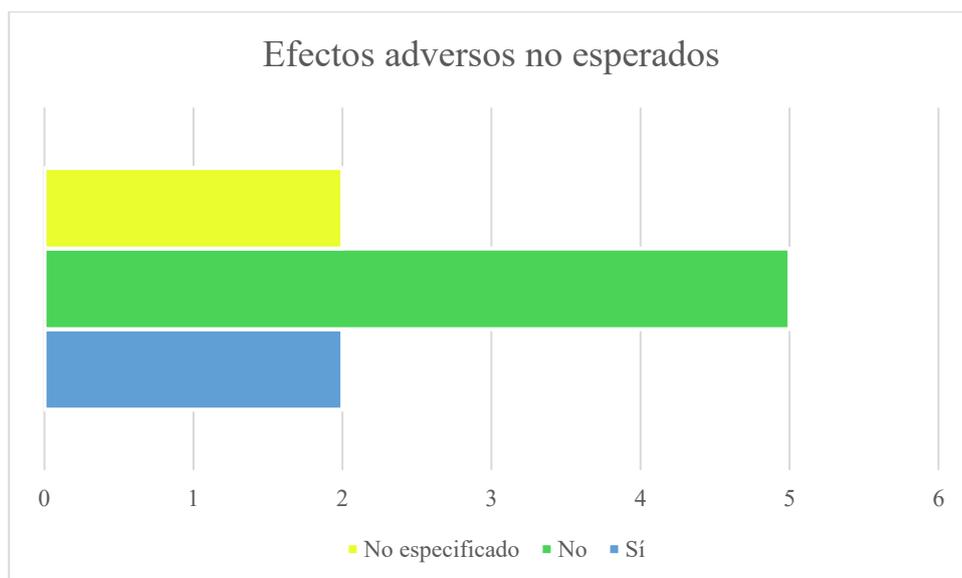
Desde otro punto de vista, podemos clasificar los estudios según el tipo de muestra que se utilizó, encontrando tanto estudios en los que se usaba pacientes diagnosticados, siguiendo criterios del DSM-5, del trastorno en cuestión, estudios con voluntarios sanos y estudios sobre el tema a analizar ya publicados. Los pacientes con sintomatología

depresiva y/o ansiosa se tratan de pacientes que desarrollan este tipo de síntomas propios de los trastornos a estudio durante la experiencia vital de estar padeciendo un cáncer en estadio de final de vida.



**Figura 16. Clasificación según la muestra utilizada para el estudio**

Finalmente, en lo que a efectos adversos por la ingesta de psilocibina encontrados a lo largo de los diferentes estudios que no eran esperados o que suponían gravedad encontramos lo siguiente:



**Figura 17. Estudios en los que se sucedió efectos adversos no esperados**

## Tabla de resultados 1. Potencial terapéutico a nivel funcional (clínico) de psilocibina junto a asistencia psicológica

Referencia	Tipo de estudio	Perfil de la muestra	Trastorno estudiado	Conclusiones
Heuschkel K et al. (62)	Revisión	Estudios que evalúan los efectos y mecanismos de la psilocibina y mindfulness sobre la depresión (n=95)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Trastorno de depresión mayor</li> <li>- Depresión resistente al tratamiento</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Estado de ánimo: Psilocibina y mindfulness tienen efectos dosis-dependientes. Su combinación puede derivar en la potenciación de los efectos positivos</li> <li>- Funcionamiento ejecutivo: Psilocibina junto a mindfulness serviría de regulación de los sentimientos de pérdida de control asociados a efectos psicodélicos</li> <li>- Habilidades sociales: Psilocibina y mindfulness tienen efectos a largo plazo de mejora mediante cambios en la cognición y el comportamiento sociales</li> </ul>

**Tabla de resultados 1 (Continuación). Potencial terapéutico a nivel funcional (clínico) de psilocibina junto a asistencia psicológica**

Referencia	Tipo de estudio	Perfil de la muestra	Trastorno estudiado	Conclusiones
Felsch CL et al (74)	Revisión	Estudios que evalúan los mecanismos neuronales derivados de la psilocibina y el mindfulness mediante uso de fMRI (n=30)	Trastorno de ansiedad social	La combinación de efectos de psilocibina con mindfulness parece: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Disminuir la atención hacia uno mismo</li> <li>- Alterar la percepción negativa de uno mismo</li> <li>- Alterar la regulación de las emociones</li> <li>- Disminuir la rumiación</li> </ul>
Davis AK et al (75)	Ensayo clínico aleatorizado con ciego	Pacientes diagnosticados de episodio de TDM de moderado a severo	Trastorno de depresión mayor	La toma de psilocibina en terapia asistida produce una respuesta antidepresiva amplia, rápida y sostenida en el tiempo en pacientes diagnosticados de TDM
Gukasyan N et al (76)	Ensayo clínico aleatorizado abierto	Pacientes diagnosticados de episodio de TDM de moderado a severo	Trastorno de depresión mayor	La toma de psilocibina en terapia asistida produce efectos antidepresivos estables y sostenidos en el tiempo después de 12 meses del tratamiento

**Tabla de resultados 1 (Continuación). Potencial terapéutico a nivel funcional (clínico) de psilocibina junto a asistencia psicológica**

Referencia	Tipo de estudio	Perfil de la muestra	Trastorno estudiado	Conclusiones
Barrett FS et al (77)	Estudio piloto no aleatorizado abierto	Muestra de voluntarios sanos (n=12)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Trastorno de depresión mayor</li> <li>- Trastorno de ansiedad</li> <li>- Trastorno por consumo de sustancias (alcohol, tabaco)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- La psilocibina produce reducción de la afectividad negativa, disminuyendo la rumiación</li> <li>- Los efectos a nivel afectivo durarían como máximo un mes</li> </ul>
Roseman L et al (78)	Ensayo clínico no aleatorizado abierto	Pacientes diagnosticados con trastorno de depresión mayor de moderado a grave sin respuesta a un tratamiento correcto (Depresión resistente a tratamiento)	Depresión resistente a tratamiento	La psilocibina en el contexto de psicoterapia generaría sensación de reconexión y aceptación emocional

**Tabla de resultados 1 (Continuación). Potencial terapéutico a nivel funcional (clínico) de psilocibina junto a asistencia psicológica**

Referencia	Tipo de estudio	Perfil de la muestra	Trastorno estudiado	Conclusiones
Cahart-Harris RL et al (63)	Ensayo clínico no aleatorizado abierto	Pacientes diagnosticados de trastorno de depresión mayor sin respuesta a un tratamiento correcto (Depresión resistente a tratamiento)	Depresión resistente a tratamiento	<p>La psilocibina en el contexto de psicoterapia parece:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Disminuir la puntuación en QIDS-SR16 (depresión) a la semana y a los 3 meses del tratamiento, con máxima efectividad a las 2 semanas</li> <li>- Disminuir la puntuación en STAI-T (ansiedad) a la semana y a los 3 meses del tratamiento</li> <li>- Disminuir la puntuación en SHAPS (anhedonia) a la semana y a los 3 del tratamiento</li> <li>- La reducción en los síntomas depresivos se mantendría durante 3 meses</li> </ul>

**Tabla de resultados 1 (Continuación). Potencial terapéutico a nivel funcional (clínico) de psilocibina junto a asistencia psicológica**

Referencia	Tipo de estudio	Perfil de la muestra	Trastorno estudiado	Conclusiones
Carhart-Harris RL et al (46)	Ensayo clínico no aleatorizado abierto	Pacientes diagnosticados de trastorno de depresión mayor sin respuesta a un tratamiento correcto (Depresión resistente a tratamiento)	Depresión resistente a tratamiento	<p>La psilocibina en el contexto de psicoterapia parece:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Proteger contra una posible vuelta a la necesidad de tomas de antidepresivos diarias</li> <li>- Reducir las puntuaciones en QIDS-SR16 a la semana del tratamiento, con máximos a las 5 semanas</li> </ul>
Pots W et al (58)	Revisión	No especificado	Trastorno de depresión mayor	La psilocibina y la terapia centrada en la compasión actuarían de forma complementaria estimulando un marco de compasión, conexión y seguridad social

**Tabla de resultados 1 (Continuación). Potencial terapéutico a nivel funcional (clínico) de psilocibina junto a asistencia psicológica**

Referencia	Tipo de estudio	Perfil de la muestra	Trastorno estudiado	Conclusiones
Roseman L et al (79)	Ensayo clínico no aleatorizado abierto	Pacientes diagnosticados de trastorno de depresión mayor sin respuesta a un tratamiento correcto (Depresión resistente a tratamiento)	Depresión resistente a tratamiento	Las sensaciones de gran OBN relacionado con la experiencia mística-psicodélica; y de un nivel bajo de DED relacionado con sentimiento de ansiedad; bajo los efectos de psilocibina parecen ser predictores de resultados positivos en cuanto al tratamiento de DRT
Ross S et al (80)	Ensayo clínico aleatorizado con ciego	Pacientes con cáncer diagnosticados de trastorno de estrés agudo, trastorno de ansiedad generalizada debido al cáncer, o trastorno de adaptación con sintomatología de ansiedad +/- depresión, con una esperanza de vida de al menos 1 año	Trastorno de ansiedad y trastorno depresivo en pacientes con cáncer con bajo pronóstico de supervivencia	La psilocibina en conjunto a psicoterapia produciría: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Una respuesta rápida y sostenida ansiolítica y antidepresiva durante al menos 7 semanas, e incluso hasta 8 meses</li> <li>- Un descenso en la angustia existencial debido al cáncer</li> <li>- Un aumento en el nivel de calidad de vida</li> <li>- Una mejoría en la actitud de cara al afrontamiento a la muerte</li> </ul>

