



UNIVERSIDAD
DE LA REPÚBLICA
URUGUAY



Facultad de
Psicología

UNIVERSIDAD DE LA REPÚBLICA

Universidad de la República
Facultad de Psicología

TRABAJO FINAL DE GRADO

El uso de la terapia asistida con psilocibina en el tratamiento de adicciones.

Revisión bibliográfica de estudios preclínicos y
clínicos.

Leonardo Federico Luzardo Ortega

C.I. 2.006.260-4

Tutor: Prof. Adj. Dr. Daniel Camparo Avila

Co-tutor: Prof. Adj. Dr. Paul Ruiz Santos

Docente revisor: Prof. Adj. Dr. Ismael Apud Pelaez

Universidad de la República, Facultad de Psicología

Montevideo, febrero 2024

Indice

Resumen	3
Abstract	4
I. Introducción	5
1.1. Adicciones.....	5
1.1.1. Neurotransmisores vinculados al ciclo de la adicción.....	9
1.2. Psicodélicos.....	10
1.3. Psilocibina	12
1.3.1. Psilocibina y red de modo por defecto (DMN).....	13
1.4. Dispositivo psicoterapéutico asistido con psilocibina para el tratamiento de adicciones.....	18
1.4.1. Intervenciones Psicosociales.....	21
1.4.2. Terapia de Mejora Motivacional (MET).....	22
1.4.3. Terapia cognitivo comportamental (TCC).....	23
1.4.4. Mejora motivacional y toma de acción (Meta).....	23
II. Metodología	24
III. Resultados	27
IV. Discusión y conclusiones	44
V. Limitaciones	48
VI. Consideraciones finales	49
VII. Referencias bibliográficas	50

Resumen

Las sustancias psicodélicas han sido utilizadas por el ser humano desde hace milenios en contextos tanto medicinales como religiosos y espirituales. Desde la ciencia moderna, han despertado un creciente interés terapéutico desde la segunda mitad del siglo pasado debido a su potencial para tratar trastornos como la depresión, la ansiedad, el trastorno obsesivo compulsivo y las adicciones. Una de las razones principales que hacen de la psilocibina un compuesto psicodélico destacado para investigar su potencial terapéutico es su favorable perfil de seguridad en comparación con otros tipos de sustancias psicodélicas. El objetivo principal de este trabajo fue recopilar evidencia empírica de los últimos diez años de investigación sobre el uso de la psilocibina en el tratamiento de las adicciones y sus trastornos relacionados. Para este análisis, se realizó una búsqueda exhaustiva en las bases de datos Scopus, Springer, Ebscohost, Scielo, Ovid y Redalyc. Fueron seleccionados un total de quince artículos, de los cuales seis correspondieron a estudios preclínicos realizados en modelos animales, y nueve a estudios clínicos, tanto cuantitativos como cualitativos, realizados con adultos de entre 20 y 65 años. El análisis reveló algunos resultados significativos en los estudios preclínicos, incluyendo mejoras en la flexibilidad cognitiva, la memoria, la reducción de la ansiedad y, en algunos casos, la reducción del consumo. En los estudios clínicos, se ha evidenciado que los tratamientos psicosociales se han beneficiado de los mecanismos de acción farmacológica de la psilocibina. Se han observado cambios persistentes en los comportamientos y conductas de consumo de sustancias en un alto porcentaje de los participantes. Estos cambios parecen estar vinculados a los efectos psicológicos agudos experimentados durante las sesiones de administración, que incluyeron experiencias de tipo místico y otras experiencias psicológicas consideradas como muy significativas por los participantes.

Palabras clave: psilocibina, adicciones, psicodélicos, neurobiología, terapia

Abstract

Psychedelic substances have been used by humans for millennia in both medicinal and religious/spiritual contexts. In modern science, they have sparked growing therapeutic interest since the second half of the last century due to their potential to treat disorders such as depression, anxiety, obsessive-compulsive disorder, and addictions. One of the main factors that make psilocybin a prominent subject of research into its therapeutic potential is its favorable safety profile compared to other types of psychedelic substances. The main objective of this work was to compile empirical evidence from the last ten years of research on the use of psilocybin in the treatment of addictions and related disorders. For this analysis, an exhaustive search was conducted in various databases, namely Scopus, Springer, Ebscohost, Scielo, Ovid, and Redalyc. A total of fifteen articles were selected, six of which corresponded to preclinical studies conducted in animal models, and nine of which corresponded to clinical studies, both quantitative and qualitative, conducted with adults aged between 20 and 65 years. The analysis revealed some significant results in preclinical studies, including improvements in cognitive flexibility, memory, anxiety reduction, and, in some cases, reduction in substance abuse. Clinical studies have demonstrated that psychosocial treatments have benefited from the pharmacological mechanism of action of psilocybin. Persistent changes in behaviors and habits associated with substance abuse have been observed in a high percentage of participants. These changes appear to be linked to the acute psychological effects experienced during psilocybin administration sessions, which included mystical-type experiences and other psychological experiences considered highly significant by the participants.

Keywords: psilocybin, addiction, psychedelics, neurobiology, therapy.

I. Introducción

En esta revisión bibliográfica, exploraremos las propiedades de la psilocibina y su metabolito activo, la psilocina, destacados componentes psicoactivos presentes en los hongos del género *Psilocybe* (Hasler et al., 1997). Nuestro objetivo es investigar cómo estas propiedades farmacológicas y psicoactivas podrían contribuir significativamente a mejorar los tratamientos psicosociales existentes en el abordaje de las adicciones. Para ello, llevaremos a cabo una revisión exhaustiva de la investigación más reciente sobre el tema, abarcando los estudios clínicos y preclínicos de los últimos diez años. Analizaremos detalladamente los mecanismos neurobiológicos vinculados al ciclo de la adicción, así como los mecanismos de acción de la psilocibina a nivel farmacológico como psicológico. Además, profundizaremos en los dispositivos utilizados en la preparación, la administración y la integración de la experiencia psicodélica.

¿Los tratamientos psicosociales existentes pueden beneficiarse del uso de psilocibina como complemento farmacológico en el tratamiento de las adicciones?

1.1. Adicciones

En cuanto al concepto de adicciones, hay múltiples conceptualizaciones y definiciones que se han ido modificando a lo largo de los años.

Según Carlson (2006), la palabra “adicción” tiene su origen en el término latino “addicere”, cuyo significado es “condenar”. Esto implica que una persona adicta a una sustancia está de alguna manera sujeta a un estado de servidumbre involuntaria y se ve obligada a satisfacer las demandas impuestas por su dependencia hacia esa sustancia.

Apud & Romaní (2016), plantean la existencia de tres perspectivas científicas desde las cuales se abordan las adicciones, las cuales pueden ser categorizadas en tres modelos. Uno de ellos es el modelo biomédico, el cual considera la adicción como una “enfermedad del cerebro” y la aborda desde una perspectiva neurobiológica. El segundo es el modelo biopsicosocial, que integra las perspectivas biológicas, psicológicas y sociales, conceptualizando la adicción como una conducta habituada. Por último, se encuentra el modelo sociocultural, este, está fundamentado en las perspectivas de la sociología y la antropología y aborda la adicción desde la perspectiva de los individuos, sus sistemas de creencias, sus prácticas culturales y sus formas de interacción social.

Según Trujillo (2019), el tema es amplio y complejo, ya que abarca no solo al individuo, sino también a su familia y comunidad. Está influenciado por diversos factores, desde

sociales, económicos y políticos hasta jurídicos y tecnológicos. Desde la perspectiva del individuo y su vínculo con la adicción, deben abordarse tanto los aspectos físicos como los psicológicos.

Por este motivo, resulta crucial tener en cuenta las investigaciones realizadas por Zinberg durante más de veinte años sobre el consumo de drogas ilícitas en diferentes contextos. En sus hallazgos, Zinberg advierte sobre la interacción entre las propiedades farmacológicas de la droga y la personalidad del usuario, destacando como ambas son influenciadas por el contexto social en el que se lleva a cabo el consumo. Este importante hallazgo subraya la necesidad de considerar tanto la disposición mental (set) como el contexto (setting) en cualquier enfoque terapéutico para el tratamiento de las adicciones (Zinberg 1984).

En ese sentido, Hartogsohn (2017) aporta que el “set” correspondería a la personalidad, la intención, la preparación y la expectativa de la persona que tendrá la experiencia con la sustancia, mientras que el “setting” se refiere al entorno físico, social y cultural en el cual se desarrolla la experiencia. Hartogsohn aclara que, si bien este concepto surgió de la investigación psicodélica de los años 60, también puede aplicarse a los efectos de otras sustancias adictivas, tales como la cocaína, el alcohol, crack y otros estimulantes.

Ahora, repasaremos algunos conceptos respaldados por la academia y organizaciones internacionales. Uno de estos es el que figura en la Clasificación Internacional de Enfermedades, undécima revisión (CIE-11), donde se hace referencia a los trastornos debidos al uso de sustancias y comportamientos adictivos, especificando que “son los trastornos mentales y del comportamiento que se desarrollan como resultado del uso de sustancias predominantemente psicoactivas, lo que incluye los medicamentos, o comportamientos específicos y repetitivos de búsqueda de recompensa y de refuerzo” (Organización Mundial de la Salud [OMS], 2022).

Complementando lo anterior, en la Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM 5 (2014) encontramos que “Todas las drogas que se consumen en exceso producen una activación directa general del sistema de recompensa cerebral, que está implicado en el refuerzo comportamental y en la producción de recuerdos” (p. 481).

Y agregan que “los trastornos relacionados con sustancias se dividen en dos grupos: los trastornos por el uso de sustancias y los trastornos inducidos por sustancias, entre ellos, la intoxicación, la abstinencia y otros trastornos mentales” (p. 481).

En el diccionario de psicología de la *American Psychological Association* (2023) encontramos que la adicción se define como:

Un estado de dependencia psicológica y/o física del uso de drogas u otras sustancias, como el alcohol, o de actividades o comportamientos. El término se utiliza a menudo como término equivalente para trastorno por uso de sustancias o dependencia de sustancias y puede aplicarse a adicciones conductuales no relacionadas con sustancias, como el sexo, el ejercicio y el juego. Una sustancia química con un potencial significativo para producir dependencia se llama droga adictiva.

En cuanto a los síntomas de dependencia, es indispensable profundizar en el sistema de recompensa. Según Volkow et al. (2019), en todos los seres sintientes existe una tendencia a buscar estímulos positivos y evitar los negativos. Esta tendencia constituye una fórmula universal que ha evolucionado con el fin de maximizar la adaptabilidad y aumentar las posibilidades de supervivencia.

Para estudiar los síntomas de dependencia según Apud & Romaní (2016), el modelo biomedico ha sido favorecido por el surgimiento de las modernas técnicas de neuroimagen, las cuales permiten la visualización de algunos fenómenos específicos vinculados a los efectos de las diferentes drogas y sus consecuencias. De esta manera, este modelo es capaz de explicar los fenómenos asociados a la dependencia física, pero no aquellos relacionados con la dependencia psicológica.

Sin embargo, con la intención de incluir categorías psicológicas en el diagnóstico, el modelo se ha ido ampliando para abarcar otros sistemas y ha incorporado otros neurotransmisores que actúan directa o indirectamente sobre el sistema de recompensa. Además, yendo más allá de la idea de recompensa, se han incluido otros procesos cognitivos, como la memoria, la motivación y el aprendizaje, así como otras regiones corticales vinculadas a funciones ejecutivas, y regiones cerebrales como la amígdala y el hipocampo, entre otras (Apud & Romaní, 2016).

