



Trabajo Final de Grado

Estudiante: Sofía Damiani

C.I: 4.651.571-6

Tutora: Asist. Dra. Gabriela Fernández Theoduloz

Revisora: Asist. Mag. Valentina Paz

La Psilocibina como posible tratamiento para el Trastorno Depresivo Mayor y la Depresión Mayor Resistente.

Artículo de revisión para la Revista Argentina de Ciencias del Comportamiento

Facultad de Psicología. Universidad de la República

Montevideo, octubre de 2022

Agradecimientos

Agradezco a mi tutora Gabriela Fernández por haberme acompañado en este camino y por su energía, su apoyo y su dedicación durante esta instancia final de la carrera.

A mi hermano por ser mi guía, por nunca dejar de creer en mí y por enseñarme a no bajar los brazos.

A mi madre y a mi padre por el amor, el apoyo y la confianza en cada decisión.

A mis amigas, amigos y compañeros que me supieron brindar apoyo y palabras de aliento durante este gran y largo trayecto.

A Cami por su amistad incondicional, por acompañarme en cada paso que doy y por alentarme a ser mi mejor versión.

A Peti por sus palabras justas en los momentos difíciles y porque su sensibilidad me enseña y me potencia a ser.

A Feli por su amor y por ser mi gran compañero y contención en este camino.

Resumen:

En los últimos años los compuestos psicoactivos de los psicodélicos de origen vegetal, como los hongos psilocybes han cobrado interés científico en respuesta a las limitaciones que presentan los tratamientos convencionales para la depresión mayor y la depresión resistente al tratamiento. Se realizó una búsqueda y revisión de investigaciones originales primarias en las bases de datos Pubmed y Portal Timbó Foco. En ambos buscadores se utilizaron los siguientes términos de búsqueda: *Psilocybin and Depression*, *Psilocybin and Mood Disorders*, *Psychedelic and Depression*, *Psilocybin and Psychiatric Disorders* y *Psilocybin Treatment*. Se encontraron 487 artículos y finalmente 10 fueron incluidos en la revisión. A partir del estudio de los artículos seleccionados, se concluye que la psilocibina bajo tratamiento terapéutico resulta eficiente en la resolución de los síntomas depresivos, con efectos rápidos y sostenidos en el tiempo y con cambios neurales asociados. Sin embargo, hay pocos estudios realizados hasta el momento. Es difícil diseñar ensayos clínicos convencionales controlados por los efectos altamente discriminables de la psilocibina y por la capacidad que tienen éstos de ser influenciados por las expectativas generando un efecto placebo. Para que se valide como tratamiento, el desafío consiste en demostrar tanto el efecto farmacológico real de la sustancia como un posible potencial terapéutico superior a lo que pueda generar los antidepresivos de primera línea o el efecto placebo en sí mismo.

Palabras clave: depresión, psilocibina, tratamiento

Summary:

In recent years psychoactive compounds from plant-based psychedelics, such as psilocybe mushrooms have gained scientific interest in response to the limitations of conventional treatments for major depression and treatment-resistant depression. A search and review of original primary research was conducted in Pubmed and Portal Timbó Foco databases. The following search terms were used in both search engines: Psilocybin and Depression, Psilocybin and Mood Disorders, Psychedelic and Depression, Psilocybin and Psychiatric Disorders and Psilocybin Treatment. A total of 487 articles were found and finally 10 were included in the review. From the study of the selected articles, it is concluded that psilocybin under therapeutic treatment is efficient in the resolution of depressive symptoms, with rapid and sustained effects over time and with associated neural changes. However, there are few studies carried out so far. It is difficult to design conventional controlled clinical trials due to the highly discriminable effects of psilocybin and its capacity to be influenced by expectations, generating a placebo effect. In order to be validated as a treatment, the challenge is to demonstrate both the real pharmacological effect of the substance and a possible therapeutic potential superior to what can be generated by first-line antidepressants or the placebo effect itself.

Key words: depression, psilocybin, treatment

Introducción

El trastorno depresivo mayor (TDM) es un trastorno del estado de ánimo de afección grave con alta prevalencia. A escala mundial, aproximadamente 322 millones de personas tienen depresión y se asocia con altas tasas de comorbilidad y mortalidad en el mundo (World Health Organization, 2017). El TDM se caracteriza por episodios de al menos dos semanas de duración (American Psychiatric Association, 2014), y está relacionado con un deterioro funcional que ha demostrado ser igual o superior al que se observa en otras afecciones crónicas graves (Jaffe et al., 2019).

Los factores psicológicos que subyacen a la patología comprenden deficiencias a nivel emocional, cognitivo y social y tienen una causante multifactorial. Se manifiesta a través de síntomas de predominio afectivo y cognitivo como: estado de ánimo deprimido en la mayor parte del día, anhedonia, sentimientos de inutilidad y culpa, desesperanza, fatiga, irritabilidad, cambios en el apetito, peso y sueño, problemas de atención, memoria, toma de decisiones, retraso psicomotor, falta de vitalidad y posible ideación suicida recurrente (American Psychiatric Association, 2014).

Los pacientes con diagnóstico de depresión suelen presentar un sesgo cognitivo negativo caracterizado por escasa flexibilidad, pesimismo y patrones de pensamiento rígidos, expresados a través de rumiaciones excesivas (Daws et al., 2022). Un elemento importante de este trastorno, es que los individuos suelen tener una visión distorsionada del "yo" (self) acompañada por autoevaluaciones negativas de sí mismos (Swallow & Kuiper, 1988).

Los correlatos neurales de estas alteraciones en el procesamiento emocional siguen al día de hoy sin estar claros. Sin embargo, los avances técnicos en las investigaciones con neuroimagen han proporcionado nuevos conocimientos sobre los circuitos cerebrales que subyacen a esta compleja psicopatología, evidenciando diferencias en el funcionamiento neural de personas con TDM frente a controles sanos (Ritchey et al., 2013).

La amígdala es una estructura clave en el circuito neuronal serotoninérgico del procesamiento de las emociones (Kraehenmann et al., 2015). Es una estructura subcortical compleja que es sensible a los estímulos emocionales, independiente de la valencia emocional de los mismos. En pacientes con TDM se ha visto una hipersensibilidad a los estímulos emocionales negativos y se ha encontrado que el

tratamiento con inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRS) (citalopram, sertralina, escitalopram, entre otros), atenúa este sesgo. Sin embargo, se está empezando a evidenciar que los antidepresivos de uso crónico moderan no sólo la respuesta a estos estímulos, sino que también, a los estímulos emocionales en general, desencadenando un efecto más generalizado en el procesamiento de las emociones (Roseman et al., 2018).

Se ha planteado la hipótesis de que los cambios en la conectividad funcional (CF) entre amígdala y corteza prefrontal (CPF) subyacen a los trastornos de procesamiento emocional como la depresión. Un componente importante de este circuito es la corteza prefrontal ventromedial (CPFvm), ya que tiene efectos inhibitorios descendentes sobre las regiones límbicas. Se predice que la alteración de la CF entre la amígdala y el CPFvm podría relacionarse con las tendencias de rumiación. Una CF más baja se asocia a una menor rumiación y una mejor capacidad de respuesta de la amígdala como resultado de una influencia desinhibitoria (Mertens et al., 2020).

Otra de las hipótesis asociadas al mecanismo neural subyacente de la depresión, se refiere a la hiperconectividad de la red neuronal por defecto (RND) (Daws et al., 2022). El concepto de RND fue introducido hace muy poco, subproducto del avance del uso de resonancias magnéticas funcionales (RMf) en investigaciones hechas sobre el cerebro. Se ha visto que existe un patrón consistente de activación en una red de regiones cerebrales cuando el individuo está despierto y alerta, pero no participa activamente en una tarea que requiera atención o esté dirigida a un objetivo. Esta actividad en estado de reposo se ha denominado modo por defecto de la actividad cerebral (Broyd et al., 2009).

Las regiones de la RND reciben más flujo sanguíneo y consumen más energía que otras regiones del cerebro. Son regiones con centros de conectividad densos y con una centralidad funcional no compartida por otras redes cerebrales. La RND adquiere el rol más alto de jerarquía funcional (dada a su evolución más tardía), sirviendo como un conductor de la función cerebral global, a través de una influencia inhibitoria descendente sobre otras partes cerebrales inferiores y más antiguas, como la emoción y la memoria (Carhart-Harris, 2018). Las estructuras cerebrales asociadas a la RND son: la corteza prefrontal medial, la corteza del cíngulo posterior, la zona inferior del lóbulo parietal, la corteza temporal lateral, la corteza prefrontal dorsal medial y el hipocampo (Buckner et al., 2008).

Desde el punto de vista funcional, la RND no participa del procesamiento sensorial del mundo exterior como sí lo hacen las redes atencionales y en su lugar se encarga de las operaciones metacognitivas superiores como, la introspección, los viajes mentales en el tiempo, la teoría de la mente y las construcciones mentales acerca de uno mismo. Todas funciones cognitivas exclusivas de los seres humanos adultos a excepción de la teoría de la mente que también se lleva a cabo en niños. Varios estudios han relacionado la participación excesiva del funcionamiento de la RND con la sintomatología depresiva (Carhart-Harris, 2018; Broyd et al., 2009).

Además de la RND, otras redes cerebrales de orden superior, como la red ejecutiva (RE) y la red de saliencia (RS), han estado relacionadas con la depresión. Estas redes están asociadas al "control cognitivo" y a la conmutación de la atención interna por la externa, aspecto que suele estar alterado en personas con TDM (Daws et al., 2022).

La idea de que la depresión es el resultado de anomalías en las sustancias químicas del cerebro, en especial por una deficiencia de neurotransmisores monoamínicos, como la serotonina, la dopamina y la noradrenalina, ha sido influyente durante décadas y proporciona una importante justificación para el uso de antidepresivos. Al elevar los niveles de estos neurotransmisores en distintos grados, los distintos tipos de antidepresivos, como los ISRS, podría asociarse a una reducción de los síntomas (Heuschkel & Kuypers, 2020). Pero a partir de la observación de cómo el inicio de los efectos neuroquímicos y terapéuticos de los antidepresivos tenía escalas de tiempo muy diferentes, se comenzó a cuestionar el papel central que tiene en especial la serotonina en el mecanismo de acción antidepresivo (Harmer et al., 2017). Existen líneas de investigación que demuestran que no hay pruebas convincentes, proponiendo otras explicaciones para los efectos de los antidepresivos, incluida la idea de que actúan a través de un efecto placebo amplificado, o a través de su capacidad para restringir o atenuar las emociones en general (Moncrieff et al., 2022).