**Tabla de resultados 1 (Continuación). Potencial terapéutico a nivel funcional (clínico) de psilocibina junto a asistencia psicológica**

Referencia	Tipo de estudio	Perfil de la muestra	Trastorno estudiado	Conclusiones
von Rotz R et al (81)	Ensayo clínico aleatorizado con doble ciego	Pacientes diagnosticados de trastorno de depresión mayor	Trastorno de depresión mayor	La psilocibina en moderada monodosis parecería ser tan eficaz disminuyendo la sintomatología depresiva como dosis altas repetidas, con un menor número de efectos adversos
Murphy R et al (82)	Ensayo clínico aleatorizado con doble ciego	Pacientes diagnosticados de trastorno de depresión mayor moderado a severo	Trastorno de depresión mayor	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Una fuerte alianza terapéutica y rapport conseguida antes de la primera sesión de ingesta de psilocibina daría lugar a un mayor progreso emocional</li> <li>- Una fuerte alianza terapéutica y rapport antes de la segunda sesión de ingesta de psilocibina daría lugar a una mejor respuesta clínica</li> <li>- La mejoría clínica en cuanto a sintomatología depresiva se vería afectada por un alto progreso emocional durante la primera sesión, y por las <i>experiencias místicas</i> durante la segunda sesión</li> </ul>

**Tabla de resultados 1 (Continuación). Potencial terapéutico a nivel funcional (clínico) de psilocibina junto a asistencia psicológica**

Referencia	Tipo de estudio	Perfil de la muestra	Trastorno estudiado	Conclusiones
<b>Abreviaturas:</b>				
<i>TDM (Trastorno de depresión mayor); DRT (Depresión resistente al tratamiento); QIDS (Quick Inventory of Depressive Symptomatology); STAI-T (State-Trait Anxiety Inventory); SHAPS (Snaithe-Hamilton Pleasure Scale); OBN (Oceanic Boundlessness); DED (Dread of Ego Dissolution); fMRI (function magnetic resonance imaging)</i>				

**Tabla de resultados 2. Potencial terapéutico a nivel biológico de psilocibina junto a asistencia psicológica**

Referencia	Tipo de estudio	Perfil de la muestra	Trastorno estudiado	Conclusiones
Heuschkel K et al. (62)	Revisión	Estudios que evalúan los efectos y mecanismos de la psilocibina y mindfulness sobre la depresión (n=95)	Trastorno de depresión mayor Depresión resistente al tratamiento	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Neuroplasticidad: El mindfulness parece prolongar el potencial de neuroplasticidad de la psilocibina. La psilocibina parece potenciar el ratio de aumento de BDNF por entrenamiento de mindfulness</li> <li>- Redes neuronales: La psilocibina y el mindfulness parecen restaurar la integración funcional, contribuyendo a la reducción de patrones de pensamiento negativos y rígidos</li> <li>- Factores neuroendocrinos y neuroinmunológicos: Psilocibina y mindfulness tienen mecanismos diferentes, pero complementarios. Psilocibina actuaría con efecto antiinflamatorio. Mindfulness actuaría sobre el sistema inmune</li> </ul>

**Tabla de resultados 2 (Continuación). Potencial terapéutico a nivel biológico de psilocibina junto a asistencia psicológica**

Referencia	Tipo de estudio	Perfil de la muestra	Trastorno estudiado	Conclusiones
Felsch CL et al (72)	Revisión	Estudios que evalúan los mecanismos neuronales derivados de la psilocibina y el mindfulness mediante uso de fMRI (n=30)	Trastorno de ansiedad social	<p>La combinación de efectos de psilocibina con mindfulness:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Psilocibina generaría la desintegración de redes neuronales que se reintegrarían en la fase postaguda. Mindfulness produciría efectos moduladores durante la reintegración</li> <li>- Psilocibina y mindfulness generarían efectos complementarios a nivel de redes de control frontotemporales y disminuyen la reactividad de la amígdala hacia estímulos sociales</li> </ul>

**Tabla de resultados 2 (Continuación). Potencial terapéutico a nivel biológico de psilocibina junto a asistencia psicológica**

Referencia	Tipo de estudio	Perfil de la muestra	Trastorno estudiado	Conclusiones
Barrett FS et al (75)	Estudio piloto no aleatorizado abierto	Muestra de voluntarios sanos (n=12)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Trastorno de depresión mayor</li> <li>- Trastorno de ansiedad</li> <li>- Trastorno por consumo de sustancias (alcohol, tabaco)</li> </ul>	<p>La psilocibina a altas dosis produciría:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Disminución de la respuesta a estímulos emocionales por parte de la amígdala a la semana, con renormalización al mes</li> <li>- Aumento en la respuesta de los circuitos de aprendizaje por refuerzo, atención y toma de decisiones a la semana</li> <li>- Aumento en la respuesta del giro occipitotemporal y en la corteza somatosensorial al mes</li> <li>- Aumento global en la conectividad funcional cerebral a la semana y al mes</li> </ul>

## Tabla de resultados 2 (Continuación). Potencial terapéutico a nivel biológico de psilocibina junto a asistencia psicológica

Referencia	Tipo de estudio	Perfil de la muestra	Trastorno estudiado	Conclusiones
Roseman L et al (76)	Ensayo clínico no aleatorizado abierto	Pacientes diagnosticados con trastorno de depresión mayor de moderado a grave sin respuesta al tratamiento correcto (Depresión resistente a tratamiento)	Depresión resistente a tratamiento	La psilocibina en el contexto de psicoterapia generaría: - Aumento en la respuesta de la amígdala a la imagen de caras representativas de emociones, temerosas > neutrales
Pots W et al (58)	Revisión	No especificado	Trastorno de depresión mayor	La toma de psilocibina en el contexto de terapia centrada en la compasión estimularía el sistema cerebral de calma y afiliación, con un aumento de los pensamientos, sentimientos y comportamientos positivos

**Abreviaturas:**

*BDNF (Brain-derived neurotrophic factor); fMRI (function magnetic resonance imaging)*

## 9. DISCUSIÓN

---

El objetivo principal del presente trabajo es estudiar y exponer el potencial clínico terapéutico de la psilocibina en contexto de psicoterapia como tratamiento del trastorno de depresión mayor, la depresión resistente al tratamiento y los trastornos de ansiedad. Los estudios revisados para la realización del mismo ponen de manifiesto cómo realmente sería una sustancia relevante a la hora de tratar esta clase de trastornos, siendo además interesante su asociación a la psicoterapia.

Este claro potencial puede ser explicado desde un nivel farmacológico, propiamente dicho, como ya a nivel tanto clínico como de neuroimagen. De hecho, como se comentó en la introducción, cuando se volvió a crear un interés en compuestos como la psilocibina, las dos líneas de estudio que se siguieron fueron la psicofarmacología junto a neuroimagen y los ensayos clínicos a pequeña escala (18). Ambas dos, parecen respaldar nuestra teoría.

Siendo cierto que a nivel de investigación los ensayos y estudios parecen centrarse en mayor medida en el tratamiento de tanto TDM como de DRT, no podemos olvidar que viendo los efectos generados también podría ser lícito y útil tratar los trastornos de ansiedad con psilocibina y psicoterapia. Si bien la muestra es pequeña, de entre el número de artículos seleccionados en este trabajo sólo 5 hablan al respecto. Valorando cuál es su tratamiento farmacológico actual, la ansiedad es tratada preferiblemente con antidepresivos ISRS como el escitalopram, la sertralina o la fluoxetina (71), entre otros. Esto se debe a que la vía de la serotonina parece estar implicada tanto en la base fisiológica de la ansiedad como de la depresión. Recordemos, entonces, que la psilocibina tiene como mecanismo de acción el agonismo de 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>1A</sub>, así como cierta afinidad por otros tantos receptores de serotonina. Por otro lado, existen puntos en común entre la depresión y la ansiedad como es la rumiación, los sentimientos de valoración negativa (en el trastorno de ansiedad social) o la disminución de la concentración. O bien podemos encontrarnos con un trastorno mixto en el que aparezcan rasgos tanto depresivos como ansiosos. Además, en muchos de los ensayos realizados con participantes que padecen TDM o DRT, de entre las escalas que deben ir pasando como parte del método de estudio y valoración de los resultados son propias de medición de la ansiedad, observándose también mejoría en este tipo de sintomatología (77)(78)(63)(80)(81)(82). Es por estas razones por las que creemos

que debería incentivarse no sólo el estudio del tratamiento depresivo, sino también el de ansiedad.