Kandel et al. (2001) señalan que el abuso de drogas no solo está impulsado por el efecto de recompensa, sino que también desempeñan un papel importante los efectos desagradables producidos por la abstinencia, los cuales podrían deberse a una depresión de rebote del sistema de refuerzo dopaminérgico. Además de la abstinencia, según Volkow et al. (2019), algo que resulta paradójico en cuanto al consumo de drogas, es que, en las personas adictas, el consumo real de las drogas está vinculado a un aumento atenuado de dopamina en las áreas cerebrales asociadas con la recompensa. Este aumento atenuado, es decir, menor de lo esperado, influiría en una mayor motivación para buscar y consumir drogas, con el propósito de compensar la discrepancia entre la magnitud de la recompensa esperada y la experiencia real de su consumo. A su vez, esta liberación atenuada de dopamina presente en los adictos

conlleva a una disminución en la motivación hacia estímulos cotidianos, como las relaciones y actividades que antes consideraban gratificantes. Resulta importante destacar que estos cambios son duraderos y no se revierten inmediatamente al interrumpir el consumo de drogas (Volkow et al., 2016).

Las etapas del ciclo de la adicción son las siguientes:

Durante el estado de intoxicación, la activación de las regiones cerebrales relacionadas con la recompensa debido al consumo de drogas se ve potenciada por señales condicionadas en áreas que han sido previamente sensibilizadas. Luego, durante el periodo de abstinencia, la activación de las regiones cerebrales implicadas en las emociones resulta en un estado de ánimo negativo y una mayor sensibilidad al estrés. Durante este período de preocupación, la disminución en la función de la corteza prefrontal resulta en una incapacidad para equilibrar el intenso deseo de consumir drogas con la voluntad de abstenerse, lo que a menudo provoca una recaída y reinicia el ciclo de la adicción (Volkow et al., 2016).

En ese sentido, Berridge & Robinson (2016) retoman la teoría del incentivo-sensibilización que sugiere que la raíz de la adicción a las drogas reside en un aumento excesivo del proceso psicológico de desear una recompensa, este aumento es desencadenado por señales relacionadas con las drogas y el deseo de una recompensa tiene mecanismos cerebrales diferentes a los del disfrute de esa recompensa. Este fenómeno se atribuye a cambios duraderos en los sistemas de motivación vinculados a la dopamina en personas susceptibles, conocidos como sensibilización neural.

El neurocircuito comprometido en este ciclo de la adicción, refleja la alteración en los sistemas de dopamina y glutamato, así como en los sistemas cerebrales de control del estrés, los cuales se ven afectados por el factor liberador de corticotropina y la dinorfina. Los comportamientos a lo largo de las tres etapas de la adicción evolucionan a medida que una persona avanza desde la experimentación con drogas hacia la adicción, debido a las adaptaciones neuronales progresivas que tienen lugar en el cerebro (Volkow et al., 2016).

Apud & Romaní (2016), agregan que:

Para que la dependencia física culmine en adicción, ésta debe asociarse a ciertos mecanismos básicos de aprendizaje: de condicionamiento operante (reforzamientos positivos y negativos), de condicionamiento clásico (estímulos neutros que se asocian al craving provocándolo), y de aprendizaje explícito (memoria) (p. 119).

Según De Veen et al. (2017), los tratamientos aplicados hasta el día de hoy para los trastornos por el uso de sustancias parecerían ser insuficientes. Estos incluyen farmacoterapia y psicoterapia, con un resultado parcialmente efectivo. Por esta razón, desde hace unos años se ha retomado la investigación con psicodélicos como potenciales coadyuvantes terapéuticos en este tipo de patologías, ya que la psilocibina, por sus posibles propiedades ansiolíticas, podría reducir el deseo compulsivo, el posterior consumo de sustancias y aliviar los síntomas de dependencia.

1.1.1. Neurotransmisores vinculados al ciclo de la adicción

Dopamina, Glutamato y Serotonina:

En Kandel et al. (2001), encontramos que la Dopamina es un neurotransmisor monoaminérgico del sistema nervioso central que participa en la conducta exploradora y de búsqueda de placer.

Esta sustancia pertenece al grupo de las catecolaminas y desempeña un papel crucial en múltiples funciones, incluyendo la atención, el movimiento y el aprendizaje. Además, está asociada con los efectos reforzadores de las drogas a las que las personas tienden a abusar (Carlson, 2006).

En este sentido, Volkow et al. (2019) señalan que las drogas de abuso incrementan los niveles de dopamina al actuar inicialmente sobre diferentes objetivos moleculares. Dependiendo de sus efectos farmacológicos, también pueden implicar otros neurotransmisores adicionales, como podría ser la serotonina.

Kandel et al. (2001) proponen que no todas las sustancias adictivas requieren del sistema de la dopamina y aclaran que es posible que algunos opiáceos, alcohol y benzodiazepinas generen cierto grado de dependencia sin la necesidad de recurrir a mecanismos dopaminérgicos.

El Glutamato, también llamado ácido glutámico, es el principal neurotransmisor excitatorio del encéfalo y la médula espinal. Se han descubierto cuatro tipos de receptores para el Glutamato: tres ionotrópicos y un receptor metabotrópico glutamatérgico (Carlson, 2006).

Los receptores metabotrópicos de glutamato 2 y 3 (mGlu2/3) están atrayendo cada vez más la atención en la investigación sobre adicciones debido a su alta concentración en la vía que va desde la corteza prefrontal medial (mPFC) hasta el núcleo accumbens (NAc). Esta vía es crucial en la regulación del deseo de consumir drogas y la posterior recaída, así como en la flexibilidad cognitiva (Meinhardt et al., 2021).

La serotonina (5-hidroxitriptamina) es una sustancia química esencial que está presente en casi todos los organismos vivos, desde plantas hasta vertebrados. En los mamíferos, se ha encontrado en el cerebro, intestino, plaquetas, riñones, piel, pulmones e hígado (Belmer et al., 2016).

Es un neurotransmisor monoaminérgico del sistema nervioso central, perteneciente al grupo de las indolaminas (Kandel et al. 2001). Este neurotransmisor ejerce su acción a través de catorce clases de receptores, todos estos están acoplados a proteínas G. De estos subtipos, los 5HT_{2,4,6} y 7 son activadores de la actividad neuronal, mientras que los 5HT del 1 al 5 son inhibidores (Belmer et al., 2016).

Según Carlson (2006), la serotonina participa en numerosas funciones, tales como la regulación del estado de ánimo, la del dolor, del nivel de activación y del control de la ingesta de alimentos y del sueño. Además, está involucrada en la regulación hormonal, las emociones, el sueño-vigilia, el factor trófico y diversas funciones cognitivas, como la atención, la memoria, el aprendizaje, la toma de decisiones basada en valores, el manejo del estrés, el control de la impulsividad y el comportamiento social. En humanos, la alteración de la homeostasis en el sistema de la 5HT está asociada con diversos trastornos neuropsiquiátricos, tales como la ansiedad, la depresión, los trastornos del estrés, los trastornos bipolares y el abuso de sustancias (Belmer et al., 2016).

En cuanto al abuso de sustancias, se ha encontrado que durante la abstinencia de alcohol se produce una reducción de la neurotransmisión de serotonina (5HT). Esta reducción está asociada con un aumento en la ansiedad inducida por estrés, lo cual impulsa el ansia o deseo de alcohol, provocando así la recaída (Belmer et al., 2016).

Además, Zhang & Volkow (2019) agregan que en distintos tipos de trastornos por el uso de sustancias (TUS), se han observado alteraciones en los patrones de conectividad funcional cerebral en la red de modo por defecto, las cuales están asociadas con el deseo y la recaída.

1.2. Psicodélicos

En Carhart-Harris et al. (2014), encontramos que hasta el año 1956, la definición utilizada para este tipo de sustancias dentro de la medicina y la psiquiatría era la de psicotomiméticos (imitadores de la psicosis) o alucinógenos (producir alucinaciones).

Sobre el término “alucinógenos”, Nichols (2016) lo considera peyorativo para referirse a este tipo de sustancias, argumentando que no es ni descriptivo ni útil, ya que en la mayoría de los consumidores que utilizan dosis normales no provoca alucinaciones. A

pesar de esto, el término sigue siendo ampliamente utilizado en numerosos trabajos científicos actuales.

En 1957, Humphrey Osmond, junto con Aldous Huxley, decidieron buscar un término más acorde con las propiedades esenciales que consideraban que estas drogas poseían. Huxley propuso el nombre de “phanerothyme”, que significaba “dando a luz al espíritu o al alma”, mientras que Osmond sugirió el término “psicodélico”, combinando la palabra griega para “mente” o “alma” (psychē) y “dēlōsē, que significa “manifestar”. Este último sería el término que prevalecería a lo largo de los años. Más allá del modo de nombrarlas, ambos autores coincidían en la creencia sobre la capacidad de estas sustancias para hacer manifestar aspectos latentes de la mente (Carhart-Harris et al., 2014).

Las sustancias psicodélicas se han utilizado durante milenios por diferentes culturas y en contextos tanto medicinales como religiosos y espirituales (Gashi et al., 2021; Schultes y Hofmann, 1979). En la segunda mitad del siglo pasado, entre 1950 y 1970, surgió un gran interés en su utilización por parte de los modelos de terapia psicodélica y psicolítica, ya que se creía que podían facilitar efectos terapéuticos rápidos en casos de depresión, ansiedad, trastorno obsesivo compulsivo, adicción a las drogas y al alcohol. Asimismo, se informó que estas sustancias fortalecían la relación terapéutica y el proceso terapéutico (Bogenschutz & Pommy, 2012).

Luego de ese período y a causa de su creciente uso indebido, los psicodélicos fueron incluidos en la clase I de la lista I de la Ley de sustancias controladas promulgada en el año 1970, lo que prohibió su uso en Estados Unidos y luego el resto del mundo. En Apud et al. (2021), se argumenta que, aunque el uso “indebido” de estas sustancias en contextos poco cuidados contribuyó a la percepción de ellas como peligrosas, el principal motivo de su prohibición fue político. Esto se debió a que la apropiación de su uso por parte de algunos movimientos contraculturales de la época, que confrontaban con el materialismo occidental y la modernidad, se percibía como una amenaza para los intereses del gobierno de Richard Nixon en un período marcado por guerras y una escalada armamentística en el contexto de la guerra fría.

El uso de estas sustancias continuó de forma ilícita con fines terapéuticos, recreativos y espirituales. Aunque la investigación básica también continuó, fue en menor medida, y se descubrieron compuestos adicionales, de los cuales muy pocos fueron utilizados en estudios o ensayos clínicos en humanos. Esto cambió a principios de la década de 1990, cuando Rick Strassman publicó sus estudios acerca de los efectos subjetivos y fisiológicos de la dimetilriptamina en voluntarios normales (Bogenschutz & Forcehimes, 2016).

Dentro del grupo de los alucinógenos se englobaban todo tipo de sustancias, entre ellas la Ketamina (disociativos), los cannabinoides, y el MDMA (entactógenos). Aunque todos ellos pueden generar cambios profundos en la conciencia, no comparten las cualidades específicas de los psicodélicos serotoninérgicos, también llamados “clásicos”. En este grupo se incluyen la Psilocibina, el LSD, la N, N-dimetiltriptamina (DMT) y la Mescalina, entre otros y actúan como agonistas o agonistas parciales principalmente sobre los receptores de serotonina 5-HT_{2A} (Nichols, 2016).

Según el autor, estos psicodélicos son potentes sustancias psicoactivas que alteran la percepción, el estado de ánimo y afectan diversos procesos cognitivos. Generalmente, son considerados seguros desde el punto de vista fisiológico. Además, Johnson et al. (2008), agregan que estas sustancias exhiben un bajo potencial de abuso o dependencia, y no están vinculadas con ningún síndrome de abstinencia conocido.

Otra de sus características es que “inducen marcados efectos agudos en la experiencia subjetiva de una persona. Estos efectos psicológicos agudos tienen el potencial de contribuir a cambios duraderos en el individuo, incluidos cambios en el comportamiento adictivo” (Bogenschutz & Pommy, 2012, p.2).