La psicoterapia individual, en especial la terapia cognitivo conductual (TCC), y el tratamiento con psicofármacos, como los ISRS, son los más utilizados para el tratamiento de la depresión. La combinación de ambos puede producir efectos más beneficiosos para la remisión de los síntomas depresivos, ya que las tasas de recaída y abandono son considerablemente altas en la psicoterapia individual. La terapia electroconvulsiva (TEC) es otra de las líneas de tratamiento existentes, diseñada para el tratamiento de la depresión grave, en especial para aquellos casos donde otros tratamientos no han tenido éxito y se necesita una respuesta rápida (National Institute for Health and Care Excellence, 2022; Heuschkel & Kuypers, 2020).

Sin embargo, la depresión resistente al tratamiento (DRT) es una de las presentaciones clínicas más comunes y una de las principales causas de enfermedad en todo el mundo. Más del 30% de los pacientes con TDM no logran la remisión con al menos dos tratamientos con antidepresivos de primera línea (Jaffe et al., 2019). Esto refleja que los resultados obtenidos con las terapias actuales ya sean psicológicas o farmacológicas, no denotan ser suficientemente satisfactorias teniendo en cuenta el alto índice de recaídas, el bajo porcentaje de remisiones completas y los efectos secundarios que suelen producir los psicofármacos. Además, tras la interrupción, las tasas de recaída son elevadas, por lo que los antidepresivos suelen tomarse de forma crónica (Gaynes, 2009; Heuschkel & Kuypers, 2020).

En respuesta a las profundas limitaciones de los tratamientos convencionales para el DRT, los compuestos psicoactivos de los psicodélicos de origen vegetal, como los hongos psilocybes, han cobrado un interés científico en la investigación de tratamientos para la depresión. Los hongos psilocybes se han utilizado con fines religiosos, espirituales y curativos a lo largo de la historia de la humanidad, y siguen siendo utilizados por muchas culturas en la actualidad (Carhart-Harris & Goodwin, 2017).

No obstante, el interés por su uso médico en la cultura occidental no surgió hasta mediados del siglo XX con el descubrimiento del LSD, sintetizado por Albert Hofmann en los laboratorios Sandoz, en 1938. En la década de 1950 y principios de 1960, mediante una revolución en el estudio de la cognición, los miembros más importantes de la psiquiatría de ese entonces, consideraban al LSD y a la psilocibina como medicamentos altamente efectivos. Los psicodélicos se convirtieron en las drogas psicoactivas más investigadas por la ciencia de ese entonces, con cientos de publicaciones relevantes (Pollan, 2018; Pearson et al., 2022).

La innovación de estos dos compuestos en la investigación científica, vino acompañada durante estos años por la emergencia de un movimiento contracultural asociado a un consumo masivo de estas drogas, desencadenando gran cantidad de publicidad negativa. Al final de la década de 1960, las drogas psicodélicas que hasta ese entonces eran legales, fueron prohibidas posicionandolas en la categoría 1 de la lista de sustancias prohibidas, pasando a ser drogas sin utilidad médica y con condición de altamente adictivas (Tylš et al., 2014). Frente a este desenlace, el cese de la investigación científica con estos compuestos fue inminente. Hecho que recién se retoma en el año 2006 cuando Roland Griffiths publica junto a su equipo de la Universidad de Johns Hopkins un artículo destinado al estudio de los efectos de la psilocibina (Carhart-Harris & Goodwin, 2017; Griffiths et al., 2006).

La psilocibina (4-fosforiloxi-N,N-dimetiltriptamina) y la psilocina (4-hidroxi-N,N-dimetiltriptamina, o 4-OH-DMT) son los alcaloides presentes de manera natural en más de 186 tipos de hongos psicoactivos, en especial en el género *Psilocybe* (Parés, 2013; Bouso et al., 2013). La psilocibina al igual que la serotonina, es una triptamina de origen natural y dado a su parecido, tiene una particular afinidad por un tipo de receptor de este neurotransmisor llamado 5-HT_{2A}. Este receptor se expresa con mayor densidad en el córtex de asociación de alto nivel y en particular en las neuronas piramidales de la capa 5, claves en la información e integración cortical, y en estructuras subcorticales especializadas en el procesamiento de la emoción y la memoria (Bouso et al., 2013). De ahí que los efectos experienciales de los psicodélicos se sientan a un alto nivel, como un cambio fundamental en la conciencia (Carhart-Harris et al., 2019; Brown et al., 2017).

Carhart-Harris (2014) introduce el concepto de entropía cerebral haciendo referencia a un concepto adimensional que se utiliza para medir la incertidumbre sobre el estado de un sistema, donde una alta entropía es sinónimo de un alto desorden. Propone que las psicopatologías caracterizadas por pautas de pensamientos rígidos, como la depresión, no son por causa de falta de orden cerebral, sino que más bien por un exceso del mismo. A pesar de que el orden ayuda a predecir, a fomentar el realismo, a superar el pensamiento desiderativo y evitar pensamientos paranoides, también tiende a limitar nuestro sistema cognitivo y mediante la capacidad de alterar los patrones estereotipados de pensamiento y comportamiento los psicodélicos explican su potencial terapéutico (Carhart-Harris et al., 2014; Carhart-Harris, 2018).

El equipo del Imperial College de Londres, publica un artículo en 2014 donde evidencian, a través de la técnica de magnetoencefalografía (MEG), cómo se reorganiza la actividad eléctrica del cerebro bajo los efectos de la psilocibina (Petri et al., 2014). A nivel de redes cerebrales, los psicodélicos inducen una desintegración y desagregación transitoria de las mismas, generando una mayor integración funcional global del cerebro. Implica que redes neuronales especializadas, como la RND y otros sistemas de procesamiento como el visual, que en general se mantienen al margen unas de otras, o solo vinculadas a través del núcleo central de la RND, comiencen a conectarse entre ellas. Provocando nuevas conexiones cerebrales entre regiones distantes del cerebro, menos especializadas pero más interconectadas entre sí (Carhart-Harris, 2019).

Debido a su especificidad de acción sobre el sistema nervioso central (SNC), los efectos que genera la psilocibina en otras partes del organismo son prácticamente nulos, determinando que, tanto a corto como a largo plazo, no sea considerada tóxica para el

organismo (Johnson et al., 2008). Los efectos esperados varían según la dosis de ingesta. A dosis altas se puede esperar un estado alterado de conciencia con predominio en la distorsión perceptiva de lo visual, lo auditivo y lo táctil. A nivel psíquico se pueden apreciar modificaciones en la fluidez de los pensamientos, en la asociación de ideas y en la capacidad creativa para clasificar diferentes conceptos en nuevas categorías. A nivel afectivo pueden presentarse sentimientos de euforia, ansiedad, tristeza o risa extrema (Caudevilla, 2013; Bouso et al., 2013).

El uso de psilocibina también se acompaña de experiencias de tipo de "disolución del ego" o del "yo", que está íntimamente relacionada con la llamada experiencia unitiva, es decir, un profundo sentido de "unidad" y/o "interconexión" personal, interpersonal y existencial con lo que nos rodea. Al igual que la ocurrencia de estas experiencias "cumbre", el *insight* psicológico, entendido como la adquisición de conocimientos nuevos, internos y profundos bajo o después de un tratamiento con psicodélicos, parece ser un importante predictor de resultados positivos en el tratamiento para la depresión a largo plazo (Carhart-Harris, 2019).

En este punto es importante señalar que, para que el proceso de terapia asistida con psilocibina sea beneficioso, las transiciones inducidas por los psicodélicos y el retorno de la misma deben estar mediadas por un acompañamiento terapéutico adecuado. Inducir un estado alterado de conciencia puede presentar algunos riesgos sino se lo gestiona adecuadamente, pudiendo implicar pérdida de contacto con la realidad y persistencia del pensamiento mágico/delirante (Johnson et al., 2008).

La terapia asistida por psicodélicos refiere a una intervención de salud mental que implica la administración de un psicodélico, como la psilocibina, en combinación con terapia o apoyo psicológico (Murphy et al., 2022 citando a Nutt y Carhart-Harris, 2021). Los efectos bajo las drogas psicodélicas en general, se consideran altamente influenciados tanto por la actitud mental y las expectativas de quien las consume (set) como por el entorno (setting). Por lo tanto, el proceso de apoyo psicológico adquiere gran importancia, poniendo énfasis significativo en la presencia de un terapeuta especializado para una evaluación previa del estado de salud física y mental, seguido por preparación, apoyo en la experiencia y una correcta integración y elaboración del contenido de la sesión (Jeffrey Guss et al., 2020; Murphy et al., 2022; Ona et al., 2015).

Se ha sugerido que el modelo psicoterapéutico ofrecido en el tratamiento asistido por psilocibina mejora las experiencias personales y significativas (Griffiths et al., 2006). Las herramientas provenientes de la psicología cognitiva, y aquellas llamadas de tercera

generación, como mindfulness, terapia centrada en la compasión (CFT) y la terapia de aceptación y compromiso (ACT) están demostrando ser muy beneficiosas en este tipo de intervención (Heuschkel & Kuypers, 2020; Jeffrey Guss et al., 2020; Pots & Chakhssi, 2022).

Este artículo tiene como objetivo sistematizar y sintetizar la evidencia científica disponible acerca del estudio de la terapia asistida con psilocibina para el tratamiento del trastorno depresivo mayor (TDM) y la depresión mayor resistente (DMR) de los últimos 10 años, con el fin de generar un acercamiento a los lectores en español.

Metodología

Estrategia de búsqueda:

Se realizó una búsqueda y revisión de investigaciones originales primarias en las bases de datos Pubmed y Portal Timbó Foco. Este último es un buscador uruguayo impulsado por Agencia Nacional de Investigación e Innovación (ANII) que permite acceder a la base de datos de revistas como Science Direct, Iopscience, eLife, EBSCO, SAGE, Springer, Scopus, entre otras (<https://foco.timbo.org.uy/>). En ambos buscadores se utilizaron los siguientes términos de búsqueda: *Psilocybin and Depression*, *Psilocybin and Mood Disorders*, *Psychedelic and Depression*, *Psilocybin and Psychiatric Disorders* y *Psilocybin Treatment*. En la base de datos Pubmed se añadieron los siguientes filtros de búsqueda: el año para que artículos tuvieran un máximo de 10 años de antigüedad desde su publicación, palabras claves contenidas en título y resumen y que fueran ensayos clínicos y ensayos aleatorios controlados. En la base de datos Portal Timbó Foco los filtros de búsqueda fueron: fecha de publicación, palabras claves en el título y resumen, que fueran publicaciones académicas y estuvieran escritas en inglés.