Los ensayos realizados con voluntarios, tanto sanos como con diagnóstico psiquiátrico, muestran que los efectos a nivel clínico son bastante inmediatos, y que, además, parecen prolongarse en el tiempo a pesar de haber ingerido una dosis (46)(62)(75)(77)(63)(80). Esto constituiría un importante punto de inflexión en cuanto a la terapéutica farmacológica, dado que fármacos usados hoy día muchas veces se deben tomar de forma crónica y diaria para llegar a tener cierto nivel de control en la sintomatología del trastorno, e incluso a veces sin llegar a conseguirlo. Además, si tenemos en cuenta esta problemática acerca de la imposibilidad de abandonar el tratamiento en muchas ocasiones por las tasas de recidiva, un estudio ha concluido que la psilocibina también tendría un papel protector en contra de estas recaídas, evitando la toma crónica de antidepresivos (46). Por otro lado, recientemente en nuestro país se ha autorizado un fármaco compuesto de ketamina por vía intranasal (*Spravato*) como tratamiento de DRT, siendo usado en combinación con un ISRS o IRSN. Sin embargo, creemos que sería preferible haber dado ese paso con la psilocibina. Esto es, siendo cierto que la ketamina disminuye los síntomas depresivos, teniendo una duración en sus efectos de hasta 2 semanas, hechos comparables a las respuestas demostradas por psilocibina; también es cierto que el rango de seguridad es menor en la ketamina, necesitando monitorización médica, y teniendo un alto nivel de riesgo de abuso (75). Sin embargo, como hemos comentado en más de una ocasión, la psilocibina dado que usa la vía serotoninérgica para su funcionamiento tiene un leve riesgo de adicción y toxicidad.

A pesar de que existe algún estudio que no termina de encontrar relación entre las sensaciones de la experiencia mística que tiene lugar durante la ingesta en conjunto con la guía de un psicoterapeuta y los mejores resultados a nivel clínico (81), el grueso de los estudios sí corroboran este tipo de trabajo conjunto. De hecho, si nos remontamos a los inicios de la historia de los alucinógenos, siempre se ha necesitado de un guía, ya sea espiritual o terapéutico/medicinal, para poder entender, aprender e interiorizar los efectos psicodélicos que se tienen en el momento pico desde la toma. Es con este modo de pauta de dosificación con el que los voluntarios parecen encontrar mejores tasas de resultados (79). De hecho, varios estudios parecen concluir, así como según las experiencias

explicadas por los pacientes voluntarios, que la suma de los efectos junto a la experiencia mística y la sensación de gozo que pueden llegar a sentir se traduce en una buena respuesta al tratamiento en depresión y ansiedad (45). Sin embargo, aunque según lo observado en nuestra búsqueda bibliográfica estemos en desacuerdo con este estudio que no encuentra tal nivel de asociación, sí que parece conveniente pararse a valorar que también concluyeron que el efecto de la toma en monodosis moderada de psilocibina sería el mismo que el de las altas dosis repetidas que se llevan a cabo en otros ensayos, pero teniendo, lógicamente, menor probabilidad de efectos adversos (81). Esto supondría un punto a favor, no sólo por la posibilidad de poder dar un tratamiento con dosis bajas, sino porque daría la oportunidad de dar una pauta más individualizada según las necesidades del paciente. De este modo, la psicoterapia sería individualizada y la farmacoterapia sería también individualizada, consiguiendo, según nuestra opinión, mejores resultados, puesto que, además, no olvidemos que la tendencia actual es ir en pro de una medicina personalizada para cada paciente.

Otro punto a favor es que no sólo se ha observado mejora a nivel funcional o clínico, sino que en el campo de la investigación con neuroimagen se han visto cambios estructurales que se correlacionan con la mejoría sintomatológica (58)(62)(72)(75)(76). Recordando el mecanismo de acción y sus implicaciones, la psilocibina desembocaba en procesos de neuroplasticidad y neuritogénesis. Algunos de estos hechos tienen repercusión clínica con psicoestimulación y mejoría del ánimo por la activación del 5-HT<sub>2A</sub>, o extinción de comportamientos condicionados por el miedo propios de la ansiedad por la activación del BDNF, que además participa en procesos de aprendizaje y memoria. También se observan cambios a nivel del sistema cerebral de calma y afiliación, hito importante de cara a una mejoría del ánimo. Estos y otros tantos cambios se han llegado a observar, lo que nos hace posicionarnos aún más en nuestra idea de que estos efectos positivos son útiles a nivel de la práctica clínica de cara a evitar tratamientos prolongados y repetitivos, consiguiendo buenos resultados con menos y consiguiendo, creemos, mejores adherencias al tratamiento.

Además, su farmacocinética parece crear el escenario perfecto para realizar sesiones de psicoterapia asistida por psilocibina, dado que vía oral 8-25mg tienen una vida media de 2 horas y 30 min, consiguiendo un pico en los efectos a los 60-90 min.

Parece entonces lógico que si los estudios están concluyendo que los resultados son mejores si la toma de la dosificación se hace en un ambiente específico, con música, tranquilidad, guía y sensación de seguridad, se ha de realizar así. Pero también hay que entender que la psicoterapia ha de formar parte del tratamiento de una forma más transversal, iniciándose antes de la primera dosis y siguiendo tras esta, para ayudar a interiorizar o integrar lo vivido, aprovechando esa ventana de desintegración-integración a nivel neuronal. De hecho, desde nuestro punto de vista, es crucial para el manejo de estos pacientes. Se ha observado cómo juegan un papel conjunto y potenciador cuando se ha llevado a cabo este tipo de prácticas en ensayos, consiguiendo resultados más fuertes y más duraderos (46)(58)(62)(74)(75)(76)(77)(78)(63)(79)(80)(82). A esto hay que añadir que, como en todo acto médico, es importante el nivel de confianza que se pueda conseguir del paciente al psicoterapeuta, pues condiciona unas mejores respuestas dado que la confianza o rapport parece relacionarse con una mejor respuesta clínica, creemos que por un mayor estado de relajación del paciente y de apertura a comprender y aprender sobre sí mismo para luego hacer los cambios pertinentes a nivel mental (82). El problema viene de la mano de que no parece haber una congruencia en cuanto a cuál es el mejor método de asistencia en estas situaciones, más allá del entendimiento general de que es necesario hacer un acompañamiento en el que el paciente se sienta seguro, entendido, escuchado y acompañado desde la empatía y asertividad.

En cuanto a los temidos efectos adversos, razón por la que se sigue encontrando clasificada dentro de la *Lista I*, significando que no puede ser considerada para el acto médico, los ensayos demuestran que más allá de los efectos esperados como un aumento en la tensión arterial, náuseas u otros tantos efectos relacionados con su acción serotoninérgica, no parece haber peligro. Es decir, no se han reportado ningún efecto grave, y cuando ha ocurrido algo no se ha necesitado de ayuda médica para su solución, siendo el dejar pasar unos instantes de tiempo suficiente para la normalización. De hecho, parece incluso estar relacionado el haber sentido cierto nivel de ansiedad durante la experiencia mística con unos resultados mejores, debido a que se produciría un *breakthrough* emocional necesario para romper la resistencia a nivel psicológico, como es también el caso de la disolución del ego que tiene el mismo nivel de correlación (79). A lo que hay que añadir que, dado que parece ser también cierto que el nivel de intensidad de

las emociones durante la experiencia se relaciona con esos mejores resultados, la duración de los mismos se relaciona de forma negativa. Es por esto que, creemos que con esa guía a lo largo de toda la experiencia desde el momento en el que se propondría iniciar con este tipo de terapéutica, la forma de abordar esta problemática de la ansiedad durante el proceso sería mejor y más eficaz, conociéndose, reconociendo síntomas y aprendiendo a mitigarlos, consiguiendo por tanto una menor duración de agitación y con ello finalmente los resultados necesarios y esperados.

Creemos por tanto necesario un cambio en la clasificación y legislación de la psilocibina. Los ensayos que se han podido realizar hasta la fecha son con grupos pequeños y generalmente bastante homogéneos, siendo necesario y conveniente aumentar la variabilidad de la muestra para poder conocer de la forma más certera posible cómo se respondería a estos tratamientos y con ello poder implementar lo que pensamos una mejoría en la práctica clínica psiquiátrica. Existen ya en el arsenal de la medicina varios fármacos que pertenecen al grupo de sustancias alucinógenas como la ketamina en la DRT o la metaanfetamina para el TDAH. Estas sustancias han probado tener mayores tasas de efectos secundarios o problemáticas que la psilocibina, la cual es considerada la más segura de entre los alucinógenos. Es por esto que pensamos que debería seguirse la tendencia ya establecida por Australia, y dar la posibilidad de estudiar el potencial terapéutico de la psilocibina en la depresión y en la ansiedad. Además, creemos también necesario llegar a un esquema terapéutico y de guía para la integración de esto mediante la psicoterapia asistida por psicodélicos. Aún sabiendo que las bases ya existen, sería interesante crear un concepto integral de todo el abanico de opciones que parecen dar resultados y a partir de ahí empezar a trabajar con los pacientes.