Cabe aclarar que resulta fundamental el acompañamiento terapéutico durante la administración de este tipo de sustancias, ya que producen alteraciones en la percepción que incluyen alucinaciones y emociones intensificadas, las cuales podrían generar comportamientos peligrosos para las personas que las consumen y su entorno. También ha sido demostrado que este tipo de sustancias puede acentuar o desencadenar síntomas psicóticos en personas que estén predispuestas a ellos, así como provocar episodios psicóticos en pacientes diagnosticados con psicosis, esquizofrenia y depresión (De Veen et al., 2017).

Por lo tanto, los riesgos de seguridad en cuanto al consumo de psicodélicos estarían más relacionados con aspectos psicológicos que con aspectos fisiológicos (Johnson et al., 2008).

1.3. Psilocibina

La psilocibina puede ser producida por diferentes géneros de hongos, uno de ellos es el género *Psilocybe*, que incluye más de 80 especies, de las cuales más de la mitad son consideradas activas, lo que implica que son capaces de producir psilocibina, psilocina y otros compuestos relacionados. La especie más utilizada en las investigaciones científicas actuales, ya sea por sus grandes cualidades de crecimiento en tamaño o por su cantidad de variantes, es la *Cubensis* (Alarcón, 2022).

Según Gable (1993, citado por Principe, 2022), una de las principales razones que hacen que la psilocibina sea un compuesto psicodélico destacado para investigar su potencial terapéutico es su perfil de seguridad en comparación con otros psicodélicos. El perfil de seguridad de una sustancia considera aspectos como su potencial adictivo, la dosis efectiva, la dosis letal y el margen de seguridad, lo cual sirve para comparar el riesgo de efectos adversos entre diferentes sustancias. En contraste con otras sustancias de su categoría, la psilocibina exhibe el perfil de seguridad más favorable.

De acuerdo con De Veen et al. (2017), la psilocibina posee una estructura química similar a la de la serotonina. Las alteraciones en el sistema de la serotonina están relacionadas con cambios en las hormonas del estrés, como el cortisol, así como a trastornos en el estado de ánimo. Tras la administración de psilocibina, se observa un aumento en los niveles de cortisol, el cual activa la red de control ejecutivo, generando un mayor control sobre los procesos emocionales y un alivio de los pensamientos y emociones negativas persistentes. Los mecanismos de acción de la psilocibina están dirigidos a 3 sistemas de neurotransmisores principales: los sistemas de estrés de dopamina (DA), el factor liberador de corticotropina (CRF) y serotonina [5-hidroxitriptamina (5-HT)] (De Veen et al., 2017).

En cuanto a las emociones, en un estudio realizado por Kometer et al. (2012) se encontró que la psilocibina, al ser un agonista serotoninérgico, tiende a inclinar el procesamiento emocional en diferentes dominios psicológicos hacia la información positiva en comparación con la negativa. Esto se traduce en una mejora de los estados de ánimo positivos, un aumento del comportamiento hacia estímulos positivos y una disminución en el reconocimiento de expresiones faciales negativas.

1.3.1. Psilocibina y red de modo por defecto (DMN)

Raichle et al. (2001, citado por Carhart-Harris & Friston, 2010), indican que la red de modo por defecto (DMN, conocida por sus siglas en inglés como “default mode network”) “es una red de regiones que muestran una alta actividad metabólica y flujo sanguíneo en reposo, pero que se desactivan durante la cognición dirigida a objetivos” (p. 1267).

En ese sentido, en la relación entre la DMN y otra red neuronal intrínseca a gran escala, conocida como el “sistema de atención”, existe una relación inversa. Esto significa que cuando una red está más activa, la otra tiende a estar menos activa y viceversa (Carhart-Harris & Friston, 2010).

Carthart-Harris et al. (2014) indican que los psicodélicos tienen un valor científico único, que reside en su “capacidad de apuntar selectivamente a procesos que parecen ser críticos para el mantenimiento de la conciencia normal en vigilia” (p. 4).

Y aportan, que en esa conciencia normal de vigilia existe una correlación entre la conectividad funcional en reposo de la DMN y los procesos de evaluación de la conciencia interna, introspección, así como también a la propensión a la rumiación depresiva y a los rasgos de neuroticismo de las personas.

Según Halberstadt (2015), la psilocibina actúa sobre la DMN reduciendo la actividad y la conectividad en sus nodos centrales. Estas regiones cerebrales están activas cuando la mente está en reposo y están involucradas con procesos introspectivos. En ese sentido, esta reducción en la actividad de la red de modo por defecto podría ofrecer a los pacientes la posibilidad de romper con patrones de pensamiento rígidos y ayudar a generar nuevas ideas sobre los problemas durante el proceso terapéutico posterior a la administración de una dosis psicodélica.

Por este motivo, la neuroplasticidad inducida por las intervenciones psicodélicas podría mejorar y complementar algunas intervenciones psicoterapéuticas, como la de la terapia Cognitivo Comportamental en el tratamiento de adicciones y la prevención de recaídas (Rieser et al., 2022).

Siguiendo con los estados que genera la psilocibina y su vínculo con la DMN, Carthart-Harris et al. (2014) presentan, a partir de estudios de neuroimagen, una teoría de los estados conscientes. Esta teoría incorpora principios de la física, la neurobiología y el psicoanálisis, considerando que el estado psicodélico es “un ejemplo de un estado de conciencia primitivo o primario que precedió al desarrollo de la conciencia de vigilia normal, humana, adulta y moderna” (p. 1).

Asimismo, equiparan el estado psicodélico a la fase de inicio de la psicosis, al sueño REM, y al estado de ensoñación de la epilepsia del lóbulo temporal, entre otros, y se refiere a estos estados como primarios por ser cualitativamente diferentes al estado normal, es decir, al estado de conciencia de vigilia normal de un adulto sano.

Los autores diferencian dos estilos de cognición: uno asociado a la conciencia primaria (desordenada y flexible), o conciencia Pre-Ego, y el segundo, asociado a la conciencia secundaria (ordenada y limitada), o Ego, que sería el estilo de cognición dominante en la conciencia normal de vigilia.

Y agregan:

La entrada a los estados primarios depende de un colapso de la actividad normalmente altamente organizada dentro de la red de la DMN y de un

desacoplamiento entre la DMN y los lóbulos temporales mediales (que normalmente están significativamente acoplados) (Carhart-Harris et al., 2014, p. 80).

Para Nielson et al. (2018), tanto el proceso primario como el proceso secundario se ven reflejados en la teoría Freudiana como el principio de placer y el principio de realidad. En los estados alterados de conciencia, el pensamiento del proceso primario se vuelve más pronunciado, lo que implica una reducción de la actividad en la DMN, siendo esta una función del proceso secundario.

Por este motivo, la sensación de disolución del ego en los estados psicodélicos es tan relevante en los tratamientos que forman parte de esta revisión. Según Nielson et al. (2018), “el pensamiento del proceso primario refleja procesos emocionales que son un factor clave en la experiencia subjetiva de la terapia asistida con psilocibina” (p. 5).

A diferencia de lo observado por Carhart-Harris et al. (2014), donde se encontró que las calificaciones de desintegración del ego estaban vinculadas a la desincronización alpha del núcleo de la corteza cingulada posterior de la DMN, en el estudio controlado llevado a cabo por Lebedev et al. (2015), se investigó a partir de datos de neuroimagen y resonancia magnética funcional (fMRI) el efecto de la “disolución del ego” en el estado psicodélico luego de la administración de psilocibina. Se encontró que estaría vinculado a una menor conectividad funcional entre el lóbulo temporal medial y las regiones corticales de alto nivel, así como también con una desintegración de la red de prominencia y una reducción de la comunicación interhemisférica.

Para conciliar ambos estudios, Lebedev et al. (2015) hipotetizan sobre la posibilidad de que la DMN estaría más relacionada con el yo narrativo o la “identidad del Ego”, mientras que la desintegración de la red de prominencia estaría asociada con la disolución del ego.

Luego de profundizar en la experiencia de disolución del ego generada por los psicodélicos, nos enfocaremos en otras de sus características como posibles coadyuvantes terapéuticos para el tratamiento de las adicciones. Estas serían el aumento de la conexión emocional y la neuroplasticidad inducida luego de su administración.

Lovinger & Abrahao (2018), indican que está probado que la neuroplasticidad se reduce debido a la exposición crónica al alcohol. Esta reducción a largo plazo podría ser la base de las disminuciones en la flexibilidad cognitiva y los déficits de aprendizaje que se observan habitualmente en los pacientes adictos a esta sustancia. En ese sentido, estas reducciones en la neuroplasticidad dificultan los tratamientos en los cuales el paciente

debería poder aprender nuevas estrategias y habilidades para lograr y mantener la abstinencia. Por esta razón, la neuroplasticidad inducida por los psicodélicos serotoninérgicos podría facilitar un aprendizaje terapéutico más exitoso durante el proceso del tratamiento.

En cuanto al efecto de la psilocibina sobre las emociones, Barrett et al. (2020) señalan que los efectos agudos de la psilocibina incluyen una disminución en el ánimo negativo, un incremento en el ánimo positivo y una reducción en la respuesta de la amígdala ante estímulos emocionalmente adversos.

En este sentido, y estableciendo un vínculo entre las emociones y el ciclo de la adicción, donde el afecto negativo generado por el deseo y los síntomas de abstinencia experimentados después de la intoxicación conducen a la rumiación, la preocupación, la anticipación y, finalmente, a la recaída en el consumo. Los autores, se propusieron comprobar si los efectos de la psilocibina tenían un impacto duradero en los cambios en el afecto y sus correlatos neuronales en el procesamiento afectivo.

Se encontró que, tras la administración de una única dosis alta de psilocibina, los efectos en el procesamiento afectivo se redujeron una semana después, pero repuntaron al mes. Estos datos sugieren que la psilocibina pudo haber iniciado un proceso dinámico y neuroplástico que se mantuvo durante varias semanas. Por lo tanto, este período podría ser propicio para mejorar los efectos de las intervenciones terapéuticas, donde los pacientes podrían lograr un mayor y mejor procesamiento de situaciones difíciles y eventos de la vida que les resultan negativos, reduciendo así la propensión a la rumiación (Barrett et al., 2020).

En cuanto a los cambios en el comportamiento de consumo de sustancias por semanas o meses luego de la administración de un psicodélico clásico, Bogenschutz & Pommy (2012) indican que los efectos terapéuticos duraderos no pueden ser explicados únicamente por los efectos agudos de los medicamentos. Más bien, podrían explicarse por la acción de estas sustancias causando cambios persistentes en el cerebro. Además, sugieren que más allá de los aspectos biológicos, las respuestas psicológicas a la experiencia podrían desempeñar un papel fundamental, y serían equiparables a los cambios cerebrales inducidos por experiencias psicológicamente traumáticas.

En ese sentido, estas experiencias psicológicamente traumáticas inducidas por los efectos agudos en la experiencia subjetiva de la persona tienen el potencial de contribuir a cambios duraderos en el individuo, como podrían ser los cambios en el comportamiento adictivo (Bogenschutz & Pommy, 2012).

Por ese motivo, resulta de vital importancia la experiencia subjetiva y su significado personal en la experiencia psicodélica, ya que la autoconciencia, la introspección y el insight están interrelacionados y refieren a la capacidad del individuo para reconocer y comprender los propios comportamientos, emociones y estados mentales (Rieser et al., 2022).

Los efectos de los psicodélicos se han estudiado en tres dominios psicológicos, estos serían los de la experiencia mística, la personalidad y el estado de ánimo y afecto (Bogenschutz & Pommy, 2012).

Ya habiendo repasado los efectos sobre la personalidad y el estado de ánimo, nos referiremos al fenómeno de la experiencia mística, ya que en los estudios que forman parte de esta revisión, este tipo de experiencia ha sido señalado como un aporte fundamental para el cambio en el hábito de consumo.