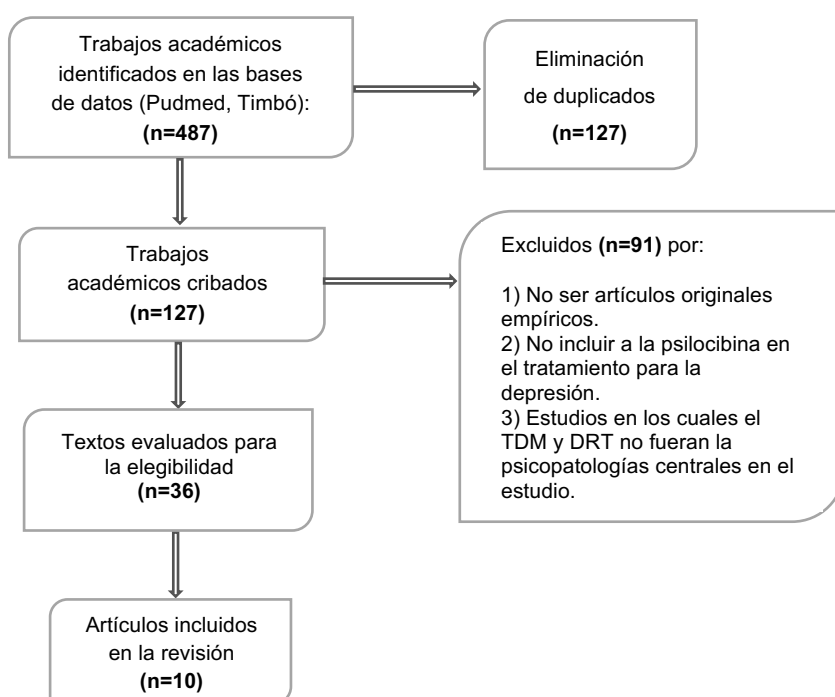
Criterios de inclusión y exclusión de artículos:

Los criterios de inclusión fueron: 1) artículos originales empíricos en inglés (experimentales y preexperimentales); 2) estudios donde la psilocibina estuviera implicada en tratamientos para los síntomas del trastorno depresivo mayor (TDM) y de la depresión resistente al tratamiento (DRT); 3) estudios donde el tratamiento con psilocibina fuera integrado con acompañamiento terapéutico. Los criterios de exclusión fueron: 1) estudios que no fueran empíricos; 2) estudios donde el psicodélico utilizado para el tratamiento de síntomas de depresión no fuera la psilocibina; 3) estudios en los cuales el TDM y DRT no fueran las psicopatologías centrales en el estudio.

Proceso de selección de artículos:

La última búsqueda se realizó el 7 de Julio 2022, y hasta esa fecha se recuperaron 487 artículos, de los cuales por eliminación de duplicados, se recuperaron 127. De esos 127, siguiendo los criterios de exclusión, fueron excluidos 91. Por lo tanto, 36 artículos fueron evaluados para la elegibilidad posterior teniendo en cuenta título y resumen y luego de haber leído los artículos completos, finalmente 10 fueron incluidos en la revisión. El proceso de selección se puede observar en el diagrama de flujo (Figura 1).

Figura 1: **Diagrama de flujo**



Análisis de artículos:

A partir de una lectura profunda de los artículos seleccionados se elaboró una tabla (Tabla 1) donde se detalla título, año de publicación, autores, país, objetivo, hipótesis de la investigación, metodología y resultados principales. La fecha de publicación de los artículos estableció el orden de presentación, de modo que se pudiese evidenciar el avance científico. También se diferenciaron las intervenciones preexperimentales de las experimentales. La mayoría de los artículos fueron publicados por grupos de investigación de Inglaterra y Estados Unidos y escritos en inglés. La mayor parte son investigaciones cuantitativas a excepción de uno de los artículos seleccionados. Los instrumentos de medida más utilizados para medir la depresión fueron Beck Depression Inventory (BDI), The Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS-SR16),

Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D). También se utilizaron técnicas de neuroimagen, como la resonancia magnética funcional (RMf).

Resultados

Tabla 1: Estudios seleccionados

Título. Año. Autores. País		
Objetivo-Hipótesis	Metodología	Resultados principales
Estudios preexperimentales		
1) Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study (2016) por Robin L Carhart-Harris, Mark Bolstridge, James Rucker, Camilla M J Day, David Erritzoe, Mendel Kaelen, Michael Bloomfield, James A Rickard, Ben Forbes, Amanda Feilding, David Taylor, Steve Pilling, Valerie H Curran, David J Nutt. Inglaterra.		
<p>Objetivo: Investigar la viabilidad, seguridad y eficacia de la psilocibina mediante un ensayo abierto, en pacientes con TDM y DRT.</p> <p>Objetivo específico: Evidenciar mediante RMf los correlatos neurales antes y después del consumo de psilocibina en personas con DRT.</p> <p>Hipótesis: No se describen en el artículo.</p>	<p>Diseño: Diseño preexperimental.</p> <p>Muestra: 12 participantes (6 mujeres y 6 hombres) entre 30-64 años, con depresión mayor de moderada a grave y resistente al tratamiento.</p> <p>Métodos: Administración de dos dosis de psilocibina (10 y 25 mg) con 7 días de diferencia, acompañado por instancias de apoyo psicológico antes, durante y después de cada sesión. Sesiones con RMf antes y después de la terapia con psilocibina.</p> <p>Instrumentos y técnicas: QIDS-SR16, BDI, SHAPS (Snaith Hamilton Pleasure Scale), STAI (State-Trait Anxiety Inventory), HAM-D, GAF (Global Assessment of Functioning), RMf.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - La psilocibina bajo apoyo terapéutico adecuado puede administrarse de forma segura a este grupo de pacientes. - La psilocibina tiene un perfil de toxicidad favorable y no se asocia con comportamientos compulsivos ni adictivos. - No se pueden hacer inferencias sólidas sobre la eficacia terapéutica del tratamiento, dado que se trata de un estudio de viabilidad a pequeña escala y con un diseño de ensayo abierto. Aún así, los datos sugieren que se justifica la realización de más investigaciones. - Los resultados del estudio de neuroimagen (RMf) no se reportan en este artículo.
2) Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: six-month follow-up (2017) por R. L. Carhart-Harris, M. Bolstridge, C. M. J. Day, J. Rucker, R. Watts, D. E. Erritzoe, M. Kaelen, B. Giribaldi, M. Bloomfield, S. Pilling, J. A. Rickard, B. Forbes, A. Feilding, D. Taylor, H. V. Curran, D. J. Nutt. Inglaterra.		
<p>Objetivo: Reportar la seguridad y eficacia de la psilocibina para el tratamiento de DRT, mediante un ensayo abierto y con un seguimiento de 6 meses.</p> <p>Objetivo específico: Evidenciar mediante RMf los correlatos neurales antes y después del consumo de psilocibina en personas con DRT.</p> <p>Hipótesis: No se describen en el artículo.</p>	<p>Diseño: Diseño preexperimental.</p> <p>Muestra: 20 participantes (6 mujeres y 14 hombres) entre 27 y 64 años, con depresión mayor severa y resistente al tratamiento.</p> <p>Métodos: Administración de dos dosis de psilocibina (10 y 25 mg) con 7 días de diferencia, acompañado por un proceso psicológico de preparación, apoyo agudo y peri-agudo e integración. Los participantes se sometieron a RMf antes y después del tratamiento con psilocibina. Se llevaron a cabo entrevistas de seguimiento durante 6 meses.</p> <p>Instrumentos y técnicas: QIDS-SR16, BDI, SHAPS, STAI, HAM-D, GAF, RMf.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Se reporta seguridad y eficacia de la psilocibina para los síntomas de depresión y ansiedad. - Se evidenciaron reducciones en las puntuaciones del QIDS-SR16 a la semana del tratamiento y se observaron efectos máximos a las 5 semanas. - A los 3 y 6 meses los resultados se confundieron por otras intervenciones ajenas al estudio, pero igual así se mantuvo la seguridad del estudio y una proporción considerable de la muestra siguió manteniendo los beneficios. - Los datos de la RMf reportaron un estado agudo de plasticidad cerebral (aumento de conexiones cerebrales nuevas) el cual mediante contexto enriquecido puede llevar a la reducción duradera de los síntomas depresivos.

Título. Año. Autores. País		
Objetivo-Hipótesis	Metodología	Resultados principales
3) Patients' Accounts of Increased "Connectedness" and "Acceptance" After Psilocybin for Treatment-Resistant Depression (2017) por Rosalind Watts, Camilla Day, Jacob Krzanowski, David Nutt, and Robin Carhart-Harris. Inglaterra.		
<p>Objetivos: Identificar las percepciones de los pacientes sobre el valor de la psilocibina como tratamiento para DRT, mediante entrevistas y utilizando un enfoque fenomenológico.</p> <p>Hipótesis: No se reporta en el artículo.</p>	<p>Diseño: Investigación cualitativa</p> <p>Muestra: 19 participantes (6 mujeres y 13 hombres) entre 30 y 64 años, con DRT.</p> <p>Métodos: Los participantes tuvieron 6 encuentros: una sesión de cribado, una sesión de preparación, una sesión con psilocibina a dosis baja (10 mg), una sesión con psilocibina a dosis alta (25 mg) y dos sesiones de seguimiento a un día y a una semana de la sesión con dosis alta. 19 participantes fueron entrevistados en persona o a través de Skype mediante una entrevista semiestructurada.</p> <p>Instrumentos y técnicas: Entrevistas semiestructuradas, análisis temático, comparación constante, comprobaciones de la validez de los encuestados.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Los participantes describieron a la depresión como un estado de desconexión, de sí mismos, de los demás y del mundo que les rodea, que fue rectificado a través del tratamiento con psilocibina, promoviendo la reconexión y la aceptación. - La mayoría de los pacientes informaron que sentían algunos beneficios discernibles después de 6 meses, y todos informaron que preferían la psilocibina a los tratamientos convencionales que habían probado anteriormente. - Ninguno informó de un comportamiento clásico de deseo de consumo en relación con la psilocibina, lo que concuerda con la evidencia de que no tiene un potencial de adicción reconocible.