## 10. CONCLUSIONES

---

1. La psilocibina, y su metabolito psilocina, tienen efectos a nivel estructural y a nivel sintomatológico y conductual que la postulan como posible tratamiento para el Trastorno de Depresión Mayor, la Depresión Resistente al Tratamiento y los Trastornos de Ansiedad.
2. La psilocibina es un agonista de los receptores de serotonina en el SNC, y actúa de forma indirecta sobre la vía dopaminérgica mesolímbica del sistema de recompensa.
3. Los efectos clínicos conseguidos por la psilocibina se deben en su mayoría a su poder de neuroplasticidad y de neuritogénesis.
4. Su farmacocinética le permite tener una acción rápida, consiguiendo un efecto pico a los 60-90 min, posibilitando su uso dentro de una sesión de psicoterapia.
5. La psilocibina tiene un bajo riesgo de toxicidad y adicción, así como de efectos adversos graves.
6. La psilocibina en contexto de psicoterapia produce una respuesta antidepresiva y ansiolítica amplia, rápida y sostenida en el tiempo, y evita recidiva de necesidad de tratamientos antidepresivos diarios.
7. La psicoterapia debe tener un enfoque no directivo, empático, en el que el paciente se sienta seguro y escuchado.
8. Los efectos de la psilocibina en conjunto con una experiencia mística y la sensación final de gozo están relacionados con una buena respuesta al tratamiento antidepresivo y ansiolítico.
9. Es necesario protocolizar o crear guías de manejo terapéutico para el procedimiento de la psicoterapia que asistiría este tipo de tratamientos psiquiátricos.
10. Es necesario un cambio en la legislación para tener la posibilidad de realizar ensayos clínicos y estudios con muestras poblacionales mayores y más heterogéneas.

## 11. BIBLIOGRAFÍA

---

1. Rucker JJH, Iliff J, Nutt DJ. Psychiatry & the psychedelic drugs. Past, present & future. *Neuropharmacology* [Internet]. 1 de noviembre de 2018 [citado 20 de febrero de 2023];142:200-18. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S002839081730638X>
2. Nichols DE, Walter H. The History of Psychedelics in Psychiatry. *Pharmacopsychiatry* [Internet]. 7 de julio de 2021;54(04):151-66. Disponible en: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/a-1310-3990>
3. Halberstadt AL. Recent advances in the neuropsychopharmacology of serotonergic hallucinogens. *Behavioural Brain Research* [Internet]. enero de 2015;277:99-120. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0166432814004562>
4. Fantegrossi WE, Murnane KS, Reissig CJ. The behavioral pharmacology of hallucinogens. *Biochem Pharmacol* [Internet]. enero de 2008;75(1):17-33. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006295207004716>
5. REAL ACADEMIA ESPAÑOLA: Diccionario de la lengua española [Internet]. 23ª ed. Real Academia Española. Madrid: RAE [citado 21 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://dle.rae.es/psicod%C3%A9lico>
6. Nichols DE. Psychedelics. Barker EL, editor. *Pharmacol Rev* [Internet]. abril de 2016;68(2):264-355. Disponible en: <http://pharmrev.aspetjournals.org/lookup/doi/10.1124/pr.115.011478>
7. MeSH Cochrane Library [Internet]. Biblioteca Cochrane [acceso 22 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/es/advanced-search/mesh;jsessionid=99B36EFF961FFD7ADF4F5186037683D7>
8. Johnson M, Richards W, Griffiths R. Human hallucinogen research: guidelines for safety. *Journal of Psychopharmacology* [Internet]. 30 de agosto de 2008;22(6):603-20. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0269881108093587>
9. López Pavillard S. Los enteógenos y la ciencia. *RedIris* [Internet]. 2003 [citado 25 de febrero de 2023];3(2). Disponible en: [https://eprints.ucm.es/id/eprint/8059/1/SLP\\_Enteogenos\\_y\\_Ciencia.pdf](https://eprints.ucm.es/id/eprint/8059/1/SLP_Enteogenos_y_Ciencia.pdf)
10. Mastinu A, Anyanwu M, Carone M, Abate G, Bonini SA, Peron G, et al. The Bright Side of Psychedelics: Latest Advances and Challenges in Neuropharmacology. *Int J*

- Mol Sci [Internet]. 10 de enero de 2023;24(2):1329. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/2/1329>
11. de Gregorio D, Aguilar-Valles A, Preller KH, Heifets BD, Hibicke M, Mitchell J, et al. Hallucinogens in Mental Health: Preclinical and Clinical Studies on LSD, Psilocybin, MDMA, and Ketamine. The Journal of Neuroscience [Internet]. 3 de febrero de 2021;41(5):891-900. Disponible en: <https://www.jneurosci.org/lookup/doi/10.1523/JNEUROSCI.1659-20.2020>
  12. Kelmendi B, Kaye AP, Pittenger C, Kwan AC. Psychedelics. Current Biology [Internet]. 24 de enero de 2022;32(2):R63-7. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960982221016857>
  13. Reiff CM, Richman EE, Nemeroff CB, Carpenter LL, Widge AS, Rodriguez CI, et al. Psychedelics and Psychedelic-Assisted Psychotherapy. Am J Psychiatry [Internet]. 1 de mayo de 2020 [citado 22 de febrero de 2023];177(5):391-410. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32098487>
  14. Lowe H, Toyang N, Steele B, Valentine H, Grant J, Ali A, et al. The Therapeutic Potential of Psilocybin. Molecules [Internet]. 15 de mayo de 2021;26(10):2948. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1420-3049/26/10/2948>
  15. Mayer FP, Luethi D, Areal LB, Sitte HH. Editorial: Old and new psychoactive substances: Pharmacology and potential applications. Front. Psychiatry [Internet]. 4 de enero de 2023;13:1087005. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyt.2022.1087005/full>
  16. Gibson C. Florentine Codex. General History of the Things of New Spain. Revista Iberoamericana [Internet]. 29 de junio de 1962;28(53):223-5. Disponible en: <http://revista-iberoamericana.pitt.edu/ojs/index.php/Iberoamericana/article/view/2586>
  17. Páez Casadiegos Y. Deméter-Perséfone: Etiología y epifanía en los misterios de Eleusis. A Parte Rei: Revista de Filosofía [Internet]. enero de 2007 [citado 26 de febrero de 2023];(53). Disponible en: [https://www.researchgate.net/profile/Yidy-Paez-2/publication/28238324\\_Demeter\\_-\\_Persefone\\_Etiologia\\_y\\_epifania\\_en\\_los\\_misterios\\_de\\_Eleusis/links/575ab51608ae414b8e466a9d/Demeter-Persefone-Etiologia-y-epifania-en-los-misterios-de-Eleusis.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Yidy-Paez-2/publication/28238324_Demeter_-_Persefone_Etiologia_y_epifania_en_los_misterios_de_Eleusis/links/575ab51608ae414b8e466a9d/Demeter-Persefone-Etiologia-y-epifania-en-los-misterios-de-Eleusis.pdf)

18. Nutt D. Psychedelic drugs—a new era in psychiatry?. *Dialogues Clin Neurosci* [Internet]. 30 de junio de 2019;21(2):139-47. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.31887/DCNS.2019.21.2/dnutt>
19. López-Giménez JF, González-Maeso J. Hallucinogens and Serotonin 5-HT<sub>2A</sub> Receptor-Mediated Signaling Pathways. En: *Current Topics in Behavioral Neurosciences* [Internet]. 2017. p. 45-73. Disponible en: [http://link.springer.com/10.1007/7854\\_2017\\_478](http://link.springer.com/10.1007/7854_2017_478)
20. Doblin R. Pahnke's "Good Friday Experiment": a long-term follow-up and methodological critique. *Journal of Transpersonal Psychology* [Internet]. 1991 [citado 26 de febrero de 2023];23(23). Disponible en: <https://www.atpweb.org/jtparchive/trps-23-91-01-001.pdf>
21. Johnston CB, Mangini M, Grob C, Anderson B. The Safety and Efficacy of Psychedelic-Assisted Therapies for Older Adults: Knowns and Unknowns. *The American Journal of Geriatric Psychiatry* [Internet]. 1 de enero de 2023 [citado 26 de febrero de 2023];31(1):44-53. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1064748122005012>
22. Pubmed [base de datos en Internet]. Bethesda: National Library of Medicine [acceso 1 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>
23. Lowe H, Toyang N, Steele B, Grant J, Ali A, Gordon L, et al. Psychedelics: Alternative and Potential Therapeutic Options for Treating Mood and Anxiety Disorders. *Molecules* [Internet]. 14 de abril de 2022;27(8):2520. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1420-3049/27/8/2520>
24. Shepherd T. Australian approval of MDMA and psilocybin a “baby step in the right direction”, medical experts say. *The Guardian* [Internet] 4 de febrero de 2023 [citado 28 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.theguardian.com/australia-news/2023/feb/04/australian-approval-of-mdma-and-psilocybin-a-baby-step-in-the-right-direction-medical-experts-say>
25. Estebas Armas, C. Psilocibina: Revisión farmacológica y potencial uso clínico. Zaragoza: Universidad de Zaragoza: Facultad de Medicina. 2020 [citado 25 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://zaguan.unizar.es/record/111433/files/TAZ-TFG-2020-759.pdf?version1>