En cuanto a la experiencia mística, según Pahnke et al. (1970), puede describirse mediante las siguientes características psicológicas:

Sentido de unidad o unicidad (trascendencia positiva del ego, pérdida del sentido habitual del yo sin pérdida de la conciencia), trascendencia del tiempo y el espacio, estado de ánimo profundamente positivo (alegría, paz y amor), sentido de asombro, reverencia y maravilla, significado de la perspicacia psicológica o filosófica o ambos; inefabilidad (sentido de dificultad para comunicar la experiencia mediante la descripción verbal) (p. 1857).

En la investigación de Johnson et al. (2014), se encontró que las experiencias de tipo místico experimentadas por los participantes durante las sesiones de psilocibina, así como los efectos personales que estas causaron, incluido el impacto en el bienestar y el significado espiritual, estaban significativamente asociadas a la abstinencia a largo plazo lograda por algunos de los participantes.

Corroborando lo anterior, en el estudio realizado por McCulloch et al. (2022), se comprobó que existe una conexión entre la intensidad de la experiencia mística inducida por la psilocibina y los efectos psicológicos positivos a largo plazo. Además, se demostró que las subescalas de MEQ (Cuestionario de experiencia mística) y Estado de ánimo positivo están más estrechamente vinculados con los efectos positivos duraderos que la Trascendencia del tiempo y espacio o la inefabilidad de la experiencia. Esto indica que la naturaleza de la experiencia mística es fundamental para los efectos positivos a largo plazo.

1.4. Dispositivo psicoterapéutico asistido con psilocibina para el tratamiento de adicciones

Para encontrar antecedentes de este tipo de tratamiento, debemos remontarnos a las décadas que van desde 1950 hasta 1970. La sustancia más utilizada en estas investigaciones era la dietilamida del ácido lisérgico (LSD) (Bogenschutz & Pommy, 2012). Este compuesto fue sintetizado por primera vez por Albert Hofmann en el año 1938, y posteriormente se descubrieron sus cualidades psicoactivas en el año 1943. A partir de ese momento, comenzó a estudiarse más profundamente por sus potenciales usos farmacológicos en diversos tipos de aplicaciones psicoterapéuticas (Timmermann, 2014).

Los métodos utilizados para lograr los efectos terapéuticos en el tratamiento de las adicciones en ese momento eran dos. Uno de ellos era el psicolítico, en este método se aplicaban dosis bajas a moderadas de psicodélicos, y la intervención terapéutica estaba basada en los principios del psicoanálisis. El segundo método era el psicodélico. A diferencia del primero, este utilizaba dosis altas de LSD con el propósito de generar experiencias místicas en el paciente, ya que se sostenía que este tipo de experiencias provocaba cambios duraderos en los patrones habituales de pensamiento, comportamiento y respuesta emocional (Bogenschutz & Pommy, 2012).

De esos estudios, hubo 6 ensayos aleatorios para tratar la dependencia del alcohol utilizando dosis altas de LSD. En el primer seguimiento, que se extendió por un período que iba desde 1 mes hasta los 12 meses posteriores al inicio del tratamiento, se observó que el 59% de los participantes experimentaron mejoras significativas en cuanto al consumo de alcohol (Bogenschutz & Pommy, 2012).

En cuanto a las estrategias psicoterapéuticas, aún se desconoce cuáles serían las más adecuadas para combinarse con las intervenciones psicodélicas para el trastorno por el uso de sustancias (TUS). Sin embargo, existe consenso en que estas intervenciones deberían administrarse junto con un tratamiento psicoterapéutico que incluya sesiones de preparación antes de la administración, así como sesiones de integración y transferencia a la vida diaria del paciente posteriormente. Esta integración resultaría de vital importancia para garantizar la seguridad y eficacia del tratamiento (Rieser et al., 2022).

En relación con los efectos de la psilocibina, se han observado ciertos mecanismos que facilitan la recuperación. Entre ellos, se destacan la disminución del deseo, el fortalecimiento de la confianza en uno mismo y el aumento de la motivación. Es fundamental tener en cuenta que los efectos psicológicos de los compuestos

psicodélicos son considerablemente influenciados tanto por el estado mental, emocional y psicológico del individuo (set) antes de consumir el psicodélico como por el entorno físico y social (setting) en el cual se consume el psicodélico, conocido como “set and setting”, según señalan Bogenschutz & Pommy (2012).

El primer paso en este proceso estaría vinculado al establecimiento de un buen vínculo terapéutico que involucre la confianza y la simpatía entre terapeutas y pacientes. En ese sentido, es común en los estudios clínicos más recientes contar con un equipo compuesto por dos terapeutas de ambos sexos presentes durante las sesiones de administración del fármaco y, en la medida de lo posible, durante el resto o la mayoría de las sesiones de terapia (Bogenschutz & Forcehimes, 2016).

En cuanto al entorno físico, según Johnson et al. (2008), este desempeña un papel fundamental para garantizar la seguridad de los pacientes, y esto se debe a dos razones principales. En primer lugar, un ambiente agradable, cómodo y relajante puede reducir las probabilidades de experimentar malestar psicológico agudo. En segundo lugar, el entorno físico debe estar diseñado para brindarle seguridad al paciente, considerando los cambios perceptivos y la desorientación que suelen producirse durante las sesiones psicodélicas.

Por estas razones, los autores señalan que es importante evitar elementos potencialmente peligrosos, como esquinas afiladas en muebles u objetos de cristal. Además, en caso de contar con ventanas, estas deben estar aseguradas para evitar que el paciente pueda acceder a ellas en caso de estar atravesando un estado delirante. Una medida adicional para garantizar la seguridad es contar con la presencia de un médico disponible que pueda intervenir en caso de emergencia ante cualquier complicación médica adversa.

De acuerdo con Bogenschutz & Forcehimes (2016), para mejorar las probabilidades de éxito en los resultados de la terapia, parecería ser crucial enfocarse en ciertos aspectos clave como el significado atribuido a la experiencia, la intención, la preparación y la propia experiencia psicodélica.

En cuanto a las sesiones de administración, no se deberían proporcionar directrices en cuanto al qué hacer. Su propósito sería permitir que el paciente aproveche la sesión de la manera más productiva posible. Por esa razón, se les anima a recostarse en un sofá y enfocarse en su experiencia interna, confiar y dejarse llevar. Antes de la sesión, se les sugiere no intentar dirigir ni controlar la experiencia, es decir, estar lo más abiertos posible a ella. Se les proporciona un par de gafas y auriculares con un programa estandarizado de música que será utilizado durante casi toda la sesión. En caso de ser

necesario, los terapeutas pueden brindar apoyo, tranquilidad, conexión a tierra y redirección (Bogenschutz & Forcehimes, 2016).

En ese sentido, según el estudio realizado por Griffiths et al. (2006), ante el reporte de miedo o ansiedad significativo por parte del paciente, los terapeutas podían tranquilizarlo de forma verbal o física, mediante acciones tales como un toque de apoyo en la mano o en el hombro, etc.

Johnson et al. (2008) sugieren que después de la sesión de administración, generalmente al día siguiente, se deben llevar a cabo reuniones de integración y seguimiento entre el referente principal y el participante. El objetivo de estas reuniones es garantizar la estabilidad psicológica del participante en primer lugar, y brindarle la oportunidad de expresar sus sentimientos o pensamientos sobre lo ocurrido en la sesión. Teniendo en cuenta que después de una experiencia emocional aguda e intensa, ya sea positiva o negativa, es probable que el participante necesite un espacio para compartir lo sucedido.

En cuanto a la experiencia emocional aguda, según Bogenschutz & Pommy (2012), esta tiene dos dimensiones que, aunque se miden metodológicamente de manera diferente, están relacionadas e inseparables en cuanto a sus efectos. Una de ellas sería la dimensión fisiológica, que implica lo que sucede en el cerebro, y la otra sería la dimensión psicológica, que implica la experiencia subjetiva relatada por el individuo. En relación con la primera, los efectos agudos están mediados en primer lugar por los receptores de serotonina y en segundo lugar por los receptores de glutamato. En cuanto a la segunda, se refiere a “los efectos psicológicos agudos que incluyen experiencias místicas y otras experiencias psicológicas intensas que habitualmente son consideradas como muy significativas por quienes las experimentan” (p. 9).

Sumado a lo anterior, el encuentro de integración también sería un buen momento para centrarse en normalizar el procesamiento de recompensas naturales, tales como la alimentación, beber agua, hacer ejercicio, etc., ya que estas han sido menoscabadas por efecto de la adicción (Rieser et al., 2022).

Esto se puede ver favorecido por el potencial neuroplástico adquirido luego del tratamiento con psicodélicos y podría resultar efectivo el utilizar algunas técnicas con enfoque cognitivo conductual para lograrlo (Bogenschutz & Forcehimes, 2016).

En cuanto al modelo propuesto para el tratamiento, los autores señalan que este es similar a los utilizados desde el comienzo de la investigación con psicodélicos para el tratamiento de la adicción. Sin embargo, aclaran que otros tipos de tratamiento también

son posibles. Por ejemplo, se podrían utilizar dosis más bajas y repetidas en un tratamiento más duradero que se asemejaría más al modelo psicolítico.

Haciendo esa salvedad, los autores mencionan que el modelo que proponen y los componentes de la terapia fueron ensamblados en función de las limitaciones del ensayo que estaban llevando a cabo. Este modelo está compuesto por los modelos históricos de terapia psicodélica, junto a los modelos existentes de psicoterapia para el alcoholismo y los últimos estudios acerca de la administración de psicodélicos en poblaciones no clínicas (Bogenschutz & Forcehimes, 2016).

Según este modelo, la disminución en el consumo de sustancias se lograría a través de diversos posibles mecanismos finales de cambio. Estos abarcarían desde la reducción del deseo compulsivo hasta al incremento de la motivación, que incluiría el reconocimiento del problema, la voluntad y el compromiso con el cambio, fortaleciendo de esta manera también la autoeficacia. Se seleccionaron estos procesos específicos por su reconocimiento en la recuperación de las adicciones (Bogenschutz & Pommy, 2012).

En ese sentido, Bogenschutz & Forcehimes (2016) indican que en el diseño de las aplicaciones clínicas se debería compatibilizar los mecanismos hipotéticos de acción de los fármacos con el tratamiento psicosocial. Muchas formas validadas empíricamente de este tipo de tratamiento para las adicciones serían adaptables para su uso en el tratamiento asistido por psicodélicos, incluyendo en este campo a los enfoques cognitivo-conductuales.

Apud & Romaní (2016) añaden que en el campo psicoterapéutico existen tratamientos como las terapias cognitivo conductuales, los abordajes centrados en la familia, las estrategias motivacionales, los modelos sistémicos, entre otros, que abarcan casi en su totalidad el espectro biopsicosocial.

Por lo tanto, el modelo de terapia consistiría en una intervención psicosocial que involucraría elementos de la Terapia de Mejora Motivacional (MET), la medicina psicodélica y, por último, la aplicación de terapia cognitivo conductual, que sería aplicada tanto en el antes, durante y después de las sesiones psilocibina, abarcando la preparación, el apoyo y la integración (Bogenschutz & Forcehimes, 2016).

1.4.1. Intervenciones Psicosociales

En los últimos años, el enfoque predominante para tratar el alcoholismo es el biopsicosocial. Este enfoque implica abordar la enfermedad desde una perspectiva tanto biológica, mediante el uso de fármacos para reducir el deseo de consumo, como

psicosocial, a través de estrategias e intervenciones destinadas a mantener e incrementar la motivación del paciente durante el tratamiento en (Monasor et al., 2003).

Desde este enfoque, se reconoce cada vez más la complejidad de los factores de riesgo, de vulnerabilidad y de protección asociados con la adicción. Es por ello que no solo se consideran los aspectos neurobiológicos, sino también los psicológicos y sociales, donde tanto el contexto social como la personalidad desempeñan un papel fundamental en el desarrollo de las adicciones (Apud & Romani, 2016).

Desde la perspectiva psicosocial, haremos una introducción a las técnicas más utilizadas en los estudios que forman parte de esta revisión.