4) Increased amygdala responses to emotional faces after psilocybin for treatment-resistant depression (2017) por Leor Roseman, Lysia Demetriou, Matthew B. Wall, David J. Nutt, Robin L. Carhart-Harris. Inglaterra.		
<p>Objetivo: Explorar la acción antidepresiva de la psilocibina en las respuestas de la amígdala a las caras emocionales, en personas con DRT.</p> <p>Hipótesis: Las respuestas de la amígdala a las caras emocionales se verían alteradas tras el tratamiento con psilocibina, reviviendo la capacidad de respuesta emocional en personas con DRT.</p>	<p>Diseño: Diseño preexperimental.</p> <p>Muestra: 20 participantes (6 mujeres, 14 hombres) entre 27-64 años con DRT.</p> <p>Métodos: Dos sesiones de terapia asistida con psilocibina (10 y 25 mg) con 7 días de diferencia. Los participantes se sometieron a RMf antes y después del tratamiento con psilocibina. El escaneo posterior al tratamiento se llevó a cabo antes de cualquier intervención de integración psicológica.</p> <p>Instrumentos y técnicas: RMf, tarea de imágenes de caras emocionales (consiste en presentar al participante un conjunto de caras con valencias emocionales distintas), HAM-D, BDI.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Se observó un aumento de la respuesta de la amígdala a las caras emocionales un día después del tratamiento con psilocibina para personas con DRT. - El aumento de respuesta de la amígdala a las caras temerosas, en comparación con las neutras, se relacionó con un resultado clínico exitoso. - Se propone que la psilocibina con apoyo psicológico revive la capacidad de respuesta emocional en la depresión, permitiendo a los pacientes volver a conectar con sus emociones.

Título. Año. Autores. País		
Objetivo-Hipótesis	Metodología	Resultados principales
5) Psilocybin for treatment-resistant depression: fMRI-measured brain mechanisms (2017) por Robin L Carhart-Harris, Leor Roseman, Mark Bolstridge, Lysia Demetriou, J Nienke Pannekoek, Matthew B Wall, Mark Tanner, Mendel Kaelen, John McGonigle, Kevin Murphy, Robert Leech, H Valerie Curran, David J Nutt. Inglaterra.		
<p>Objetivos: Estudiar los cambios en la función cerebral antes y después de la psilocibina en pacientes DRT.</p> <p>Hipótesis: El FSC (flujo sanguíneo cerebral) y la CF (conectividad funcional) en estado de reposo se alterarían después del tratamiento y se correlacionarían con mejoras clínicas inmediatas y a largo plazo.</p>	<p>Diseño: Diseño preexperimental.</p> <p>Muestra: 19 participantes con diagnóstico de DRT. Con una edad media de 42,8 años.</p> <p>Métodos: Recibieron dos dosis de psilocibina (10 mg seguidos de 25 mg, con un intervalo de una semana). El flujo sanguíneo cerebral (FSC) y la conectividad funcional en estado de reposo (CFER) dependiente del nivel de oxígeno en sangre (BOLD) se midió con RMf antes y después del tratamiento con psilocibina.</p> <p>Instrumentos y técnicas: QIDS-SR16, RMf, BOLD RMf.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Los cambios en la actividad cerebral un día después de la experiencia son muy diferentes a los encontrados durante el estado psicodélico agudo. - Hay disminución del FSC en los lóbulos temporales y la amígdala izquierda, un día después del tratamiento. - La CF de la RND (red neuronal por defecto) disminuye en la instancia aguda del consumo de psilocibina y aumenta (o se normaliza) de forma post aguda, acompañada de mejoras en el estado de ánimo. - Este proceso podría compararse con un mecanismo de "reinicio" en el que la desintegración modular aguda (por ejemplo, en la RND) permite una posterior reintegración y reanudación del funcionamiento normal.

6) Therapeutic mechanisms of psilocybin: Changes in amygdala and prefrontal functional connectivity during emotional processing after psilocybin for treatment-resistant depression (2020) por Lea J Mertens, Matthew B Wall, Leor Roseman, Lysia Demetriou, David J Nutt, Robin L Carhart-Harris. Inglaterra.		
<p>Objetivo: Investigar los cambios en la conectividad funcional (CF) de la amígdala y la corteza prefrontal ventromedial (CPFvm) a través de la tarea de imágenes de caras emocionales, después del tratamiento con psilocibina en personas con DRT.</p> <p>Hipótesis: La CF de la amígdala cambiará, y más concretamente disminuyendo la CF entre la amígdala y el CPFvm, tras el tratamiento con psilocibina.</p>	<p>Diseño: Diseño preexperimental.</p> <p>Muestra: 19 pacientes (6 mujeres y 13 hombres) entre 27-64 años con DRT.</p> <p>Métodos: Dos sesiones de terapia asistida con psilocibina (10 mg y 25 mg). Recibieron apoyo psicológico en tres instancias: sesión de preparación, apoyo agudo y sesión de integración. El análisis de la CF se realizó utilizando métodos de interacción psicofisiológica (PPI). Es un modelo que se dispone determinar las interacciones funcionales a partir de datos de RMf y en este caso recogidos durante la tarea de imágenes de caras emocionales antes y después de la terapia con psilocibina.</p> <p>Instrumentos y técnicas: HAM-D, RMf, BDI, QIDS-SR16, RRS, STAI.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Reducción de la CF de la amígdala derecha y CPFvm, durante el procesamiento de caras emocionales después del tratamiento con psilocibina. - Este hallazgo no se asoció con la gravedad de la depresión pero sí con los niveles de rumiación, una conectividad más baja asociada a una menor rumiación. - El aumento de la capacidad de respuesta de la amígdala, acompañado de una menor participación de las regiones de control prefrontal, podría ser un importante mecanismo subyacente involucrado en la reconexión emocional reportada con la terapia psicodélica exitosa.

Título. Año. Autores. País		
Objetivo-Hipótesis	Metodología	Resultados principales
Estudios experimentales		
7) Effects of Psilocybin-Assisted Therapy on Major Depressive Disorder a Randomized Clinical Trial (2020) por Alan K. Davis, PhD, Frederick S. Barrett, PhD, Darrick G. May, MD, Mary P. Cosimano, MSW, Nathan D. Sepeda, BS, Matthew W. Johnson, PhD, Patrick H. Finan, PhD, Roland R. Griffiths, PhD. Estados Unidos.		
<p>Objetivo: Investigar los efectos de la terapia con psilocibina en pacientes con DRT.</p> <p>Hipótesis: No se reporta en el artículo.</p>	<p>Diseño: Diseño experimental.</p> <p>Muestra: 27 individuos con DRT severa y moderada, entre 21-75 años</p> <p>Métodos: Fueron asignados aleatoriamente a una condición de tratamiento inmediato o tardío para diferenciar la intervención con psilocibina de la mejora espontánea de los síntomas. Tuvieron un periodo de intervención de 8 semanas, pero el grupo tardío tuvo un comienzo diferido a la semana 8. Ambos grupos recibieron dos dosis de psilocibina de (20mg/70kg y 30mg/70kg) con un intervalo de 2 semanas y acompañado por un proceso terapéutico.</p> <p>Instrumentos y técnicas: GRID-HAMD, C-SSRS, BDI-II, HARS, STAI.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - La psilocibina administrada en contexto de terapia produjo efectos antidepresivos grandes, rápidos y sostenidos. - Se reportó que la terapia con psilocibina es aprox. 2,5 veces más beneficiosa que lo reportado en psicoterapia individual y 4 veces más beneficiosa que lo evidenciado en estudios de tratamiento psicofarmacológico. - Se demostró la eficacia de la terapia con psilocibina tras una única o pocas dosis, lo que representa otra ventaja sustancial sobre los antidepresivos de uso común que requieren una administración diaria.
8) Trial of Psilocybin versus Escitalopram for Depression (2021) por Robin Carhart-Harris, Ph.D., Bruna Giribaldi, B.Sc., Rosalind Watts, D.Clin.Psy., Michelle Baker-Jones, B.A., Ashleigh Murphy-Beiner, M.Sc., Roberta Murphy, M.D., Jonny Martell, M.D., Allan Blemings, M.Sc., David Erritzoe, M.D., and David J. Nutt, M.D. Inglaterra.		
<p>Objetivo: Comparar la psilocibina con escitalopram en pacientes con DRT de larga duración, de moderado a grave, durante un período de 6 semanas.</p> <p>Hipótesis: No se especifica en el artículo.</p>	<p>Diseño: Diseño experimental.</p> <p>Muestra: 59 participantes (20 mujeres, 39 hombres) entre de 18 a 81 años.</p> <p>Métodos: Los participantes se sometieron a una RMf y asistieron a una sesión terapéutica preparatoria. 30 fueron asignados al grupo de psilocibina (25 mg de psilocibina más placebo diario por 3 semanas) y 29 al grupo de escitalopram (1 mg de psilocibina más 10 mg de escitalopram diario por 3 semanas). Luego recibieron una segunda dosis de psilocibina (grupo de psilocibina) o placebo (grupo escitalopram) y al día siguiente se llevó a cabo la sesión terapéutica de integración. Se les pidió que tomaran por 3 semanas más dos cápsulas cada mañana (ya sea placebo en el grupo de psilocibina o una dosis aumentada de 20 mg de escitalopram en el grupo de escitalopram). 6 semanas después volvieron y se sometieron a RMf y a otras medidas de estudio.</p> <p>Instrumentos y técnicas: QIDS-SR-16, BDI-1A, HAM-D-17, MADRS, STAI, RMf.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - El cambio en las puntuaciones de depresión en el QIDS-SR-16 en la semana 6 no difirió significativamente entre los grupos del ensayo. - Los resultados secundarios favorecieron a la psilocibina sobre el escitalopram, sin embargo, no se pueden sacar conclusiones de estos datos. - Los porcentajes de pacientes que presentaron ansiedad, sequedad de boca, reducción de la capacidad de respuesta emocional y disfunción sexual, fueron mayores en el grupo de escitalopram que en el de psilocibina. - Se necesitan ensayos más amplios y prolongados en el tiempo para comparar la psilocibina con los tratamientos para la depresión ya establecidos. -No se han analizado los datos obtenidos por RMf para predecir las respuestas neurales asociadas.