26. Nichols DE. Hallucinogens. *Pharmacol Ther* [Internet]. febrero de 2004;101(2):131-81. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0163725803001657>
27. Goel DB, Zilate S. Potential Therapeutic Effects of Psilocybin: A Systematic Review. *Cureus* [Internet]. 12 de octubre de 2022; Disponible en: <https://www.cureus.com/articles/110369-potential-therapeutic-effects-of-psilocybin-a-systematic-review>
28. Van Court RC, Wiseman MS, Meyer KW, Ballhorn DJ, Amses KR, Slot JC, et al. Diversity, biology, and history of psilocybin-containing fungi: Suggestions for research and technological development. *Fungal Biol* [Internet]. abril de 2022;126(4):308-19. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1878614622000095>
29. Nichols DE. Improvements to the Synthesis of Psilocybin and a Facile Method for Preparing the O-Acetyl Prodrug of Psilocin. *Synthesis (Stuttg)* [Internet]. junio de 1999;1999(06):935-8. Disponible en: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-1999-3490>
30. MOHAMMAD-ZADEH LF, MOSES L, GWALTNEY-BRANT SM. Serotonin: a review. *J Vet Pharmacol Ther* [Internet]. junio de 2008;31(3):187-99. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2885.2008.00944.x>
31. Ilchibaeva T, Tsybko A, Zeug A, Müller FE, Guseva D, Bischoff S, et al. Serotonin Receptor 5-HT<sub>2A</sub> Regulates TrkB Receptor Function in Heteroreceptor Complexes. *Cells* [Internet]. 2 de agosto de 2022;11(15):2384. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2073-4409/11/15/2384>
32. Nutt D, Erritzoe D, Carhart-Harris R. Psychedelic Psychiatry's Brave New World. *Cell* [Internet]. abril de 2020;181(1):24-8. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0092867420302828>
33. Björkholm C, Monteggia LM. BDNF – a key transducer of antidepressant effects. *Neuropharmacology* [Internet]. marzo de 2016;102:72-9. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S002839081530157X>
34. Husain MI, Ledwos N, Fellows E, Baer J, Rosenblat JD, Blumberger DM, et al. Serotonergic psychedelics for depression: What do we know about neurobiological mechanisms of action? *Front Psychiatry* [Internet]. 10 de febrero de 2023;13. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsy.2022.1076459/full>

35. Castro Santos H, Gama Marques J. What is the clinical evidence on psilocybin for the treatment of psychiatric disorders? A systematic review. *Porto Biomed J* [Internet]. enero de 2021;6(1):e128. Disponible en: <https://journals.lww.com/10.1097/j.pbj.0000000000000128>
36. Hesselgrave N, Troppoli TA, Wulff AB, Cole AB, Thompson SM. Harnessing psilocybin: antidepressant-like behavioral and synaptic actions of psilocybin are independent of 5-HT<sub>2R</sub> activation in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences* [Internet]. 27 de abril de 2021;118(17). Disponible en: <https://pnas.org/doi/full/10.1073/pnas.2022489118>
37. MacCallum CA, Lo LA, Pistawka CA, Deol JK. Therapeutic use of psilocybin: Practical considerations for dosing and administration. *Front Psychiatry* [Internet]. 1 de diciembre de 2022;13. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsy.2022.1040217/full>
38. Deleyto-Seldas N, Efeyan A. The mTOR–Autophagy Axis and the Control of Metabolism. *Front Cell Dev Biol* [Internet]. 1 de julio de 2021 [citado 3 de abril de 2023];9. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fcell.2021.655731/full>
39. Pérez JCR. El papel de los inhibidores de mTOR en las enfermedades renales. *Nefrología* [Internet]. 2011 [citado 3 de abril de 2023];31(3). Disponible en: <https://www.revistanefrologia.com/es-linkresolver-el-papel-inhibidores-mtor-enfermedades-X0211699511052055>
40. Querfurth H, Lee HK. Mammalian/mechanistic target of rapamycin (mTOR) complexes in neurodegeneration. *Mol Neurodegener* [Internet]. 2 de julio de 2021;16(1):44. Disponible en: <https://molecularneurodegeneration.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13024-021-00428-5>
41. Passie T, Seifert J, Schneider U, Emrich HM. The pharmacology of psilocybin. *Addiction Biology* [Internet]. octubre de 2002;7(4):357-64. Disponible en: <http://doi.wiley.com/10.1080/1355621021000005937>
42. Brown RT, Nicholas CR, Cozzi N V., Gassman MC, Cooper KM, Muller D, et al. Pharmacokinetics of Escalating Doses of Oral Psilocybin in Healthy Adults. *Clin*

- Pharmacokinet [Internet]. 28 de diciembre de 2017;56(12):1543-54. Disponible en: <https://link.springer.com/10.1007/s40262-017-0540-6>
43. Kargbo RB. Psilocybin Therapeutic Research: The Present and Future Paradigm. ACS Med Chem Lett [Internet]. 9 de abril de 2020;11(4):399-402. Disponible en: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acsmchemlett.0c00048>
44. Vargas AS, Luís Â, Barroso M, Gallardo E, Pereira L. Psilocybin as a New Approach to Treat Depression and Anxiety in the Context of Life-Threatening Diseases—A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. Biomedicines [Internet]. 5 de septiembre de 2020;8(9):331. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2227-9059/8/9/331>
45. Becker AM, Holze F, Grandinetti T, Klaiber A, Toedtli VE, Kolaczynska KE, et al. Acute Effects of Psilocybin After Escitalopram or Placebo Pretreatment in a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study in Healthy Subjects. Clin Pharmacol Ther [Internet]. 22 de abril de 2022;111(4):886-95. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cpt.2487>
46. Carhart-Harris RL, Bolstridge M, Day CMJ, Rucker J, Watts R, Erritzoe DE, et al. Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: six-month follow-up. Psychopharmacology (Berl) [Internet]. 8 de febrero de 2018;235(2):399-408. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s00213-017-4771-x>
47. Johnson MW, Griffiths RR. Potential Therapeutic Effects of Psilocybin. Neurotherapeutics [Internet]. 5 de julio de 2017;14(3):734-40. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s13311-017-0542-y>
48. Madsen MK, Fisher PM, Burmester D, Dyssegaard A, Stenbæk DS, Kristiansen S, et al. Psychedelic effects of psilocybin correlate with serotonin 2A receptor occupancy and plasma psilocin levels. Neuropsychopharmacology [Internet]. 26 de junio de 2019;44(7):1328-34. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/s41386-019-0324-9>
49. Innis RB, Cunningham VJ, Delforge J, Fujita M, Gjedde A, Gunn RN, et al. Consensus Nomenclature for in vivo Imaging of Reversibly Binding Radioligands. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism [Internet]. 9 de septiembre de 2007;27(9):1533-9. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1038/sj.jcbfm.9600493>

50. Carhart-Harris RL, Roseman L, Bolstridge M, Demetriou L, Pannekoek JN, Wall MB, et al. Psilocybin for treatment-resistant depression: fMRI-measured brain mechanisms. *Sci Rep* [Internet]. 13 de diciembre de 2017;7(1):13187. Disponible en: <http://www.nature.com/articles/s41598-017-13282-7>
51. Dinis-Oliveira RJ. Metabolism of psilocybin and psilocin: clinical and forensic toxicological relevance. *Drug Metab Rev* [Internet]. 2 de enero de 2017;49(1):84-91. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/03602532.2016.1278228>
52. Schlag AK, Aday J, Salam I, Neill JC, Nutt DJ. Adverse effects of psychedelics: From anecdotes and misinformation to systematic science. *Journal of Psychopharmacology* [Internet]. 2 de marzo de 2022;36(3):258-72. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/02698811211069100>
53. Martinotti G, Santacrose R, Pettoruso M, Montemitro C, Spano M, Lorusso M, et al. Hallucinogen Persisting Perception Disorder: Etiology, Clinical Features, and Therapeutic Perspectives. *Brain Sci* [Internet]. 16 de marzo de 2018;8(3):47. Disponible en: <http://www.mdpi.com/2076-3425/8/3/47>
54. Gry J, Andersson C, Kristinsson J. Occurrence and use of hallucinogenic mushrooms containing psilocybin alkaloids [Internet]. *TemaNord*. Copenhagen: Nordic; 2009 [citado 11 de abril de 2023]. 79 p. Disponible en: <https://www.diva-portal.org/smash/get/diva2:701064/FULLTEXT01.pdf>
55. Henríquez-Hernández L, Rojas-Hernández J, Quintana-Hernández D, Borkel L. Hofmann vs. Paracelsus: Do Psychedelics Defy the Basics of Toxicology?—A Systematic Review of the Main Ergolamines, Simple Tryptamines, and Phenylethylamines. *Toxics* [Internet]. 3 de febrero de 2023;11(2):148. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2305-6304/11/2/148>
56. Wolff M, Evens R, Mertens LJ, Koslowski M, Betzler F, Gründer G, et al. Learning to Let Go: A Cognitive-Behavioral Model of How Psychedelic Therapy Promotes Acceptance. *Front Psychiatry* [Internet]. 21 de febrero de 2020;11. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fpsy.2020.00005/full>
57. Thal SB, Bright SJ, Sharbanee JM, Wenge T, Skeffington PM. Current Perspective on the Therapeutic Preset for Substance-Assisted Psychotherapy. *Front Psychol* [Internet].