1.4.2. Terapia de Mejora Motivacional (MET)

Esta terapia está diseñada para generar cambios en los bebedores problemáticos de alcohol en un periodo corto de tiempo. Se basa en los principios de la psicología motivacional y busca que el cliente encuentre y utilice sus propios recursos para generar cambios en el consumo a través de las estrategias motivacionales empleadas durante el tratamiento (Miller et al., 1994).

La terapia de mejora motivacional (MET) tiene una duración de 12 semanas, durante las cuales se realizan 4 sesiones. La primera sesión se lleva a cabo en la semana 1, la segunda entre la semana 2 y 3, y las siguientes dos en las semanas 6 y 12.

“La tarea del terapeuta es crear un conjunto de condiciones que mejoren la motivación y el compromiso del cliente con el cambio” (Miller et al., 1994, p. 7).

Antes de comenzar el tratamiento, se realiza una entrevista de entre 7 y 8 horas de duración en la cual se indagan ciertos puntos cruciales para el tratamiento. Entre ellos destacan el volumen, la frecuencia y la gravedad de la dependencia de consumo de alcohol por parte del cliente. Se investiga el promedio de bebidas utilizando un calendario para registrar el consumo en los últimos días, semanas y meses, entre otros aspectos. Luego, se analiza la situación del cliente y las dificultades que enfrenta en su vida cotidiana, ya que la acumulación de este tipo de dificultades es un indicador de la gravedad de su problema.

Se realiza una evaluación física y, en lo posible, neuropsicológica, aunque esta última no es totalmente necesaria. Además, se indagan antecedentes familiares.

Por último, se investiga el grado de motivación y confianza del cliente para cambiar sus hábitos de consumo (Miller et al., 1994).

Luego de la batería de evaluación inicial, se dará lugar a las 4 sesiones del tratamiento. Las dos primeras estarán centradas en brindar “retroalimentación estructurada desde la

evaluación sobre los problemas asociados con el consumo de alcohol, el nivel de consumo y síntomas relacionados, consideraciones de planes futuros y toma de decisiones” (Miller et al., 1994, p.1). Además, se intenta fortalecer el compromiso del cliente con su proceso.

En la evaluación inicial y en estas dos primeras sesiones, es importante que el paciente esté acompañado por una “persona importante” para él. Esta persona puede ser cónyuge, un miembro de la familia o cualquier persona cercana que pueda brindarle apoyo durante el proceso.

Las dos últimas sesiones, ya sin la presencia de su acompañante, sirven como sesiones de refuerzo en las que se monitorea el proceso, se renueva la motivación y se reafirma el compromiso (Miller et al., 1994).

1.4.3. Terapia cognitivo conductual (TCC)

Aunque solo en el estudio de Johnson et al. (2014) se mencionan las técnicas cognitivas conductuales utilizadas, considero relevante hacer una breve introducción a la teoría y el propósito clínico de la terapia cognitivo-conductual para tener una idea de cómo estas pueden complementarse con los mecanismos de acción de la psilocibina. Según Keegan & Holas (2010), el surgimiento de la TCC se debe a la fusión de la terapia conductual y la terapia cognitiva.

Según Wolpe & Lazarus (1966), "El objetivo de la terapia conductual es siempre cambiar los hábitos que se consideran indeseables. El logro de este objetivo depende de la aplicación de una o más de las tres categorías de operaciones del condicionamiento" (p.113, 114). Estas tres categorías de operaciones son la extinción experimental, el contracondicionamiento y el reacondicionamiento positivo.

En cuanto al objetivo del tratamiento de las terapias cognitivas basadas en el modelo de Beck, este sería lograr que se produzca un cambio cognitivo en el paciente. Esto implica modificar su sistema de creencias y de pensamiento, lo que a su vez conduce a un cambio en sus comportamientos y emociones (Beck, 1995).

1.4.4. Mejora motivacional y toma de acción (Meta)

Se trata de un manual desarrollado por Bogenschutz & Forcehimes (2016) para protocolizar el modelo psicoterapéutico asistido con psilocibina en el tratamiento del alcoholismo. Al inicio, el manual incluye un componente de terapia estructurada que consiste en dos sesiones de MET, durante las cuales todos los participantes reciben contenido similar relacionado con el tratamiento del alcoholismo. En un segundo componente, se llevan a cabo dos sesiones adicionales utilizando un enfoque cognitivo-

comportamental, en el cual se implementan estrategias específicas para promover el cambio y se planifican las sesiones posteriores. Además, se proporciona al paciente un libro de trabajo con estrategias para continuar el proceso de manera exitosa (p. 402).

Luego de hacer un recorrido teórico por los principales mecanismos de acción de la psilocibina y sus complementos terapéuticos en el tratamiento de las adicciones, nos proponemos hacer una revisión y análisis actualizado de los estudios empíricos realizados en los últimos 10 años de investigación sobre el tema. Para esto, se llevó a cabo una búsqueda exhaustiva en diferentes bases de datos. La metodología de búsqueda utilizada será detallada a continuación.

II. Metodología

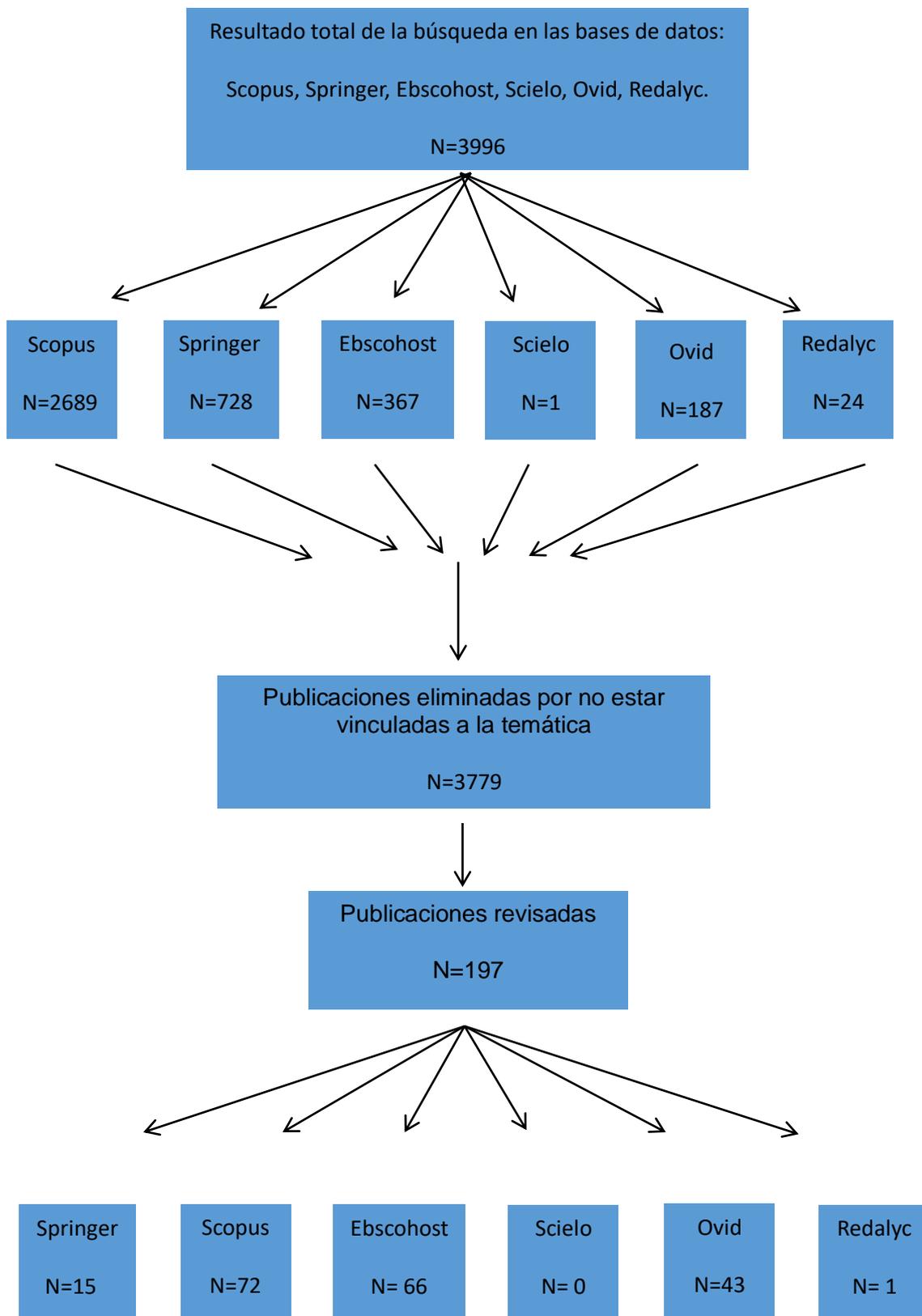
Los artículos analizados en este trabajo fueron seleccionados mediante una revisión bibliográfica. Los criterios de inclusión se centraron en artículos empíricos, tanto preclínicos como clínicos, de naturaleza cuantitativa y cualitativa, que investigaran el efecto de la psilocibina en el tratamiento de las adicciones. La búsqueda electrónica se llevó a cabo en las bases de datos: Scopus, Ebscohost, Ovid, Springer, Scielo y Redalyc, considerando los idiomas español e inglés como criterio de búsqueda. No se aplicaron ni limitadores ni ampliadores adicionales debido a las diferencias en las funcionalidades de las bases de datos.

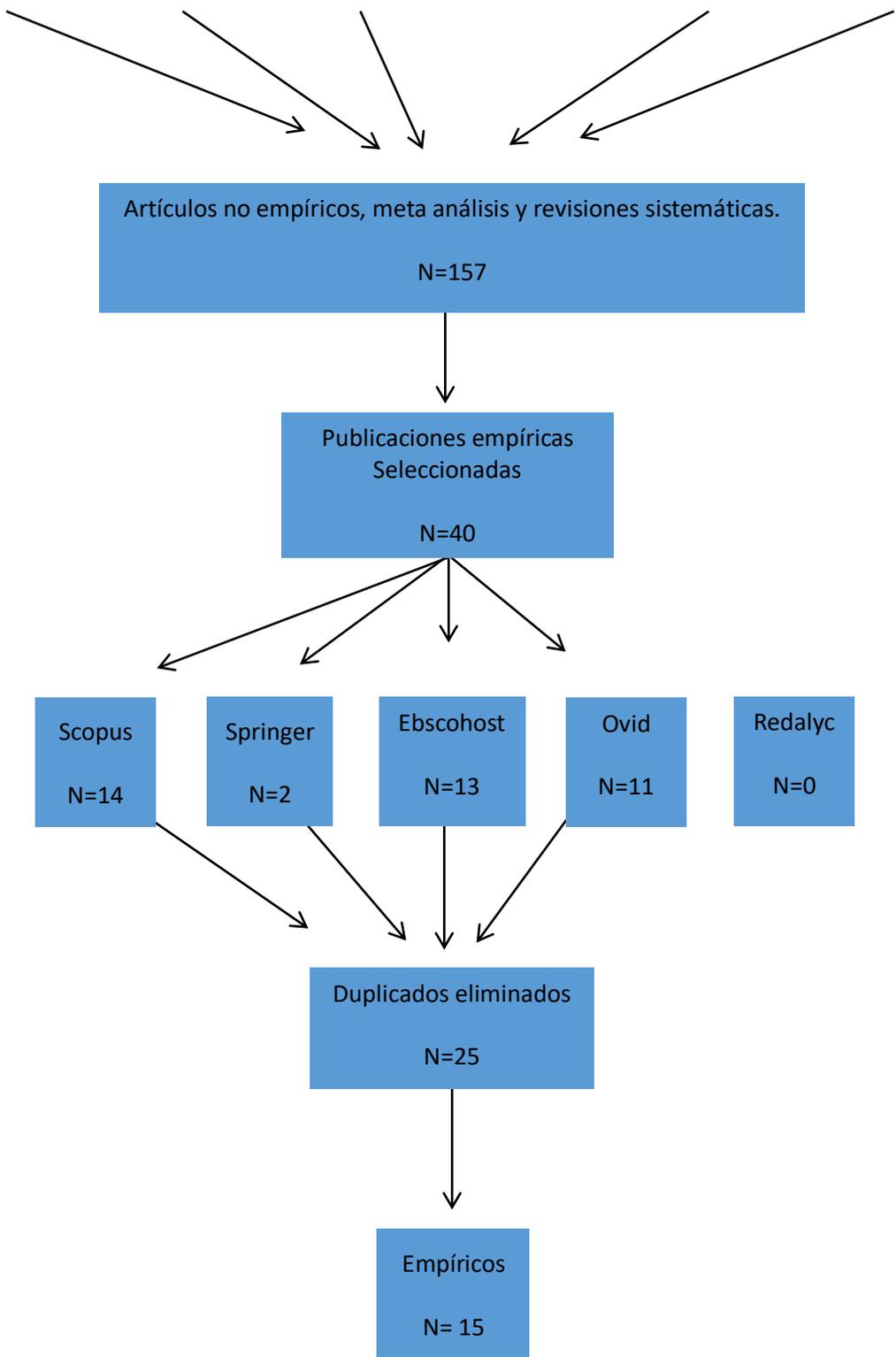
Para la búsqueda, se utilizaron operadores booleanos, y la ecuación de búsqueda empleada fue: (Psilocybin OR psilocibina OR mushroom) AND (addiction OR adicción).