Título. Año. Autores. País		
Objetivo-Hipótesis	Metodología	Resultados principales
9) Efficacy and safety of psilocybin-assisted treatment for major depressive disorder: Prospective 12-month follow-up (2022) por Natalie Gukasyan, Alan K Davis, Frederick S Barrett, Mary P Cosimano, Nathan D Sepeda, Matthew W Johnson, Roland R Griffiths. Estados Unidos.		
<p>Objetivo: Examinar la eficacia y la seguridad del tratamiento con psilocibina en personas con TDM, de moderado a severo, con un seguimiento de 12 meses.</p> <p>Hipótesis: No se reporta en el artículo.</p>	<p>Diseño: Diseño experimental.</p> <p>Muestra: 24 participantes (16 mujeres y 8 hombres) entre 21 y 75 años con TDM.</p> <p>Métodos: Fueron asignados aleatoriamente a una condición de tratamiento inmediato o tardío. Ambos grupos tuvieron un periodo de intervención de 8 semanas, el grupo tardío tuvo un comienzo diferido a la semana 8. Ambos grupos recibieron dos dosis de psilocibina de 20mg/70kg y 30mg/70kg con un intervalo de 2 semanas, acompañado por un proceso terapéutico. Se realizaron RMf al inicio y una semana después de la segunda sesión con psilocibina. Tuviron un seguimiento de 12 meses.</p> <p>Instrumentos y técnicas: GRID-HAMD, fMRI, QIDS, BDI-II.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Se observaron efectos antidepresivos amplios y estables a lo largo de un periodo de 12 meses. - Se produjeron tasas elevadas y estables de respuesta y remisión a lo largo del periodo de seguimiento de 12 meses (58% de remisión y 75% de respuesta). - Dos medidas de depresión calificadas por los pacientes (QIDS y BDI-II) mostraron efectos antidepresivos similares de gran magnitud en las puntuaciones medias y en las tasas de respuesta y remisión. - Los resultados del estudio de neuroimagen (RMf) no se reportan en este artículo.
10) Increased global integration in the brain after psilocybin therapy for depression (2022) por Richard E. Daws, Christopher Timmermann, Bruna Giribaldi, James D. Sexton, Matthew B. Wall, David Erritzoe, Leor Roseman, David Nutt, Robin Carhart-Harris. Inglaterra.		
<p>Objetivos:</p> <p>1) Evaluar el impacto subagudo de la psilocibina en la función cerebral, en personas con DRT, mediante un ensayo abierto.</p> <p>2) Comparar la seguridad, la eficacia, y los mecanismos de acción de la terapia con psilocibina con el escitalopram en personas con DRT, mediante un ensayo clínico.</p> <p>Hipótesis:</p> <p>1) Rápido efecto antidepresivo en personas con DRT.</p> <p>2) Reducción significativa de la modularidad cerebral, generando un aumento en la integración global del cerebro.</p> <p>3) Cambios en la conectividad funcional dentro de la RND y entre redes, un día después del tratamiento con psilocibina.</p>	<p>Diseño: Diseño pre experimental y experimental.</p> <p>Muestra: <u>Ensayo abierto:</u> 16 pacientes (4 mujeres, 12 hombres) con DRT. Media de edad de 42,75 años. <u>Ensayo clínico:</u> 20 pacientes (8 mujeres, 12 hombres) con DRT. Media de edad de 40,9 años.</p> <p>Métodos: <u>Ensayo abierto:</u> se administraron dos dosis de psilocibina oral (10 mg y 25 mg) en pacientes con DRT. Se registró RMf. <u>Ensayo clínico:</u> un grupo recibió 2 dosis de psilocibina oral (25 mg), con un intervalo de 3 semanas, más 6 semanas de placebo diario. Se registro RMf antes y después del tratamiento. El otro grupo recibió una dosis de psilocibina oral (1 mg) más 3 semanas de 10 mg diarios de escitalopram, seguido por otra dosis de psilocibina oral (1mg) más 3 semanas de 20 mg de escitalopram. Se registro RMf luego del tratamiento.</p> <p>Instrumentos y técnicas: RMf, BDI.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - En ambos ensayos, la respuesta antidepresiva a la psilocibina fue rápida y sostenida y se relacionó con disminuciones en la modularidad de la redes cerebrales. - Los análisis indicaron que las redes funcionales de orden superior ricas en receptores 5-HT_{2A} se volvieron más interconectadas funcionalmente y flexibles después del tratamiento con psilocibina, asociado a una mejoría en el tratamiento para la depresión. - Se evidenciaron estos cambios funcionales, en la dinámica entre la RND, RE (red ejecutiva) y RS (red de saliencia), asociado a un aumento en la flexibilidad cognitiva. - La respuesta antidepresiva del escitalopram fue más leve y no se observaron cambios en la organización de las redes cerebrales.

Fuente: Elaboración propia a partir de búsqueda bibliográfica (2022)

Discusión

Frente al creciente interés científico en el estudio y el desarrollo de nuevos tratamientos antidepresivos como los basados en los psicodélicos, este trabajo se propuso relevar la evidencia disponible sobre la eficacia, la seguridad y los posibles cambios neurales subyacentes bajo el tratamiento con psilocibina en personas con TDM y DRT. En líneas generales, la literatura señala que el tratamiento con psilocibina induce efectos antidepresivos rápidos y sostenidos en el tiempo tras una única o pocas dosis, que su seguridad y eficacia es garantizada por un contexto terapéutico que acompañe el proceso y que ocurren cambios neurales asociados durante y luego del tratamiento.

Los resultados reportaron que la psilocibina bajo tratamiento psicoterapéutico demuestra tener efectos antidepresivos rápidos, acompañados por una mejora en el estado de ánimo, asociados a una menor rumiación y una mayor conexión con las emociones (Carhart-Harris et al., 2017; Davis et al., 2021; Daws et al., 2022; Gukasyan et al., 2022; Mertens et al., 2020; Roseman et al., 2018). Uno de los artículos reportó que el tratamiento con psilocibina se describió como una experiencia de expansión, como si la mente se “reiniciara”, devolviendo la capacidad de conectar con los sentidos, con los demás y con el mundo exterior (Watts et al., 2017). Sin embargo, solo tres de las diez intervenciones permiten hacer inferencias sólidas con respecto a la eficacia y la seguridad, al ser investigaciones experimentales, aleatorizadas, con doble ciego y con grupos control (Davis et al., 2021; Daws et al., 2022; Gukasyan et al., 2022).

Mediante un seguimiento de 6 y 12 meses dos de los artículos evidenciaron que las mejoras antidepresivas mediante una única o pocas dosis de psilocibina se mantuvieron en el tiempo (Carhart-Harris et al., 2017, Gukasyan et al., 2022). La intervención que llevó a cabo un seguimiento de 6 meses observó que los efectos del tratamiento fueron excepcionalmente grandes durante las primeras 5 semanas y luego descendieron a niveles asociados con tratamientos más convencionales a los 3 y 6 meses. Sin embargo, la mayoría de los pacientes informaron que sentían algunos beneficios discernibles después de 6 meses y que preferían la psilocibina en vez de antidepresivos de primera línea (Carhart-Harris et al., 2017). El otro artículo reportó efectos antidepresivos amplios y estables a lo largo de un periodo de 12 meses, con tasas elevadas y estables de respuesta y remisión (58% de remisión y 75% de respuesta) (Gukasyan et al., 2022). Este aspecto representa una ventaja sustancial sobre los antidepresivos de primera línea, siendo su principal limitación las tasas de recaída elevada, requiriendo su administración diaria para mantener sus efectos en el tiempo (Gaynes, 2009; Heuschkel

& Kuypers, 2020). Sin embargo, ambas intervenciones tuvieron limitaciones. La intervención con un seguimiento de 6 meses fue un diseño abierto con ausencia de condición control (Carhart-Harris et al., 2017) y la intervención con seguimiento de 12 meses reportó que los resultados se confundieron por otras intervenciones ajenas al estudio, en especial, por la toma de antidepresivos convencionales (Gukasyan et al., 2022).

Los artículos que incluyeron neuroimagen con RMf aportan mayor conocimiento acerca de los circuitos cerebrales que subyacen a la depresión, evidenciando diferencias en el funcionamiento neural de personas con TDM frente a controles sanos (Carhart-Harris et al., 2017, 2018; Daws et al., 2022; Mertens et al., 2020; Roseman et al., 2018). Los cambios neurales a través del consumo de psilocibina conciben con la literatura existente, ya que se vieron reflejados en una mayor integración cerebral asociada a una mayor flexibilidad cognitiva, una reducción de la CF entre la amígdala y el CPFvm asociado a una menor rumiación y un aumento de activación de la amígdala asociado a una reconexión con las emociones.

Una de las intervenciones evidenció que los cambios en la actividad cerebral observados sólo un día después de una experiencia psicodélica de alta dosis son muy diferentes a los encontrados durante el estado psicodélico agudo (Carhart-Harris et al., 2017). Se observa que, en voluntarios sanos, la instancia aguda se caracteriza por la desintegración modular cerebral entre redes seguida por una mayor integración global, mientras que en voluntarios con depresión, hay tendencias hacia la reintegración modular entre redes y efectos mínimos en la integración global tras la psilocibina. Por lo tanto, estos hallazgos no son totalmente consistentes con estudios anteriores que señalan que el tratamiento con psilocibina puede producir una desintegración modular en la RND luego del tratamiento. Sin embargo, se sugiere que la integridad de la RND disminuye de forma aguda y aumenta (o se normaliza) de forma post aguda, acompañada de mejoras en el estado de ánimo. Como el artículo lo señala, este proceso podría compararse con un mecanismo de "reinicio" en el que la desintegración modular aguda, permite una posterior reintegración y reanudación del funcionamiento normal (Carhart-Harris et al., 2017).

Por otro lado, otra intervención observa que más allá de la disminución global de la modularidad de las redes después de tratamiento, se observaron concretamente cambios funcionales en la RND, RE y RS (Daws et al., 2022). Estas redes de alto orden, están implicadas en la acción aguda de los psicodélicos, reflejando una reducción de la

modularidad y un aumento de la comunicación con regiones alejadas del cerebro que bajo estado normal de vigilia no se interconectan ni intercambian información entre sí. Por lo tanto, a diferencia del hallazgo anterior, los resultados demuestran que la disminución de la modularidad o el aumento de la flexibilidad de estas redes tras la terapia con psilocibina es un componente clave del mecanismo de acción terapéutico en personas con depresión.