- 13 de julio de 2021;12. Disponible en:  
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyg.2021.617224/full>
58. Pots W, Chakhssi F. Psilocybin-Assisted Compassion Focused Therapy for Depression. *Front Psychol* [Internet]. 25 de marzo de 2022;13. Disponible en:  
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsyg.2022.812930/full>
59. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión en el Adulto [Internet]. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia, avalia-t. Conselleria de Sanidade Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2014 [citado 10 de abril de 2023]. Disponible en:  
[https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC\\_534\\_Depresion\\_Adulto\\_Avaliat\\_compl.pdf](https://portal.guiasalud.es/wp-content/uploads/2018/12/GPC_534_Depresion_Adulto_Avaliat_compl.pdf)
60. EAP (European Association for Psychotherapy). Definition for the profession of Psychotherapy. Appendix 1 to the Board Minutes. Siracusa; 17-18 de octubre 2003 [citado 10 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.europsyche.org/about-eap/documents-activities/definition-of-the-profession-of-psychotherapy/>
61. Luoma JB, Chwyl C, Bathje GJ, Davis AK, Lancelotta R. A Meta-Analysis of Placebo-Controlled Trials of Psychedelic-Assisted Therapy. *J Psychoactive Drugs* [Internet]. 7 de agosto de 2020;52(4):289-99. Disponible en:  
<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/02791072.2020.1769878>
62. Heuschkel K, Kuypers KPC. Depression, Mindfulness, and Psilocybin: Possible Complementary Effects of Mindfulness Meditation and Psilocybin in the Treatment of Depression. A Review. *Front Psychiatry* [Internet]. 31 de marzo de 2020;11. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fpsyg.2020.00224/full>
63. Carhart-Harris RL, Bolstridge M, Rucker J, Day CMJ, Erritzoe D, Kaelen M, et al. Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study. *Lancet Psychiatry* [Internet]. julio de 2016;3(7):619-27. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2215036616300657>
64. Asociación Estadounidense de Psiquiatría. Traducido por: Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM). Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-5). España: Editorial Médica Panamericana; 2014

65. Organización Mundial de la Salud. Depressive disorder (depression) [Internet] 31 de marzo de 2023 [acceso 9 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>
66. Caldiroli A, Capuzzi E, Tagliabue I, Capellazzi M, Marcatili M, Mucci F, et al. Augmentative Pharmacological Strategies in Treatment-Resistant Major Depression: A Comprehensive Review. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2 de diciembre de 2021;22(23):13070. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/23/13070>
67. CHMP. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression Discussion in the Efficacy Working Party [Internet]. Amsterdam; 2013. Disponible en: [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)
68. American Psychological Association. APA Clinical Practice Guideline for the Treatment of Depression Across Three Age Cohorts [monografía en internet]. 2019 [acceso 8 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.apa.org/depression-guideline/guideline.pdf>
69. VADEMECUM: Vidal Vademecum Spain [Internet] Madrid [citado 11 de abril de 2023]. Disponible en: <https://www.vademecum.es/>
70. Penninx BW, Pine DS, Holmes EA, Reif A. Anxiety disorders. *The Lancet* [Internet]. 6 de marzo de 2021;397(10277):914-27. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673621003597>
71. Sartori SB, Singewald N. Novel pharmacological targets in drug development for the treatment of anxiety and anxiety-related disorders. *Pharmacol Ther* [Internet]. diciembre de 2019;204:107402. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0163725819301512>
72. Cajal B, Jiménez R, Gervilla E, Montaña JJ. Doing a Systematic Review in Health Sciences. *Clin Salud* [Internet]. 15 de junio de 2020;31(2):77-83. Disponible en: <https://journals.copmadrid.org/clysa/art/clysa2020a15>
73. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* [Internet]. 29 de marzo de 2021;372:n71. Disponible en: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.n71>

74. Felsch CL, Kuypers KPC. Don't be afraid, try to meditate- potential effects on neural activity and connectivity of psilocybin-assisted mindfulness-based intervention for social anxiety disorder: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. agosto de 2022;139:104724. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0149763422002135>
75. Davis AK, Barrett FS, May DG, Cosimano MP, Sepeda ND, Johnson MW, et al. Effects of Psilocybin-Assisted Therapy on Major Depressive Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. mayo de 2021;78(5):481-9. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/2772630>
76. Gukasyan N, Davis AK, Barrett FS, Cosimano MP, Sepeda ND, Johnson MW, et al. Efficacy and safety of psilocybin-assisted treatment for major depressive disorder: Prospective 12-month follow-up. *Journal of Psychopharmacology* [Internet]. 15 de febrero de 2022;36(2):151-8. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/02698811211073759>
77. Barrett FS, Doss MK, Sepeda ND, Pekar JJ, Griffiths RR. Emotions and brain function are altered up to one month after a single high dose of psilocybin. *Sci Rep* [Internet]. 10 de febrero de 2020;10(1):2214. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-59282-y>
78. Roseman L, Demetriou L, Wall MB, Nutt DJ, Carhart-Harris RL. Increased amygdala responses to emotional faces after psilocybin for treatment-resistant depression. *Neuropharmacology* [Internet]. noviembre de 2018;142:263-9. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0028390817306391>
79. Roseman L, Nutt DJ, Carhart-Harris RL. Quality of Acute Psychedelic Experience Predicts Therapeutic Efficacy of Psilocybin for Treatment-Resistant Depression. *Front Pharmacol* [Internet]. 17 de enero de 2018;8(JAN). Disponible en: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fphar.2017.00974/full>
80. Ross S, Bossis A, Guss J, Agin-Liebes G, Malone T, Cohen B, et al. Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with life-threatening cancer: a randomized controlled trial. *Journal of Psychopharmacology* [Internet]. 30 de diciembre de 2016;30(12):1165-80. Disponible en: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0269881116675512>



81. von Rotz R, Schindowski EM, Jungwirth J, Schuldt A, Rieser NM, Zahoranzky K, et al. Single-dose psilocybin-assisted therapy in major depressive disorder: a placebo-controlled, double-blind, randomised clinical trial. *EClinicalMedicine* [Internet]. febrero de 2023;56:101809. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2589537022005387>
82. Murphy R, Kettner H, Zeifman R, Giribaldi B, Kartner L, Martell J, et al. Therapeutic Alliance and Rapport Modulate Responses to Psilocybin Assisted Therapy for Depression. *Front Pharmacol* [Internet]. 31 de marzo de 2022;12. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2021.788155/full>

## 12. ANEXOS

### ANEXO 1: Criterios diagnósticos de Trastorno de Depresión Mayor según DSM-5

#### TRASTORNO DE DEPRESIÓN MAYOR (64)

A. Cinco (o más) de los síntomas siguientes han estado presentes durante el mismo período de dos semanas y representan un cambio del funcionamiento previo; al menos uno de los síntomas es (1) estado de ánimo deprimido o (2) pérdida de interés o de placer.

1. Estado de ánimo deprimido la mayor parte del día, casi todos los días, según se desprende de la información subjetiva o de la observación por parte de otras personas.
2. Disminución importante del interés o el placer por todas o casi todas las actividades la mayor parte del día, casi todos los días
3. Pérdida importante de peso sin hacer dieta o aumento de o disminución o aumento del apetito casi todos los días.
4. Insomnio o hipersomnia casi todos los días.
5. Agitación o retraso psicomotor casi todos los días (observable por parte de otros; no simplemente la sensación subjetiva de inquietud o de enlentecimiento).
6. Fatiga o pérdida de energía casi todos los días.
7. Sentimiento de inutilidad o culpabilidad excesiva o inapropiada (que puede ser delirante) casi todos los días (no simplemente el autorreproche o culpa por estar enfermo).
8. Disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o para tomar decisiones, casi todos los días (a partir de la información subjetiva o de la observación por parte de otras personas).
9. Pensamientos de muerte recurrentes (no sólo miedo a morir), ideas suicidas recurrentes sin un plan determinado, intento de suicidio o un plan específico para llevarlo a cabo.

B. Los síntomas causan malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento.

C. El episodio no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia o de otra afección médica.

D. El episodio de depresión mayor no se explica mejor por un trastorno esquizoafectivo, esquizofrenia, un trastorno esquizofreniforme, trastorno delirante, u otro trastorno especificado o no especificado del espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos.

E. Nunca ha habido un episodio maníaco o hipomaníaco.

## ANEXO 2: Criterios diagnósticos de Trastornos de Ansiedad según DSM-5

### TRASTORNO DE ANSIEDAD POR SEPARACIÓN (64)

A. Miedo o ansiedad excesiva e inapropiada para el nivel de desarrollo del individuo concerniente a su separación de aquellas personas por las que siente apego, puesta de manifiesto por al menos tres de las siguientes circunstancias:

1. Malestar excesivo y recurrente cuando se prevé o se vive una separación del hogar o de las figuras de mayor apego.
2. Preocupación excesiva y persistente por la posible pérdida de las figuras de mayor apego o de que puedan sufrir un posible daño, como una enfermedad, daño, calamidades o muerte.
3. Preocupación excesiva y persistente por la posibilidad de que un acontecimiento adverso (p. ej., perderse, ser raptado, tener un accidente, enfermar) cause la separación de una figura de gran apego.
4. Resistencia o rechazo persistente a salir, lejos de casa, a la escuela, al trabajo o a otro lugar por miedo a la separación.
5. Miedo excesivo y persistente o resistencia a estar solo o sin las figuras de mayor apego en casa o en otros lugares.
6. Resistencia o rechazo persistente a dormir fuera de casa o a dormir sin estar cerca de una figura de gran apego.
7. Pesadillas repetidas sobre el tema de la separación.
8. Quejas repetidas de síntomas físicos cuando se produce o se prevé la separación de las figuras de mayor apego.