Con el objetivo de evaluar el estado actual de la investigación sobre el uso de la psilocibina en el tratamiento de las adicciones, se restringió la búsqueda a publicaciones académicas arbitradas con fecha de publicación comprendidas entre 2013 y 2023. La descarga de las bases de datos fue realizada el 16 de noviembre de 2023.

La búsqueda inicial arrojó un total de 3996 resultados. Luego de un primer cribado de artículos basado en la revisión de títulos y resúmenes, se excluyeron 3779 publicaciones que, aunque contenían alguno de los términos de búsqueda, no abordaban la temática en su totalidad. En una segunda etapa, se realizó una lectura diagonal de los 197 artículos restantes para descartar aquellos que no eran empíricos, así como también las revisiones sistemáticas y los meta-análisis. Este proceso de filtrado resultó en la selección de 40 artículos empíricos, tanto cuantitativos como cualitativos. Posteriormente, tras la remoción manual de duplicados, se obtuvo un conteo final de 15

artículos empíricos que, debido a su contenido, consideramos que representan una muestra representativa y actualizada de la literatura disponible sobre el tema.





III. Resultados

A partir de los resultados obtenidos en esta revisión bibliográfica, se seleccionaron un total de quince artículos. De estos, seis correspondieron a estudios preclínicos y nueve a estudios clínicos, tanto cuantitativos como cualitativos, que exploran la eficacia de la psilocibina para el tratamiento de las adicciones en diferentes niveles: terapéutico, neurobiológico y psicológico. Para sistematizar estos artículos, se dividirá la información contenida en ellos en tres secciones: objetivo, metodología y resultados.

ENSAYOS PRECLÍNICOS

1. Estudio que investiga los efectos de la Psilocibina y el LSD en un modelo animal de recaída en el consumo de alcohol. Facultad de medicina de Mannheim, Universidad de Heidelberg, Alemania. Investigador principal: Marcus W. Meinhardt.

Meinhardt et al. (2020). Psilocybin and LSD have no long-lasting effects in an animal model of alcohol relapse. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 45(8), 1316–1322.
<https://doi.org/10.1038/s41386-020-0694-z>

Objetivo. Investigar los efectos del LSD y la psilocibina en un modelo de recaída en el consumo de alcohol en ratas, específicamente utilizando el modelo del efecto de privación de alcohol (ADE) en ratas Wistar que han estado consumiendo alcohol a largo plazo. El modelo ADE se considera un modelo animal de recaída basado en el DSM, ya que implica el consumo compulsivo, el deseo (ansia) y la pérdida de control en una situación de recaída en el consumo.

En definitiva, se intenta probar si las drogas psicodélicas, como la psilocibina y el Lsd, tienen propiedades duraderas anti recaída en individuos con trastorno por consumo de alcohol (TUA) cuando se administran en dosis altas, así como también cuando se administran en microdosificación.

Metodología. Se realizaron 3 experimentos con diferentes esquemas de administración de medicamentos antes de reintroducir las botellas de alcohol y evaluar el ADE. Para esto, se utilizaron 91 ratas Wistar, tanto machos como hembras.

El procedimiento de consumo voluntario de alcohol a largo plazo, que incluyó todas las fases de privación, tuvo una duración total de 9 meses.

Primer experimento: Se evaluó el efecto de la psilocibina en la recaída del consumo de alcohol luego de un periodo de abstinencia. Para esto, se aplicaron 5 dosis en tres días (esquema de dosificación repetida). La primera dosis se administró por la noche el día

anterior a la reintroducción del alcohol, seguida de cuatro dosis en Intervalos de 12 hs de cualquiera de los vehículos o una dosis moderada de psilocibina (1 mg/kg). La segunda dosis se administró a las 9 de la mañana antes de la reintroducción del alcohol en ese mismo día, cuando ya se había determinado la aparición del ADE.

Segundo experimento: Se buscó investigar los efectos a largo plazo de la psilocibina y el LSD sobre la recaída del alcohol. Esto se llevó a cabo mediante la administración de dos dosis medias o altas de psilocibina o LSD, con una semana de diferencia entre cada dosis. Este esquema de administración buscó simular el patrón utilizado en ensayos clínicos en humanos.

La primera dosis se administró 7 días antes del ADE, y la segunda dosis se administró la noche anterior. Las botellas de alcohol se introdujeron al día siguiente de la segunda inyección y se determinó la aparición de un a ADE.

Tercer experimento: El efecto de la microdosificación intermitente crónica de psilocibina durante la abstinencia sobre el comportamiento posterior de recaída en la bebida.

Se administraron ocho inyecciones de vehículo o psilocibina durante el periodo de privación de alcohol de 4 semanas, con una aplicación de 2 inyecciones por semana. El alcohol fue reintroducido el día siguiente de la última dosis, momento en el cual se determinó la aparición de un ADE.

Resultados. Se constató que los psicodélicos no tuvieron efectos duraderos sobre el modelo de efecto de privación de alcohol en ninguno de los regímenes de dosificación aplicados. Solo el tratamiento subcrónico con psilocibina (primer experimento) logró un efecto antirecaída de corta duración.

2. Estudio en ratones sobre el efecto de la psilocibina sobre las redes de estado de reposo asociadas con la serotonina y la dopamina. Universidad de Zurich, Suiza.
Investigador principal: Joanes Grandjean

Grandjean et al. (2021). Psilocybin exerts distinct effects on resting state networks associated with serotonin and dopamine in mice. *NeuroImage*, 225, 117456.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.117456>

Objetivo. Investigar los efectos de la psilocibina sobre la conectividad funcional (FC) en todo el cerebro e investigar sus mecanismos subyacentes.

Metodología. Los efectos de la psilocibina se investigaron en ratones ligeramente anestesiados mediante resonancia magnética funcional en estado de reposo.

Resultados. El análisis de doble regresión reveló que la conectividad funcional en el estriado ventral disminuyó en ratones tratados con psilocibina en comparación con aquellos tratados con un vehículo. Al refinar el análisis utilizando datos de expresión génica y campos de proyección de trazadores virales, se encontraron dos efectos diferentes de la psilocibina. En primer lugar, se observó un aumento en la conectividad funcional entre las redes asociadas a la serotonina y áreas corticales, como la DMN murina, el tálamo y el mesencéfalo. En segundo lugar, se encontró una disminución en la conectividad funcional dentro de las redes estriatales asociadas a la Dopamina.

Estos resultados sugieren que las interacciones entre las redes neurales reguladas por la serotonina y la Dopamina contribuyen a los efectos neurales y, por lo tanto, psicológicos de la psilocibina. Además, resaltan la importancia de considerar la información sobre patrones de expresión molecular y conectividad estructural para interpretar los hallazgos de los estudios farmacológicos.

3. Estudio sobre el efecto de la psilocibina sobre el deterioro cognitivo y el aumento del deseo en el alcoholismo. Facultad de Medicina Mannheim, Universidad de Heidelberg, Alemania. Investigadores principales: Marcus W. Meinhardt; Rainer Spanagel; Wolfgang H. Sommer.

Meinhardt et al. (2021). Psilocybin targets a common molecular mechanism for cognitive impairment and increased craving in alcoholism. *Science advances*, 7(47), eabh2399. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abh2399>

Objetivo. Parte de la hipótesis de que una disfunción de los Receptores metabotrópicos de glutamato (mGluR2) en la corteza prefrontal medial (mPFC) puede comprender un mecanismo molecular común para los déficits en varios dominios del comportamiento, y que este déficit puede ser restaurado mediante un tratamiento psicodélico. Se busca profundizar en los mecanismos moleculares que conducen a la disfunción ejecutiva, la cual facilita el deseo y el ansia, y puede provocar recaídas en pacientes diagnosticados con trastorno por consumo de alcohol (TUA).

Metodología. Se utilizó un enfoque de neuromodulación bidireccional.

Se emplearon dieciséis ratas Wistar expuestas al alcohol (vapor) y otras dieciséis expuestas al aire en una prueba de cambio de conjunto de atención (ASST).

Las ratas expuestas al vapor de alcohol mediante la exposición crónica intermitente (CIE) generaron niveles de intoxicación comparables a los de la adicción al alcohol. En estos niveles se producen cambios moleculares pronunciados y duraderos en el comportamiento cerebral.

Estas ratas desarrollaron dependencia al alcohol, lo que se reflejó en un aumento en la auto administración y la motivación para obtenerlo, comportamiento que se asemeja al de una recaída. La exposición al alcohol se extendió durante 7 semanas para inducir la dependencia.

Luego de una abstinencia de 3 semanas, se evaluó el deseo o el ansia (craving) y la flexibilidad cognitiva de las ratas que habían desarrollado dependencia al alcohol y aquellas que habían estado expuestas al aire.

Se observó que las ratas dependientes de alcohol necesitaron más pruebas para alcanzar el criterio de evaluación de tareas que implicaban cambio intradimensional o extradimensional, lo que sugiere un deterioro significativo cuando se modificaban las reglas de la tarea. Esta incapacidad para adaptar sus estrategias indica una reducción en la flexibilidad cognitiva.

Posteriormente, se demostró que el déficit de mGluR2 infralímbico inducido por el alcohol conduce a un deterioro en el rendimiento de ASST. Después de otros experimentos, se investigó si el rescate molecular de mGluR2 con psilocibina podría reducir la recaída en el consumo de alcohol.

Resultados. Se ha demostrado que el uso farmacológico de psilocibina puede restaurar los valores de expresión y función del mGluR2 en las neuronas de la corteza infralímbica, incrementando de esta manera la flexibilidad cognitiva y, por ende, mejorando las posibilidades de reducir el ansia y deseo de consumir alcohol que conducen al comportamiento de recaída después de periodos de abstinencia en el TUA.

Se identificó un mecanismo patológico molecular común para la disfunción ejecutiva y el ansia de alcohol. Además, se proporcionó una estrategia de intervención basada en el mecanismo de mGluR2 para el desarrollo de medicamentos para el alcoholismo.

4. Estudio sobre el potencial farmacológico ansiolítico del extracto orgánico del hongo *Psilocybe Cubensis* en el tratamiento de la adicción alcohólica en ratones. Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Facultad de Ciencias, Riobamba, Ecuador. Investigador principal: Gilson Xavier Alarcón Maza.