Con relación a los cambios en el funcionamiento de la amígdala, se observó que tras el tratamiento con psilocibina hubieron diferencias en su respuesta frente a las caras emocionales (Roseman et al., 2018). Es importante destacar que los presentes hallazgos contrastan con la literatura existente acerca de la necesidad de disminuir la conectividad de la amígdala de modo de revertir el sesgo hacia los estímulos emocionales negativos. La evidencia sugiere que este modelo no se extiende a la acción terapéutica de la psilocibina para la DRT, ya que su principal mecanismo reside en su capacidad de enfocarse en la etiología de la patología, proponiendo una mayor conexión con las emociones sin importar la valencia de éstas y permitiendo revivir la capacidad de respuesta emocional. El artículo de Mertens et al., (2020) observó que hay una reducción de la CF entre la amígdala derecha y CPFvm durante el procesamiento de rostros luego del tratamiento (Mertens et al., 2020). Como se señaló anteriormente, este hallazgo no se asoció con la disminución de los síntomas depresivos, pero sí con los niveles de rumiación. Sin embargo, la rumiación es una estrategia de afrontamiento desadaptativa frente a estados de ánimo negativos y las personas que rumian sufren durante más tiempo y con más intensidad la sintomatología depresiva. La disminución de la focalización repetitiva y pasiva en los síntomas depresivos asociado con un contenido emocional negativo, se relaciona directamente con un descenso en el mantenimiento del estado de ánimo depresivo (Nolen-Hoeksema, 1991, citado en Rosa & Keegan, 2018). Por lo tanto, el aumento de la capacidad de respuesta de la amígdala con una menor participación de las regiones de control prefrontal podría explicar este mecanismo y el subyacente en la reconexión emocional.

Por otro lado, dos de los artículos compararon específicamente el tratamiento con psilocibina frente al tratamiento con antidepresivos tradicionales como el escitalopram (Carhart-Harris et al., 2021; Daws et al., 2022). Uno de ellos observó que las puntuaciones de depresión no difirieron entre los grupos, sin embargo, los efectos secundarios producidos tras el tratamiento favorecen a la psilocibina (Carhart-Harris et al., 2021). Los resultados muestran que la ansiedad, la sequedad en la boca, la reducción de la capacidad de respuesta emocional y la disfunción sexual, fueron

mayores en el grupo de escitalopram que en el de psilocibina. Los efectos adversos que se reportaron frecuentemente bajo el tratamiento con psilocibina estuvieron asociados a dolor de cabeza de leve a moderado y a emociones desafiantes como ansiedad y angustia que se limitaron al tiempo de las sesiones. Sin embargo, estos efectos adversos fueron más aceptables que los observados con antidepresivos tradicionales (Davis et al., 2021). Por otro lado, Daws et al., (2022) evidencia que la respuesta antidepresiva del escitalopram fue más leve y que no pudieron ver cambios en la organización de las redes cerebrales, como si se puede ver en el tratamiento con psilocibina (Daws et al., 2022). No obstante, una limitación de los ensayos es la breve duración del tratamiento con escitalopram. Este fármaco tiene una acción terapéutica tardía sobre la depresión, por lo tanto, para llevar a cabo una comparación entre la psilocibina y los tratamientos con antidepresivos de primera línea, se necesitan ensayos más amplios y prolongados en el tiempo.

Todos los artículos reportaron tener varias instancias de apoyo terapéutico incluida la preparación, el apoyo agudo y la integración, pero ninguno reportó tener un acompañamiento a largo plazo. A pesar de que el acompañamiento terapéutico no fue sostenido en el tiempo, específicamente una de las intervenciones demostró que la psilocibina administrada en el contexto de psicoterapia, con aproximadamente 11 horas, produjo efectos antidepresivos grandes, rápidos y sostenidos. Además se reportó que fue 2,5 veces más beneficiosa que lo observado en psicoterapia individual y 4 veces más beneficiosa que lo evidenciado en estudios de tratamiento psicofarmacológico (Davis et al., 2021). Por otro lado los resultados reportan que la psilocibina tiene perfil de toxicidad favorable y no estuvo asociada a comportamientos compulsivos ni adictivos (Carhart-Harris et al., 2018; Watts et al., 2017).

Limitaciones

Los artículos incluidos en esta revisión presentan diferentes limitaciones. La principal reside en que la mayoría de los artículos fueron investigaciones preexperimentales (Carhart-Harris et al., 2016, 2017, 2018; Mertens et al., 2020; Roseman et al., 2018; Watts et al., 2017) sin grupo control y, por tanto, no permitiendo discriminar si los efectos fueron causados por el tratamiento en sí mismo u originados por otras causas. Esta limitación es desencadenada por una razón intrínseca a la sustancia y a sus posibilidades de estudio. Es difícil diseñar ensayos clínicos convencionales controlados debido a los efectos característicos de la psilocibina, no existen fármacos que puedan compararse a los efectos de la psilocibina en una sola sesión. Además, la mayoría de

los voluntarios ya estaban familiarizados con algunos de los efectos de la droga generando que en algunos casos sea muy difícil no romper el ciego.

Otro de las limitaciones que ofrece el estudio con psilocibina reside en la capacidad de que sus efectos sean altamente modificables por las expectativas. Uno de los estudios sugiere que la expectativa y la psicoterapia pueden explicar parte del beneficio clínico de la terapia asistida por psicodélicos. A pesar de que se hicieron esfuerzos por reclutar participantes por medio de referencias externas, la mayoría de los voluntarios reclutados se refirieron a ellos mismos y muchos expresaron su preferencia por la psilocibina sobre antidepresivos de primera línea (Carhart-Harris et al., 2021). Esta preferencia no sería sorprendente, dado que la mayoría de los pacientes tenían DRT y frente a una intervención novedosa y poco convencional como la psilocibina, es posible que existiese un sesgo positivo hacia este. Sin embargo, la depresión es una psicopatología donde el efecto placebo tiene especial relevancia (Abarca et al., 2004). Se estima que entre un 25% y 60% de pacientes depresivos que han sido tratados con placebo han tenido una substancial reducción de sus síntomas, por lo tanto, la mejoría de los síntomas depresivos se debe entre un 50% y un 75% al efecto placebo y no a los principios farmacológicos de los medicamentos (Leuchter, Cook, Witte, Morgan & Abrams, 2002, citado por Abarca et al., 2004). Frente a lo marcados y duraderos que fueron los resultados antidepresivos bajo el tratamiento inducido con psilocibina cabe empezar a preguntarse si el efecto placebo no forma parte de la intervención en sí misma de los antidepresivos en general. No obstante, las expectativas de los pacientes y la selección de voluntarios deben abordarse mejor en futuros ensayos, por ejemplo midiendo las expectativas previas al tratamiento y reclutando a más pacientes a través de mecanismos de referencia externos.

Con relación a las limitaciones de las muestras, en la mayoría de las intervenciones se trabajó con muestras pequeñas y debido a las tasas de abandono estas se vieron aún más reducidas. En algunas intervenciones las tasas de abandono fueron mayores en las mujeres, por lo tanto, los hombres por lo general eran quienes concluían con los estudios, limitando la extrapolación hacia esta población (Carhart-Harris et al., 2018). También se pudo ver, que las muestras estaban mayormente compuestas por caucásicos, no hispanos, con depresión moderadamente severa y con bajo riesgo de suicidio. Se debe tener cautela a la hora de generalizar los resultados de los estudios, siendo pertinente para futuras investigaciones contemplar otras poblaciones étnicas, de distintos géneros y de orígenes socioeconómicos y demográficos diversos.

Otra limitación consistente fue que la mayoría de las intervenciones fueron de corta duración (Carhart-Harris et al., 2016, 2017; Mertens et al., 2020; Roseman et al., 2018; Watts et al., 2017), impidiendo hacer inferencias sólidas sobre la variable tiempo en la eficacia del tratamiento y limitando el estudio de los efectos a largo plazo luego de las intervenciones. A su vez, los estudios donde se hicieron comparaciones con antidepresivos de primera línea fueron limitados. A pesar que las intervenciones que trabajaron en esta comparación fueron los que más tiempo dedicaron al estudio, esto no fue suficiente, ya que estos fármacos tienen un desfase temporal de su acción terapéutica sobre los síntomas depresivos (Carhart-Harris et al., 2021; Daws et al., 2022).

Además, hay que considerar que los artículos fueron publicados por dos grupos de investigadores de Inglaterra (Carhart-Harris et al., 2021, 2016, 2017, 2018; Daws et al., 2022; Mertens et al., 2020; Roseman et al., 2018; Watts et al., 2017) y de Estados Unidos (Davis et al., 2021; Gukasyan et al., 2022). Debido al reciente resurgimiento del estudio con psicodélicos como posibles tratamientos para la depresión hay escasa evidencia científica en otras partes del mundo, generando la necesidad de investigaciones futuras.

No obstante, para que el tratamiento con psilocibina pueda reconocer su eficacia y sea considerado dentro de los tratamientos bien establecidos (tipo I) debe de cumplir con una serie de criterios: **1)** Al menos dos estudios con diseño de grupo realizados por investigadores diferentes que demuestren la eficacia del tratamiento en una o más de las siguientes maneras: **a)** El potencial terapéutico del tratamiento es superior al farmacológico, al placebo o a un tratamiento alternativo; **b)** El tratamiento es equivalente a otro establecido en estudios con adecuado poder estadístico; **2)** Eficacia demostrada mediante una serie amplia de estudios de caso único. Estos estudios deben: **a)** Tener un buen diseño experimental **b)** Haber comparado la intervención del diseño del modelo único, con el placebo, con la intervención farmacológica o con otros (Abarca et al., 2004). En este sentido, uno de los desafíos más importantes que tiene este tipo de tratamiento es demostrar la eficacia en consideración del efecto placebo y su diferenciación, de modo de poder medir el efecto farmacológico real de la sustancia. Se necesita demostrar que sus beneficios son superiores a los que pueda generar el efecto placebo en sí mismo y a los antidepresivos convencionales.

Por último, en el caso de que se validara el tratamiento hay que pensar en las dificultades que podrían presentarse a la hora de implementarlo en el Sistema de Salud. Se necesitan no sólo profesionales capacitados en la gestión y el manejo de

estados de conciencia inducidos por psicodélicos, sino que también el diseño de contextos específicos con lugares agradables y tranquilos donde llevar a cabo un proceso de terapia sostenido en el tiempo (Ona et al., 2015). Se trata de pensar que su viabilidad no solo se resume a su eficacia frente a los síntomas depresivos sino que también en la accesibilidad que se tenga a posteriori. Pensar en un tratamiento psicoterapéutico atravesado por un contexto sociocultural, político y económico, evitando que su acceso sea un privilegio.