B. El miedo, la ansiedad o la evitación es persistente, dura al menos cuatro semanas en niños y adolescentes y típicamente seis o más meses en adultos.

C. La alteración causa malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, académico, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento.

D. La alteración no se explica mejor por otro trastorno mental, como rechazo a irse de casa por resistencia excesiva al cambio en un trastorno del espectro del autismo; delirios o alucinaciones concernientes a la separación en trastornos psicóticos; rechazo a salir sin alguien de confianza en la agorafobia; preocupación por una salud enfermiza u otro daño que pueda suceder a los allegados u otros significativos en el trastorno de ansiedad generalizada; o preocupación por padecer una enfermedad en el trastorno de ansiedad por enfermedad.



## **ANEXO 2 (CONTINUACIÓN): Criterios diagnósticos de Trastornos de Ansiedad según DSM-5**

### **MUTISMO SELECTIVO (64)**

- A. Fracaso constante de hablar en situaciones sociales específicas en las que existe expectativa por hablar (p. ej., en la escuela) a pesar de hacerlo en otras situaciones.
- B. La alteración interfiere en los logros educativos o laborales o en la comunicación social.
- C. La duración de la alteración es como mínimo de un mes (no limitada al primer mes de escuela).
- D. El fracaso de hablar no se puede atribuir a la falta de conocimiento o a la comodidad con el lenguaje hablado necesario en la situación social.
- E. La alteración no se explica mejor por un trastorno de la comunicación no se produce exclusivamente durante el curso de un trastorno del espectro del autismo, la esquizofrenia u otro trastorno psicótico.

### **FOBIA ESPECÍFICA (64)**

- A. Miedo o ansiedad intensa por un objeto o situación específica.
- B. El objeto o la situación fóbica casi siempre provoca miedo o ansiedad inmediata.
- C. El objeto o la situación fóbica se evita o resiste activamente con miedo o ansiedad intensa.
- D. El miedo o la ansiedad es desproporcionado al peligro real que plantea el objeto o situación específica y al contexto sociocultural.
- E. El miedo, la ansiedad o la evitación es persistente, y dura típicamente seis o más meses.
- F. El miedo, la ansiedad o la evitación causa malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento.
- G. La alteración no se explica mejor por los síntomas de otro trastorno mental, como el miedo, la ansiedad y la evitación de situaciones asociadas a síntomas tipo pánico u otros síntomas incapacitantes (como en la agorafobia); objetos o situaciones relacionados con obsesiones (como en el trastorno obsesivo-compulsivo); recuerdo de sucesos traumáticos (como en el trastorno de estrés postraumático); dejar el hogar o separación de las figuras de apego (como en el trastorno de ansiedad por separación); o situaciones sociales (como en el trastorno de ansiedad social)



## **ANEXO 2 (CONTINUACIÓN): Criterios diagnósticos de Trastornos de Ansiedad según DSM-5**

### **TRASTORNO DE ANSIEDAD SOCIAL (FOBIA SOCIAL) (64)**

- A. Miedo o ansiedad intensa en una o más situaciones sociales en las que el individuo está expuesto al posible examen por parte de otras personas. Algunos ejemplos son las interacciones sociales, ser observado y actuar delante de otras personas.
- B. El individuo tiene miedo de actuar de cierta manera o de mostrar síntomas de ansiedad que se valoren negativamente (es decir, que lo humillen o avergüencen; que se traduzca en rechazo o que ofenda a otras personas).
- C. Las situaciones sociales casi siempre provocan miedo o ansiedad.
- D. Las situaciones sociales se evitan o resisten con miedo o ansiedad intensa.
- E. El miedo o la ansiedad son desproporcionados a la amenaza real planteada por la situación social y al contexto sociocultural.
- F. El miedo, la ansiedad o la evitación es persistente, y dura típicamente seis o más meses.
- G. El miedo, la ansiedad o la evitación causa malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento.
- H. El miedo, la ansiedad o la evitación no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia ni a otra afección médica.
- I. El miedo, la ansiedad o la evitación no se explica mejor por los síntomas de otro trastorno mental, como el trastorno de pánico, el trastorno dismórfico corporal o un trastorno del espectro del autismo.
- J. Si existe otra afección médica el miedo, la ansiedad o la evitación está claramente no relacionada o es excesiva



## ANEXO 2 (CONTINUACIÓN): Criterios diagnósticos de Trastornos de Ansiedad según DSM-5

### TRASTORNO DE PÁNICO (64)

A. Ataques de pánico imprevistos recurrentes. Un ataque de pánico es la aparición súbita de miedo intenso o de malestar intenso que alcanza su máxima expresión en minutos y durante este tiempo se producen cuatro (o más) de los síntomas siguientes:

1. Palpitaciones, golpeteo del corazón o aceleración de la frecuencia cardiaca.
2. Sudoración.
3. Temblor o sacudidas.
4. Sensación de dificultad para respirar o de asfixia.
5. Sensación de ahogo.
6. Dolor o molestias en el tórax.
7. Náuseas o malestar abdominal.
8. Sensación de mareo, inestabilidad, aturdimiento o desmayo.
9. Escalofríos o sensación de calor.
10. Parestesias (sensación de entumecimiento o de hormigueo).
11. Desrealización (sensación de irrealidad) o despersonalización (separarse de uno mismo).
12. Miedo a perder el control o de “volverse loco.”
13. Miedo a morir.

B. Al menos a uno de los ataques le ha seguido un mes (o más) de uno o los dos hechos siguientes:

1. Inquietud o preocupación continua acerca de otros ataques de pánico o de sus consecuencias
2. Un cambio significativo de mala adaptación en el comportamiento relacionado con los ataques

C. La alteración no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia ni a otra afección médica.

D. La alteración no se explica mejor por otro trastorno.



## ANEXO 2 (CONTINUACIÓN): Criterios diagnósticos de Trastornos de Ansiedad según DSM-5

### AGORAFOBIA (64)

A. Miedo o ansiedad intensa acerca de dos (o más) de las cinco situaciones siguientes:

1. Uso del transporte público
2. Estar en espacios abiertos
3. Estar en sitios cerrados
4. Hacer cola o estar en medio de una multitud.
5. Estar fuera de casa solo.

B. El individuo teme o evita estas situaciones debido a la idea de que escapar podría ser difícil o podría no disponer de ayuda si aparecen síntomas tipo pánico u otros síntomas incapacitantes o embarazosos.

C. Las situaciones agorafóbicas casi siempre provocan miedo o ansiedad.

D. Las situaciones agorafóbicas se evitan activamente, requieren la presencia de un acompañante o se resisten con miedo o ansiedad intensa.

E. El miedo o la ansiedad es desproporcionado al peligro real que plantean las situaciones agorafóbicas y al contexto sociocultural.

F. El miedo, la ansiedad o la evitación es continuo, y dura típicamente seis o más meses.

G. El miedo, la ansiedad o la evitación causa malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento.

H. Si existe otra afección médica, el miedo, la ansiedad o la evitación es claramente excesiva.

I. El miedo, la ansiedad o la evitación no se explica mejor por los síntomas de otro trastorno mental—por ejemplo, los síntomas no se limitan a la fobia específica, a la situación; no implican únicamente situaciones sociales (como en el trastorno de ansiedad social); y no están exclusivamente relacionados con las obsesiones (como en el trastorno obsesivo-compulsivo), defectos o imperfecciones percibidos en el aspecto físico (como en el trastorno dismórfico corporal), recuerdo de sucesos traumáticos (como en el trastorno de estrés postraumático) o miedo a la separación (como en el trastorno de ansiedad por separación)



## **ANEXO 2 (CONTINUACIÓN): Criterios diagnósticos de Trastornos de Ansiedad según DSM-5**

### **TRASTORNO DE ANSIEDAD GENERALIZADA (64)**

A. Ansiedad y preocupación excesiva (anticipación aprensiva), que se produce durante más días de los que ha estado ausente durante un mínimo de seis meses, en relación con diversos sucesos o actividades (como en la actividad laboral o escolar).

B. Al individuo le es difícil controlar la preocupación.

C. La ansiedad y la preocupación se asocian a tres (o más) de los seis síntomas siguientes (y al menos algunos síntomas han estado presentes durante más días de los que han estado ausentes durante los últimos seis meses):

1. Inquietud o sensación de estar atrapado o con los nervios de punta.
2. Fácilmente fatigado.
3. Dificultad para concentrarse o quedarse con la mente en blanco.
4. Irritabilidad.
5. Tensión muscular.
6. Problemas de sueño (dificultad para dormirse o para continuar durmiendo, o sueño inquieto e insatisfactorio).

D. La ansiedad, la preocupación o los síntomas físicos causan malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento.