Alarcón Maza (2022). Extracción de un ansiolítico a partir del hongo *Psilocybe* para el tratamiento de adicción alcohólica acondicionada en ratones *Mus musculus*. Escuela Superior Politécnica de Chimborazo. Riobamba. <http://dspace.esPOCH.edu.ec/handle/123456789/17407>

Objetivo. Realizar una prueba del potencial farmacológico ansiolítico del extracto orgánico del hongo *Psilocybe cubensis* sobre un estado acondicionado de estrés estimulado por la abstinencia alcohólica. Para ello, se llevó a cabo la proliferación de la materia fúngica y la extracción del extracto en la primera etapa, utilizando dos variantes del proceso: simple y orgánica. Posteriormente, se aplicó un procedimiento de condicionamiento en ratones *Mus musculus* como parte de un análisis prospectivo con un enfoque descriptivo-observacional. La muestra estuvo compuesta por 48 sujetos que siguieron un protocolo de condicionamiento para promover la adherencia alcohólica y un posterior período prolongado de abstinencia.

Metodología. La investigación es de tipo correlacional con un enfoque experimental prospectivo, basado en la hipótesis del efecto ansiolítico de los componentes orgánicos pertenecientes al cuerpo fructífero del hongo *Psilocybe cubensis*, en un modelo de condicionamiento alcohólico en 48 ratones (*Mus musculus*), utilizando un enfoque cuantitativo para analizar los resultados.

Resultados. Se demostró que el extracto orgánico del hongo del género *Psilocybe* exhibe propiedades ansiolíticas en el tratamiento del estrés inducido por el condicionamiento alcohólico durante el período de abstinencia.

5. El estudio examina como la Psilocibina previene la reanudación de la búsqueda de alcohol al interrumpir la reconsolidación de los recuerdos relacionados al alcohol. Escuela de Farmacia, Centro de Neurociencia, Universidad de Camerino, Camerino, Italia. Investigador principal: Roberto Ciccocioppo

Benvenuti et al. (2023). Psilocybin prevents reinstatement of alcohol seeking by disrupting the reconsolidation of alcohol-related memories. *Psychopharmacology*, 240(7), 1521–1530. <https://doi.org/10.1007/s00213-023-06384-w>

Objetivo. Dilucidar el potencial terapéutico y las modalidades de tratamiento de la psilocibina, investigar su efecto sobre el consumo y la búsqueda de alcohol en ratas genéticamente seleccionadas Marchigian Sardinian alcohol-preferring (msP).

Estas ratas constituyen un modelo animal validado para estudiar la neurobiología del alcoholismo, debido a su por su comportamiento excesivo de búsqueda y consumo de alcohol, lo que refleja características similares al trastorno por consumo de alcohol (TUA) en humanos.

Metodología. Experimental, con un total de 4 experimentos.

En primer lugar, los animales fueron entrenados para autoadministrarse alcohol al 10% bajo un programa de refuerzo de proporción fija, utilizando cámaras de acondicionamiento operante estándar con 2 palancas retractiles.

Experimento 1: Se llevó a cabo con 12 ratas macho y 14 hembras, con el objetivo de probar el efecto de la psilocibina sobre el consumo voluntario de alcohol en jaulas domésticas utilizando un paradigma de consumo de dos botellas. Una botella contenía alcohol al 10% y la otra agua, ambas disponibles en condiciones de libre acceso hasta que se alcanzara una base estable de consumo de alcohol y una alta preferencia por este.

La psilocibina se administró 12hs antes del inicio de la fase de control del consumo de alcohol.

Experimento 2: El objetivo fue evaluar el efecto de la psilocibina sobre el aumento del consumo de alcohol inducido por la privación de alcohol en las ratas, utilizando un total de 10 machos y 10 hembras.

Después de que las ratas alcanzaron el nivel inicial de consumo de alcohol, se las sometió a una fase de privación de alcohol durante 3 semanas. Al finalizar este período, se les administró una inyección de psilocibina o un vehículo por vía intraperitoneal.

Doce horas después de recibir la psilocibina, se reintrodujo el alcohol para evaluar su efecto sobre el consumo. Se tomaron medidas de la ingesta de alcohol, agua y alimentos, y se determinó un efecto de privación de alcohol.

Experimento 3: El objetivo fue investigar el efecto de la psilocibina en el restablecimiento de la búsqueda de alcohol inducido por señales. Después de alcanzar el nivel inicial de consumo de alcohol, se sometió a las ratas a un periodo abstinencia de 21 días. Posteriormente se les administró psilocibina o vehículo 12 horas antes de reinstalar el test. Se las reintrodujo en las cámaras operantes, donde la palanca activa ya no estaba reforzada por la administración de alcohol. Luego, se registró el total de respuestas en la palanca activa e inactiva.

Experimento 4: el objetivo fue investigar el efecto de la psilocibina en la reconsolidación de la memoria relacionada con el alcohol.

Resultados. Si bien la psilocibina no impidió ni redujo el consumo de alcohol después de un periodo de abstinencia forzada y de reanudación de la búsqueda de alcohol inducida por una señal, sí logró atenuar notablemente la reanudación de la búsqueda de alcohol en un paradigma de recuperación y consolidación de la memoria. Se demostró que, si bien no afecta ni el consumo de alcohol ni las recaídas, puede ser

eficaz si se utiliza para bloquear el proceso de consolidación de los recuerdos relacionados con el alcohol y su consumo.

6. Estudio que investiga los efectos de la psilocibina sobre el consumo voluntario de etanol en ratones macho y hembras adultas. Escuela de medicina NYU Grossman, Nueva York, Estados Unidos, Investigadores principales: Kenneth Alper y K. Yaragudri Vinod.

Alper et al. (2023). Psilocybin sex-dependently reduces alcohol consumption in C57BL/6J mice. *Frontiers in pharmacology*, 13, 1074633.
<https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1074633>

Objetivo. Investigar los efectos de la psilocibina sobre el consumo voluntario de etanol en ratones C57BL/6J macho y hembras adultas

Metodología. Se administro psilocibina o solución salina por vía intraperitoneal como una dosis única e 0,1, 0,5, 1,0 o 2,0 mg/kg, y se proporcionó etanol al 20 % y agua utilizando un paradigma de consumo de dos botellas a elección.

A los ratones se les proporcionó etanol de forma continua durante tres días, comenzando 20 minutos después de la administración de psilocibina. Luego, se suspendió durante 2 días antes de volver a proporcionarlo durante dos días adicionales.

Se utilizo un modelo multinivel (MLM) para medidas repetidas con el fin de comparar el consumo y la preferencia de etanol entre los grupos tratados con psilocibina y los controles.

Resultados. Se encontró que el efecto de la psilocibina en el consumo y la preferencia de etanol dependía del sexo del ratón. Específicamente, una dosis única de psilocibina reducía el consumo y la preferencia de etanol en un paradigma de dos botellas a elección en ratones macho C57BL/6J. El efecto estuvo relacionado con la dosis administrada; es decir, solo los efectos de las dosis de 0,5 mg/kg y 1,0 mg/kg durante los días 1 a 3 alcanzaron significancia, y el efecto de la dosis de 1,0 mg/kg durante los días 2 y 3 no fue significativo. Esto sugiere que el efecto observado en el día 1 contribuyó a la significancia estadística para los días 1 a 3.

Por otro lado, la psilocibina no afectó el consumo ni la preferencia de etanol en ratones hembra.

La reducción en el consumo y la preferencia observada en los ratones macho a los que se les administró psilocibina parecería haber persistido más allá de su eliminación

metabólica, dado que se ha demostrado que la vida media del metabolito activo de la psilocibina es de aproximadamente 30 minutos en ratones.

ENSAYOS CLÍNICOS

7. El primero es un estudio piloto abierto de terapia asistida con psilocibina para el tratamiento de la adicción al tabaco. Este estudio clínico fue realizado por el Departamento de Psiquiatría y ciencias del comportamiento de la facultad de medicina de la Universidad Johns Hopkins, en Baltimore, Estados Unidos. Los autores fueron Johnson et al. (2014), y el investigador principal fue, Roland R Griffiths.

De este estudio derivan tres artículos, el primero de ellos, **7.1**, presenta un análisis secundario llevado a cabo por García-Romeu et al. (2014), en el cual se investigan los mecanismos psicológicos implicados en el cambio de hábitos en el consumo. Posteriormente, se publicó un artículo, **7.2**, por parte de Johnson et al. (2017), que consistió en un seguimiento y la recolección de datos relacionados con los efectos subjetivos provocados por la psilocibina después de los 12 meses y a largo plazo. Finalmente, se publicó un artículo, **7.3**, llevado a cabo por Noorani et al. (2018), donde se realiza un análisis cualitativo de los relatos de los participantes.

El estudio principal y los artículos posteriores fueron realizados a través de la Universidad Johns Hopkins de Estados Unidos y el investigador principal fue Roland R Griffiths, excepto en el último, que fue Thomas C Swift.

Johnson et al. (2014). Pilot study of the 5-HT_{2A}R agonist psilocybin in the treatment of tobacco addiction. *Journal of psychopharmacology*, 28(11), 983–992. <https://doi.org/10.1177/0269881114548296>

Objetivo. Determinar la viabilidad y seguridad de la psilocibina como complemento del tratamiento para dejar de fumar.

Metodología. Estudio piloto abierto.

Los participantes fueron 15 fumadores dependientes de la nicotina, psiquiátricamente sanos (10 hombres; con una edad media de 51 años), quienes tenían un promedio de seis intentos previos de dejar de fumar en su vida. Fumaban un promedio de 19 cigarrillos al día durante una media de 31 años en el momento de la ingesta.

Se implementó un programa estructurado con un protocolo de tratamiento semanal de 15 semanas de duración. Durante las semanas 5,7,13 (opcionalmente), se administraron dosis moderadas de psilocibina (20mg/70kg) y altas (30mg/70kg).

El equipo terapéutico estaba compuesto por dos o tres miembros encargados de llevar a cabo el tratamiento y supervisar las sesiones de psilocibina. Al menos uno de ellos era un psicólogo con nivel de doctorado y estaba capacitado para realizar la intervención del estudio y conducir las sesiones de psilocibina.

Se estableció una TQD, que coincidiera con la primera sesión de psilocibina en la semana 5 de tratamiento. El personal del estudio se reunía con los participantes el día después de cada sesión de psilocibina y semanalmente después del TQD para discutir las experiencias de las sesiones y brindarles apoyo para dejar de fumar.

El programa de terapia cognitivo-conductual (TCC) para dejar de fumar se basaba principalmente en el programa Quit For Life. Las sesiones comenzaban con una meditación de “exploración corporal”, seguida de una declaración motivacional donde los participantes exploraban sus razones más importantes para dejar de fumar durante las sesiones preparatorias.

En cuanto al set and setting, las sesiones de psilocibina fueron introspectivas y no incluyeron ningún contenido de tratamiento formal aparte de la reproducción de un programa de música. Al día siguiente, se llevaron a cabo reuniones de integración donde se discutían las experiencias de la sesión de psilocibina del día anterior.

Resultados. El 80% de los 15 participantes de este estudio piloto abierto se mantuvieron abstinentes durante los 6 meses de seguimiento. Parecería que la combinación de la terapia cognitivo-conductual y dos o tres dosis (moderadas a altas) de psilocibina en un tratamiento produciría tasas más altas de abstinencia que las observadas en tratamientos similares para dejar de fumar, pero utilizando diferentes medicamentos. Aunque este estudio cuenta con una muestra pequeña y un diseño abierto, lo que impide sacar conclusiones definitivas, sí justifica la realización de nuevos estudios en el futuro.

7.1. García-Romeu et al. (2014). Psilocybin-occasioned mystical experiences in the treatment of tobacco addiction. *Current drug abuse reviews*, 7(3), 157–164.
<https://doi.org/10.2174/1874473708666150107121331>

Objetivo. El propósito de este análisis secundario es investigar los posibles mecanismos psicológicos que intervienen en los resultados del tratamiento de la adicción facilitado por la psilocibina.