Consideraciones finales

Este trabajo se propuso revisar las intervenciones acerca del estudio de la terapia asistida con psilocibina para el tratamiento del trastorno depresivo mayor (TDM) y la depresión mayor resistente (DMR) de los últimos 10 años. Se evidencia que la psilocibina bajo tratamiento terapéutico resulta eficiente en la resolución de los síntomas depresivos, con efectos rápidos y sostenidos en el tiempo. A partir de la observación de los cambios neurales asociados se puede decir que se trata de un compuesto que, a diferencia de los antidepresivos de primera línea, se dirige hacia la etiología del problema, enfocado en generar cambios profundos a nivel mental y psíquico de las personas con depresión. No obstante, se observa la prevalencia de estudios con muestras pequeñas, mayormente compuestas por caucásicos y no hispanos, de corta duración y llevadas a cabo por los dos mismos grupos de investigadores. El reciente resurgimiento del estudio con psicodélicos genera la necesidad de desarrollar evidencia científica en otros lugares del mundo con el fin de extrapolar los resultados hacia otras poblaciones sociodemográficas y culturales diversas. A pesar de que los resultados preliminares resultan esperanzadores no hay que olvidar que todavía queda por investigar y que las limitaciones evidenciadas en la revisión resultan consistentes. Para avanzar, sería pertinente preguntarse: ¿cuál es la efectividad real de este tratamiento más allá del efecto placebo que genera la expectativa? o ¿es el placebo ya un tipo de intervención en sí misma en la salud mental y en especial en la depresión? El desafío consiste en demostrar que el tratamiento con psilocibina resulta más eficaz y más beneficioso que el efecto placebo y los antidepresivos de primera línea frente a psicopatologías como la depresión. Por tanto, quedan por resolver varios problemas metodológicos, conceptuales y de salud pública que deben ser abordados para conseguir que la psilocibina sea validado efectivamente como un tratamiento más y pueda ser trasladado a la psicoterapia.

Referencias

- Abarca, O., Chacón, A., Espinosa, F., & Vera-Villarroel, P. (2004). *Placebo y Psicología Clínica: Aspectos Conceptuales, Teóricos e Implicancias Placebo and Clinical Psychology: Conceptual and Theoretical Aspects and Implications*.
- Al-Naggar, R. A., Alshaikhli, H., & Erlam, G. (2021). Effectiveness of psilocybin on depression: A qualitative study. *Electronic Journal of General Medicine*, 18(3). <https://doi.org/10.29333/ejgm/10862>
- American Psychiatric Association. (2014). *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales : DSM-5*. Editorial Médica Panamericana.
- Barrett, F. S., Doss, M. K., Sepeda, N. D., Pekar, J. J., & Griffiths, R. R. (2020). Emotions and brain function are altered up to one month after a single high dose of psilocybin. *Scientific Reports*, 10(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-59282-y>
- Bogenschutz, M. P., & Ross, S. (2018). Therapeutic applications of classic hallucinogens. En *Current Topics in Behavioral Neurosciences* (Vol. 36, pp. 361-391). Springer Verlag. https://doi.org/10.1007/7854_2016_464
- Bouso, J., Farré, M. (2013). Neurobiología de la psilocibina y potencialidades terapéuticas. En J. C. Bouso, *Psilocibes* (págs. 44-68). Ultrarradio.
- Broyd, S. J., Demanuele, C., Debener, S., Helps, S. K., James, C. J., & Sonuga-Barke, E. J. S. (2009). Default-mode brain dysfunction in mental disorders: A systematic review. En *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* (Vol. 33, Issue 3, pp. 279-296). <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2008.09.002>
- Buckner, R. L., Andrews-Hanna, J. R., & Schacter, D. L. (2008). The brain's default network: Anatomy, function, and relevance to disease. En *Annals of the New York Academy of Sciences* (Vol. 1124, pp. 1-38). <https://doi.org/10.1196/annals.1440.011>
- Caudevilla, F. (2013). Efectos y riesgos del uso de hongos. En J. C. Bouso, *Psilocibes* (págs. 68-85). Ultrarradio.
- Carhart-Harris, R., Giribaldi, B., Watts, R., Baker-Jones, M., Murphy-Beiner, A., Murphy, R., Martell, J., Blemings, A., Erritzoe, D., & Nutt, D. J. (2021). Trial of Psilocybin versus

Escitalopram for Depression. *New England Journal of Medicine*, 384(15), 1402-1411.
<https://doi.org/10.1056/nejmoa2032994>

Carhart-Harris, R. L. (2018). The entropic brain - revisited. En *Neuropharmacology* (Vol. 142, pp. 167-178). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.03.010>

Carhart-Harris, R. L. (2019). How do psychedelics work? En *Current Opinion in Psychiatry* (Vol. 32, Issue 1, pp. 16-21). Lippincott Williams and Wilkins.
<https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000467>

Carhart-Harris, R. L., Bolstridge, M., Day, C. M. J., Rucker, J., Watts, R., Erritzoe, D. E., Kaelen, M., Giribaldi, B., Bloomfield, M., Pilling, S., Rickard, J. A., Forbes, B., Feilding, A., Taylor, D., Curran, H. v., & Nutt, D. J. (2018). Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: six-month follow-up. *Psychopharmacology*, 235(2), 399-408. <https://doi.org/10.1007/s00213-017-4771-x>

Carhart-Harris, R. L., Bolstridge, M., Rucker, J., Day, C. M. J., Erritzoe, D., Kaelen, M., Bloomfield, M., Rickard, J. A., Forbes, B., Feilding, A., Taylor, D., Pilling, S., Curran, V. H., & Nutt, D. J. (2016). Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study. *The Lancet Psychiatry*, 3(7), 619-627.
[https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30065-7](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30065-7)

Carhart-Harris, R. L., Erritzoe, D., Williams, T., Stone, J. M., Reed, L. J., Colasanti, A., Tyacke, R. J., Leech, R., Malizia, A. L., Murphy, K., Hobden, P., Evans, J., Feilding, A., Wise, R. G., & Nutt, D. J. (2012). Neural correlates of the psychedelic state as determined by fMRI studies with psilocybin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(6), 2138-2143. <https://doi.org/10.1073/pnas.1119598109>

Carhart-Harris, R. L., & Goodwin, G. M. (2017). The Therapeutic Potential of Psychedelic Drugs: Past, Present, and Future. *Neuropsychopharmacology*, 42(11), 2105-2113.
<https://doi.org/10.1038/npp.2017.84>

Carhart-Harris, R. L., Leech, R., Hellyer, P. J., Shanahan, M., Feilding, A., Tagliazucchi, E., Chialvo, D. R., & Nutt, D. (2014a). The entropic brain: A theory of conscious states informed by neuroimaging research with psychedelic drugs. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8(1 FEB). <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00020>

Carhart-Harris, R. L., Roseman, L., Bolstridge, M., Demetriou, L., Pannekoek, J. N., Wall, M. B., Tanner, M., Kaelen, M., McGonigle, J., Murphy, K., Leech, R., Curran, H. V., & Nutt, D.

- J. (2017). Psilocybin for treatment-resistant depression: fMRI-measured brain mechanisms. *Scientific Reports*, 7(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-017-13282-7>
- Cusi, A. M., Nazarov, A., Holshausen, K., MacQueen, G. M., & McKinnon, M. C. (2012). Systematic review of the neural basis of social cognition in patients with mood disorders. En *Journal of Psychiatry and Neuroscience* (Vol. 37, Issue 3, pp. 154-169). Canadian Medical Association. <https://doi.org/10.1503/jpn.100179>
- Davis, A. K., Barrett, F. S., May, D. G., Cosimano, M. P., Sepeda, N. D., Johnson, M. W., Finan, P. H., & Griffiths, R. R. (2021). Effects of Psilocybin-Assisted Therapy on Major Depressive Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*, 78(5), 481-489. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.3285>
- Davis, R. N., & Nolen-Hoeksema, S. (2000). Cognitive Inflexibility Among Ruminators and Nonruminators. En *Cognitive Therapy and Research* (Vol. 24, Issue 6).
- Daws, R. E., Timmermann, C., Giribaldi, B., Sexton, J. D., Wall, M. B., Erritzoe, D., Roseman, L., Nutt, D., & Carhart-Harris, R. (2022). Increased global integration in the brain after psilocybin therapy for depression. *Nature Medicine*, 28(4), 844-851. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01744-z>
- Delgado, P. L. (2004). Antidepressant Mechanisms of Action and Response 25. En *J Clin Psychiatry* (Vol. 65).
- De Rosa, L., & Keegan, E. (2018). Rumiación: Consideraciones teórico-clínicas. *Revista Argentina de Clínica Psicológica*, 27(1), 36-43.
- Erritzoe, D., Roseman, L., Nour, M. M., MacLean, K., Kaelen, M., Nutt, D. J., & Carhart-Harris, R. L. (2018). Effects of psilocybin therapy on personality structure. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 138(5), 368-378. <https://doi.org/10.1111/acps.12904>
- Gaynes, B. N. (2009). Identifying difficult-to-treat depression: Differential diagnosis, subtypes, and comorbidities. *Journal of Clinical Psychiatry*, 70(SUPPL. 6), 10-15. <https://doi.org/10.4088/JCP.8133su1c.02>
- Griffiths, R. R., Johnson, M. W., Carducci, M. A., Umbricht, A., Richards, W. A., Richards, B. D., Cosimano, M. P., & Klinedinst, M. A. (2016). Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer:

A randomized double-blind trial. *Journal of Psychopharmacology*, 30(12), 1181-1197.
<https://doi.org/10.1177/0269881116675513>

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

Gukasyan, N., Davis, A. K., Barrett, F. S., Cosimano, M. P., Sepeda, N. D., Johnson, M. W., & Griffiths, R. R. (2022). Efficacy and safety of psilocybin-assisted treatment for major depressive disorder: Prospective 12-month follow-up. *Journal of Psychopharmacology*, 36(2), 151-158. <https://doi.org/10.1177/02698811211073759>

Harmer, C. J., Duman, R. S., & Cowen, P. J. (2017). How do antidepressants work? New perspectives for refining future treatment approaches. En *The Lancet Psychiatry* (Vol. 4, Issue 5, pp. 409-418). Elsevier Ltd. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(17\)30015-9](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(17)30015-9)