E. La alteración no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia, ni a otra afección médica.

F. La alteración no se explica mejor por otro trastorno.



## **ANEXO 2 (CONTINUACIÓN): Criterios diagnósticos de Trastornos de Ansiedad según DSM-5**

### **TRASTORNO DE ANSIEDAD INDUCIDO POR SUSTANCIAS/MEDICAMENTOS (64)**

- A. Los ataques de pánico o la ansiedad predominan en el cuadro clínico.
- B. Existen pruebas a partir de la historia clínica, la exploración física o los análisis de laboratorio de (1) y (2):
  - 1. Síntomas del Criterio A desarrollados durante o poco después de la intoxicación o abstinencia de una sustancia o después de la exposición a un medicamento.
  - 2. La sustancia/medicamento implicado puede producir los síntomas del Criterio A.
- C. El trastorno no se explica mejor por un trastorno de ansiedad no inducido por sustancias/medicamentos. Tal evidencia de un trastorno de ansiedad independiente pueden incluir lo siguiente:
  - Los síntomas anteceden al inicio del consumo de la sustancia/medicamento; los síntomas persisten durante un período importante después del cese de la abstinencia aguda o la intoxicación grave; o existen otras pruebas que sugieren la existencia de un trastorno de ansiedad independiente no inducido por sustancias/medicamentos.
- D. El trastorno no se produce exclusivamente durante el curso de un síndrome confusional.
- E. Los síntomas causan malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento.

### **TRASTORNO DE ANSIEDAD DEBIDO A OTRA AFECCIÓN MÉDICA (64)**

- A. Los ataques de pánico o la ansiedad predominan en el cuadro clínico.
- B. Existen pruebas a partir de la historia clínica, la exploración física o los análisis de laboratorio de que el trastorno es la consecuencia fisiopatológica directa de otra afección médica.
- C. La alteración no se explica mejor por otro trastorno mental.
- D. La alteración no se produce exclusivamente durante el curso de un síndrome confusional.
- E. La alteración causa malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento.

# POTENCIAL TERAPÉUTICO DE LA PSILOCIBINA EN EL CONTEXTO DE PSICOTERAPIA COMO TRATAMIENTO ANTIDEPRESIVO Y ANSIOLÍTICO

Autor: Irene Corral Flores  
Tutor: Ignacio Díaz Fernández-Alonso  
MEDICINA 22/23



## INTRODUCCIÓN

La **psilocibina** y su metabolito **psilocina**, es un alucinógeno clásico que se encuentra en hongos mayoritariamente del género *Psilocybe*, con distribución mundial. Tras décadas de olvido, el interés y el nº de publicaciones acerca de su potencial terapéutico en afecciones psiquiátricas se ha incrementado.

Actúa a nivel del SNC por medio de la vía serotoninérgica como **agonista de 5-HT<sub>2A</sub>**, e indirectamente sobre la dopaminérgica, con **efectos en 4 áreas: perceptual, cognitiva, emocional y de disolución del ego**. Los estudios de neuroimagen parecen corroborar la hipótesis de su poder de neuroplasticidad y neuritogénesis. Estos cambios resultarían ser beneficiosos como **tratamiento de la sintomatología depresiva y ansiosa**. No produce dependencia, adicción, ni toxicidad, resultando de características transitorias y no graves los efectos no deseados, convirtiéndola en una sustancia bastante segura.

La **psicoterapia asistida por psicodélicos (PAP)**, con un enfoque no directivo, empático, calmado y de apoyo, actúa complementando los efectos psicodélicos terapéuticos.

El **Trastorno de Depresión Mayor (TDM)**, la **Depresión Resistente al Tratamiento (DRT)** y los **Trastornos de Ansiedad (TA)** son problemas de actualidad a nivel mundial, con una alta prevalencia en cuanto a casos y necesidad de tratamiento farmacológico crónico y diario, resultando, por tanto, **insuficiente el actual arsenal terapéutico**.

## HIPÓTESIS

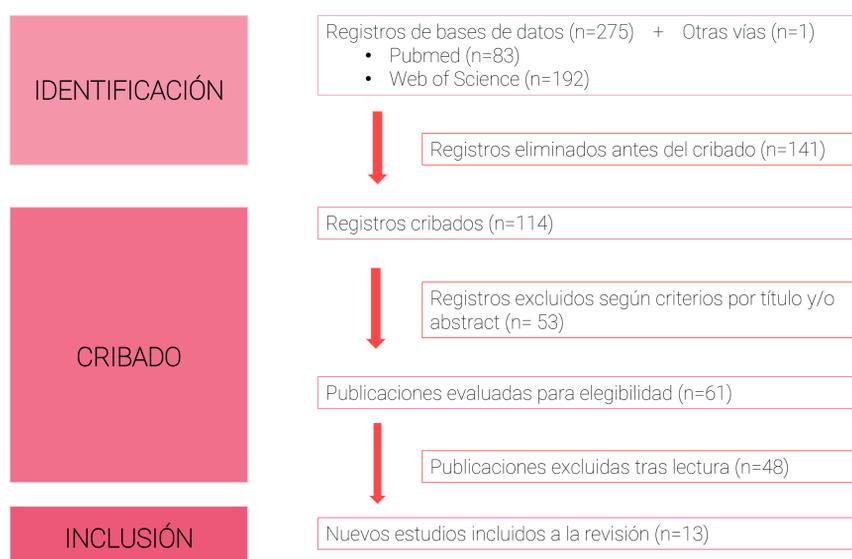
Los **efectos clínicos y estructurales** producidos por psilocibina en el contexto de psicoterapia configurarían su **potencial terapéutico** como tratamiento innovador y ventajoso para TDM, DRT y TA.



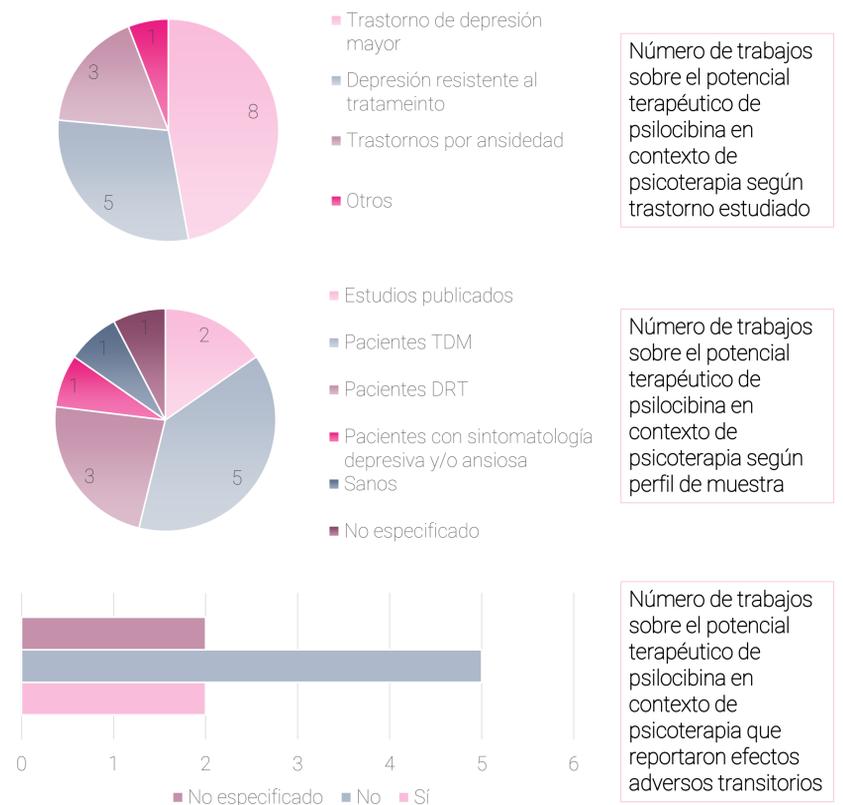
### OBJETIVO

Estudiar y exponer el potencial clínico del psicodélico psilocibina en el contexto de psicoterapia para el tratamiento de trastornos mentales como Trastorno de Depresión Mayor, Depresión Resistente al Tratamiento y Trastornos de Ansiedad.

## MATERIAL Y MÉTODOS



## RESULTADOS



## CONCLUSIONES

- La psilocibina, y su metabolito psilocina, tienen efectos a nivel estructural y a nivel sintomatológico y conductual que la postulan como posible tratamiento para el TDM, la DRT y los TA.
- Su farmacocinética le permite tener una acción rápida, consiguiendo un efecto pico a los 60-90 min, posibilitando su uso dentro de una sesión de psicoterapia.
- La psilocibina tiene un bajo riesgo de toxicidad y adicción, así como de efectos adversos graves.
- La psilocibina en contexto de psicoterapia produce una respuesta antidepressiva y ansiolítica amplia, rápida y sostenida en el tiempo, y evita recidiva de necesidad de tratamientos antidepressivos diarios.
- La psicoterapia debe tener un enfoque no directivo, empático, en el que el paciente se sienta seguro y escuchado.
- Los efectos de la psilocibina en conjunto con una experiencia mística y la sensación final de gozo están relacionados con una buena respuesta al tratamiento antidepressivo y ansiolítico.
- Es necesario protocolizar o crear guías de manejo terapéutico para el procedimiento de la psicoterapia que asistiría este tipo de tratamientos psiquiátricos.

## BIBLIOGRAFÍA