Heuschkel, K., & Kuypers, K. P. C. (2020). Depression, Mindfulness, and Psilocybin: Possible Complementary Effects of Mindfulness Meditation and Psilocybin in the Treatment of Depression. A Review. En *Frontiers in Psychiatry* (Vol. 11). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00224>

Jaffe, D. H., Rive, B., & Denee, T. R. (2019). The humanistic and economic burden of treatment-resistant depression in Europe: A cross-sectional study. *BMC Psychiatry*, 19(1). <https://doi.org/10.1186/s12888-019-2222-4>

Jeffrey Guss, A., Krause, R., APRN-BC Jordan Slosower, D., Ryan Wallace, C., Monnica Williams, M., Reed, S., & Anne Dutton, M. (2020). *YALE MANUAL FOR PSILOCYBIN-ASSISTED THERAPY OF DEPRESSION*. <https://doi.org/10.31234/osf.io/u6v9y>

Johnson, M. W., Richards, W. A., & Griffiths, R. R. (2008). Human hallucinogen research: Guidelines for safety. En *Journal of Psychopharmacology* (Vol. 22, Issue 6, pp. 603-620). <https://doi.org/10.1177/0269881108093587>

Kometer, M., Schmidt, A., Bachmann, R., Studerus, E., Seifritz, E., & Vollenweider, F. X. (2012). Psilocybin biases facial recognition, goal-directed behavior, and mood state toward positive relative to negative emotions through different serotonergic subreceptors. *Biological Psychiatry*, 72(11), 898-906. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.04.005>

- Kraehenmann, R., Preller, K. H., Scheidegger, M., Pokorny, T., Bosch, O. G., Seifritz, E., & Vollenweider, F. X. (2015). Psilocybin-induced decrease in amygdala reactivity correlates with enhanced positive mood in healthy volunteers. *Biological Psychiatry*, *78*(8), 572-581. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.04.010>
- Kraehenmann, R., Schmidt, A., Friston, K., Preller, K. H., Seifritz, E., & Vollenweider, F. X. (2016). The mixed serotonin receptor agonist psilocybin reduces threat-induced modulation of amygdala connectivity. *NeuroImage: Clinical*, *11*, 53-60. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2015.08.009>
- Mahapatra, A., & Gupta, R. (2017). Role of psilocybin in the treatment of depression. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, *7*(1), 54-56. <https://doi.org/10.1177/2045125316676092>
- Mason, N. L., Kuypers, K. P. C., Müller, F., Reckweg, J., Tse, D. H. Y., Toennes, S. W., Hutten, N. R. P. W., Jansen, J. F. A., Stiers, P., Feilding, A., & Ramaekers, J. G. (2020). Me, myself, bye: regional alterations in glutamate and the experience of ego dissolution with psilocybin. *Neuropsychopharmacology*, *45*(12), 2003-2011. <https://doi.org/10.1038/s41386-020-0718-8>
- Meiran, N., Diamond, G. M., Toder, D., & Nemets, B. (2011). Cognitive rigidity in unipolar depression and obsessive compulsive disorder: Examination of task switching, Stroop, working memory updating and post-conflict adaptation. *Psychiatry Research*, *185*(1-2), 149-156. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2010.04.044>
- Mertens, L. J., Wall, M. B., Roseman, L., Demetriou, L., Nutt, D. J., & Carhart-Harris, R. L. (2020). Therapeutic mechanisms of psilocybin: Changes in amygdala and prefrontal functional connectivity during emotional processing after psilocybin for treatment-resistant depression. *Journal of Psychopharmacology*, *34*(2), 167-180. <https://doi.org/10.1177/0269881119895520>
- Moncrieff, J., Cooper, R. E., Stockmann, T., Amendola, S., Hengartner, M. P., & Horowitz, M. A. (2022). The serotonin theory of depression: a systematic umbrella review of the evidence. *Molecular Psychiatry*. <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01661-0>
- Murphy, R., Kettner, H., Zeifman, R., Giribaldi, B., Kartner, L., Martell, J., Read, T., Murphy-Beiner, A., Baker-Jones, M., Nutt, D., Erritzoe, D., Watts, R., & Carhart-Harris, R. (2022). Therapeutic Alliance and Rapport Modulate Responses to Psilocybin Assisted Therapy

for Depression. *Frontiers in Pharmacology*, 12.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2021.788155>

National Institute for Health and Care Excellence. (2022). *Depression in adults: treatment and management NICE guideline*. www.nice.org.uk/guidance/ng222

Nichols, D. E. (2016). Psychedelics. *Pharmacological Reviews*, 68(2), 264-355.
<https://doi.org/10.1124/pr.115.011478>

Nolen-Hoeksema, S., Wisco, B. E., & Lyubomirsky, S. (2008). Rethinking Rumination. *Perspectives on Psychological Science*, 3(5), 400-424. <https://doi.org/10.1111/j.1745-6924.2008.00088.x>

Ona, G., Rios, F. M., Carlos Aguirre, J., Madrid, E., Jose Carlos Bouso, S., Tartakowsky, I., Elda Maqueda, A., Pastora Madrid, S., Diego Portales Santiago de Chile, U., & María Carvalho, C. C. (2015). Configuración de la Psicoterapia Asistida con Psicodélicos Genis Ona et al ©. En *Journal of Transpersonal*

Parés, Ò. (2013). Historia general de los hongos psilocibios. En J. C. Bouso, *Psilocibes* (págs. 29-42). Ultrarradio.

Pearson, C., Siegel, J., & Gold, J. A. (2022a). Psilocybin-assisted psychotherapy for depression: Emerging research on a psychedelic compound with a rich history. En *Journal of the Neurological Sciences* (Vol. 434). Elsevier B.V.
<https://doi.org/10.1016/j.jns.2021.120096>

Petri, G., Expert, P., Turkheimer, F., Carhart-Harris, R., Nutt, D., Hellyer, P. J., & Vaccarino, F. (2014). Homological scaffolds of brain functional networks. *Journal of the Royal Society Interface*, 11(101). <https://doi.org/10.1098/rsif.2014.0873>

Pollan, M. (2018). *Como cambiar tu mente*. Barcelona: Penguin Random House.

Pokorny, T., Preller, K. H., Komater, M., Dziobek, I., & Vollenweider, F. X. (2017). Effect of psilocybin on empathy and moral decision-making. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 20(9), 747-757. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyx047>

Pots, W., & Chakhssi, F. (2022). Psilocybin-Assisted Compassion Focused Therapy for Depression. *Frontiers in Psychology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2022.812930>

- Raison, C. L., Jain, R., Penn, A. D., Cole, S. P., & Jain, S. (2022). Effects of Naturalistic Psychedelic Use on Depression, Anxiety, and Well-Being: Associations With Patterns of Use, Reported Harms, and Transformative Mental States. *Frontiers in Psychiatry*, 13. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.831092>
- Raval, N. R., Johansen, A., Donovan, L. L., Ros, N. F., Ozenne, B., Hansen, H. D., & Knudsen, G. M. (2021). A single dose of psilocybin increases synaptic density and decreases 5-HT_{2A} receptor density in the pig brain. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(2), 1-14. <https://doi.org/10.3390/ijms22020835>
- Ritchey, M., Dolcos, F., Eddington, K. M., Strauman, T. J., & Cabeza, R. (s. f.). *Correlatos neurales del procesamiento emocional en la depresión: cambios con la Terapia Cognitivo Conductual y factores predictivos de la respuesta al tratamiento*.
- Roseman, L., Demetriou, L., Wall, M. B., Nutt, D. J., & Carhart-Harris, R. L. (2018). Increased amygdala responses to emotional faces after psilocybin for treatment-resistant depression. *Neuropharmacology*, 142, 263-269. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.12.041>
- Ross, S., Bossis, A., Guss, J., Agin-Liebes, G., Malone, T., Cohen, B., Mennenga, S. E., Belser, A., Kalliontzi, K., Babb, J., Su, Z., Corby, P., & Schmidt, B. L. (2016). 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*, 30(12), 1165-1180. <https://doi.org/10.1177/0269881116675512>
- Rucker, J. J. H., Jelen, L. A., Flynn, S., Frowde, K. D., & Young, A. H. (2016). Psychedelics in the treatment of unipolar mood disorders: A systematic review. En *Journal of Psychopharmacology* (Vol. 30, Issue 12, pp. 1220-1229). SAGE Publications Ltd. <https://doi.org/10.1177/0269881116679368>
- Rucker, J. J., Marwood, L., Ajantaival, R. L. J., Bird, C., Eriksson, H., Harrison, J., Lennard-Jones, M., Mistry, S., Saldarini, F., Stansfield, S., Tai, S. J., Williams, S., Weston, N., Malievskaia, E., & Young, A. H. (2022). The effects of psilocybin on cognitive and emotional functions in healthy participants: Results from a phase 1, randomised, placebo-controlled trial involving simultaneous psilocybin administration and preparation. *Journal of Psychopharmacology*, 36(1), 114-125. <https://doi.org/10.1177/02698811211064720>

- Smigielski, L., Scheidegger, M., Kometer, M., & Vollenweider, F. X. (2019). Psilocybin- assisted mindfulness training modulates self-consciousness and brain default mode network connectivity with lasting effects. *NeuroImage*, 196, 207-215. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.04.009>
- Swallow, S. R., & Kuiper, N. A. (1988). Social comparison and negative self-evaluations: an application to depression. En *Clinical Psychology Review* (Vol. 8).
- Tylš, F., Páleníček, T., & Horáček, J. (2014). Psilocybin - Summary of knowledge and new perspectives. En *European Neuropsychopharmacology* (Vol. 24, Issue 3, pp. 342-356). <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2013.12.006>
- Watts, R., Day, C., Krzanowski, J., Nutt, D., & Carhart-Harris, R. (2017). Patients' Accounts of Increased "Connectedness" and "Acceptance" After Psilocybin for Treatment- Resistant Depression. *Journal of Humanistic Psychology*, 57(5), 520-564. <https://doi.org/10.1177/0022167817709585>
- Williams, L. M. (2016). Precision psychiatry: A neural circuit taxonomy for depression and anxiety. En *The Lancet Psychiatry* (Vol. 3, Issue 5, pp. 472-480). Elsevier Ltd. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(15\)00579-9](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00579-9)
- World Health Organization. (2017). *Depression and Other Common Mental Disorders Global Health Estimates*.