Metodología. Se realizaron análisis para evaluar si las diferencias en los resultados observados en el abandono del hábito de fumar a los 6 meses podrían atribuirse a diferencias preexistentes entre los grupos. Se examinaron diferencias en las medidas relacionadas con el tabaquismo y se analizaron diversas escalas vinculadas a la

experiencia en las sesiones de psilocibina, con el objetivo de dilucidar si los resultados de los participantes que lograron dejar de fumar durante los 6 meses de tratamiento, en comparación con aquellos que no lo hicieron, podrían estar relacionados con los datos obtenidos del cuestionario de efectos subjetivos aplicado durante estas sesiones.

Por último, también se llevaron a cabo análisis para determinar la frecuencia de experiencias místicas provocadas por la psilocibina.

Con este propósito, se utilizaron diferentes escalas, incluyendo la Escala de calificación de alucinógenos (HRS), Escala de misticismo, Cuestionario de estados de conciencia (SOCQ), así como Calificaciones de significado personal, significado espiritual y bienestar.

Resultados. En cuanto a las medidas relacionadas con el tabaquismo, lo más significativo fue la diferencia encontrada en los niveles de cotinina en orina, los cuales eran significativamente más altos entre los participantes que aún fumaban.

En lo que respecta a las experiencias en las sesiones de psilocibina, lo más significativo fue que se encontraron puntuaciones significativamente más altas en el Cuestionario de Estados de Conciencia (SOCQ) entre los participantes que no fumaban. Además, las calificaciones de significado personal, significado espiritual e impacto en el bienestar también fueron significativamente más altas entre los participantes que ya no fumaban a los 6 meses.

En cuanto a las experiencias místicas completas, 9 de los 15 participantes tuvieron una experiencia de este tipo durante al menos una sesión de psilocibina.

Los participantes que dejaron de fumar obtuvieron puntuaciones significativamente más altas en una medida de experiencia mística provocada por la psilocibina. No se encontraron diferencias significativas en la intensidad general de los efectos de las drogas entre los grupos, lo que sugiere que los efectos subjetivos de tipo místico, más que la intensidad general de los efectos de las drogas, fueron los responsables del abandono del hábito de fumar. En total, nueve de los 15 participantes (60%) cumplieron los criterios de experiencia mística "completa".

Se encontró una correlación significativa entre los resultados del abandono del tabaco y las mediciones de experiencias místicas durante los días de sesión de psilocibina, así como con las evaluaciones retrospectivas sobre el significado personal y espiritual de las sesiones. Estos hallazgos sugieren que la experiencia mística podría desempeñar un papel mediador en el tratamiento de la adicción facilitado por psicodélicos.

7.2. Johnson et al. (2017). Long-term follow-up of psilocybin-facilitated smoking cessation. *The American journal of drug and alcohol abuse*, 43(1), 55–60.
<https://doi.org/10.3109/00952990.2016.1170135>

Objetivo. Evaluar los efectos a largo plazo de un programa para dejar de fumar facilitado por psilocibina 12 meses después de la administración de psilocibina.

Metodología. Este informe presenta un seguimiento a largo plazo del abandono del hábito de fumar, donde se describen los resultados de abstinencia de tabaco verificada biológicamente en el estudio piloto anterior realizado en el año 2015. Extendiendo el seguimiento y la recolección de datos relacionados a los efectos subjetivos provocados por la psilocibina luego de los 12 meses y a largo plazo, con una media de 30 meses, después de la fecha objetivo para dejar de fumar TQD.

El número de participantes fue de 15 fumadores.

Resultados. Los 15 participantes completaron el seguimiento de 12 meses a partir del TQD, y doce de ellos regresaron para un seguimiento a largo plazo.

A los 12 meses del seguimiento, se comprobó biológicamente que 10 participantes estaban abstinentes de tabaco. De ellos, 8 reportaron estar abstinentes desde el TQD, es decir, nunca volvieron a fumar desde la fecha objetivo que se habían planteado al comienzo del tratamiento. En el seguimiento a largo plazo, 9 de los participantes se mantenían abstinentes luego de una confirmación biológica, y 7 de ellos no habían vuelto a fumar desde el TQD.

En cuanto al efecto subjetivo de la psilocibina, los cambios positivos persistentes fueron calificados más altamente que los negativos, según las medidas tomadas por el cuestionario de efectos persistentes, el cual se basa en 143 ítems diseñados para medir los cambios persistentes en actitudes, estados de ánimo, comportamiento y espiritualidad. Además, 13 participantes (86,7%) calificaron sus experiencias con la psilocibina entre las cinco experiencias más significativas a nivel personal y espiritual de sus vidas.

7.3. Noorani et al. (2018). Psychedelic therapy for smoking cessation: Qualitative analysis of participant accounts. *Journal of psychopharmacology*, 32(7), 756–769.
<https://doi.org/10.1177/0269881118780612>

Objetivos. 1. Identificar los mecanismos de cambio percibidos que condujeron a los participantes a dejar de fumar en el estudio piloto.

2. Identificar los temas clave en las experiencias de los participantes y sus resultados a largo plazo para entender mejor el proceso terapéutico.

Metodología. Los participantes fueron invitados a realizar una entrevista de seguimiento aproximadamente 30 meses después de las sesiones iniciales de psilocibina. Se llevaron a cabo entrevistas semiestructuradas con 12 de los 15 participantes, y los datos fueron analizados mediante análisis temático.

Resultados. Los participantes indicaron que durante las sesiones de psilocibina adquirieron una comprensión más profunda de su propia identidad y de las motivaciones detrás de su hábito de fumar. Además, experimentaron sensaciones de interconexión, asombro y curiosidad que perduraron más allá del periodo de efectos agudos de la droga. Se resaltó que las vivencias durante las sesiones con psilocibina superaron cualquier manifestación de síntomas de abstinencia a corto plazo. El apoyo previo a la sesión, la sólida relación con el equipo del estudio y el impulso que les brindaron al comenzar el tratamiento fueron cruciales para lograr la abstinencia. Además, los participantes reportaron una serie de cambios positivos continuos después de dejar de fumar, incluyendo una mayor apreciación estética, actitudes altruistas y comportamiento prosocial.

8. El siguiente, es un estudio de prueba de concepto realizado en el año 2015 sobre el tratamiento asistido con psilocibina para la dependencia del alcohol. Este estudio clínico fue realizado por el Departamento de Psiquiatría, Centro de Ciencias de la Salud de la Universidad de Nuevo Mexico, Estados Unidos. Los autores fueron Bogenschutz et al. (2015), y el investigador principal fue Michael P Bogenschutz.

De este estudio, deriva el artículo **8.1**, llevado a cabo por Nielson et al. (2018), que busca explicar los fenómenos clave de cambio a través del análisis del contenido cualitativo de las sesiones clínicas. Fue realizado por el Departamento de Psiquiatría de la Universidad de Nueva York, Estados Unidos y el investigador principal fue Elizabeth M Nielson.

Bogenschutz et al. (2015). Psilocybin-assisted treatment for alcohol dependence: a proof-of-concept study. *Journal of psychopharmacology*, 29(3), 289–299.
<https://doi.org/10.1177/0269881114565144>

Objetivo. Lograr cuantificar los efectos agudos de la psilocibina en un solo grupo de sujetos con dependencia al alcohol, y recopilar información sobre los resultados y la seguridad, la cual podría ser utilizada para futuras investigaciones.

Metodología. Prueba de concepto realizada en el año 2015.

Diez participantes fueron seleccionados para participar en el estudio, seis hombres y cuatro mujeres, con edades comprendidas entre los 25 y 65 años.

Para la selección fue realizada una entrevista clínica estructurada (SCID) (First et al., 1997), en donde fueron diagnosticados con dependencia activa del alcohol según el manual diagnóstico DSM-IV.

La intervención Psicosocial tuvo una duración total de 12 semanas, durante las cuales se llevaron a cabo 14 sesiones: siete de terapia de mejora motivacional (MET), tres de preparación y dos informativas.

Además, se realizaron dos sesiones abiertas de administración de psilocibina, la primera después de 4 semanas de tratamiento psicosocial y la segunda después de las 8 semanas. La recolección de datos de resultados tuvo una duración de 36 semanas.

El equipo estaba formado por dos terapeutas, ambos presentes en la preparación, informe y sesiones de psilocibina, uno estaba encargado de las sesiones MET, enfocadas en el cambio de conducta de consumo de alcohol y el otro estaba encargado de la preparación, integración, apoyo e informe en las sesiones de psilocibina.

En cuanto al Set and setting, los participantes se acostaban en un sofá, en una sala especialmente acondicionada para proporcionar un ambiente similar a un salón, utilizaban antifaces y auriculares con un programa de música estandarizado.

Resultados. Se observó una mejora significativa en los hábitos de consumo de alcohol de los participantes después de la primera administración de psilocibina y las 4 semanas de tratamiento psicosocial y evaluación. También se registró una mejora en los valores de las medidas psicológicas relevantes a para el consumo de alcohol. Se encontraron fuertes indicios de correlación entre la intensidad de los efectos agudos de la psilocibina, la calidad de la experiencia mística y los resultados clínicos.

A pesar de las limitaciones del estudio, que incluyen el pequeño número de participantes, la falta de cegamiento y de grupo control, entre otras, se concluye que este estudio abre las puertas para investigaciones futuras. Tales investigaciones podrían incluir ensayos aleatorios que permitan confirmar la hipótesis de que el tratamiento con psilocibina puede resultar en beneficios a largo plazo en los hábitos de consumo de alcohol.

8.1. Nielson et al. (2018). The Psychedelic Debriefing in Alcohol Dependence Treatment: Illustrating Key Change Phenomena through Qualitative Content Analysis of Clinical Sessions. *Frontiers in pharmacology*, 9, 132. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00132>

Objetivo. Obtención de datos para hacer un análisis de contenido.

Metodología. Este artículo presenta un análisis de contenido cualitativo de las 17 sesiones informativas realizadas en el estudio piloto de Bogenschutz et al. (2015), que tuvieron lugar el día después de las correspondientes sesiones de medicación con psilocibina.

El “Debriefing” es una sesión que se lleva a cabo unas pocas horas después o al otro día de la experiencia con el psicodélico. Durante esta sesión, los participantes comparten un relato completo de su experiencia, con el mayor detalle posible, reflexionando sobre su significado y describiendo los efectos positivos o negativos persistentes que hayan percibido.

Se utilizaron escalas como el Cuestionario de Experiencia Mística MEQ, la escala de calificación de Estados Alterados de Conciencia (ASC) y se investigó la subescala de estado de felicidad.

La medida principal de los efectos subjetivos de la psilocibina fue la subescala de intensidad de la Escala de Calificación de Alucinógenos (HRS).

Resultados. Después de codificar todas las transcripciones de las entrevistas, surgieron siete categorías que contenían contenido sustancial para la discusión. Estas categorías eran: experiencias misticomiméticas, disolución del ego, estigma, relación con el alcohol, motivación para el cambio, compromiso con el cambio y por último experiencias disfóricas y su resolución.

Los participantes articularon una serie de fenómenos clave relacionados con el cambio en los resultados del consumo de alcohol y los efectos subjetivos agudos de la psilocibina.

9. El siguiente, es un ensayo controlado aleatorizado doble ciego que evalúa el porcentaje de días de consumo excesivo de alcohol después de la terapia asistida con psilocibina en pacientes adultos con trastorno por el uso de alcohol. Este estudio clínico fue realizado por el Departamento de Psiquiatría, Centro Langone de medicina Psicodélica de la Universidad de Nueva York, Facultad de Medicina Grossman de la Universidad de Nueva York, Estados Unidos. Los autores fueron Bogenschutz et al. (2022), y el investigador principal fue Michael P Bogenschutz.

De este estudio, deriva el artículo, **9.1**, llevado a cabo por también por Bogenschutz et al. (2018), que hace una descripción de los procesos psicológicos que fueron observados en 3 de los participantes del ensayo controlado aleatorizado doble ciego que se estaba llevando a cabo en ese momento. Fue realizado por el Departamento de

Psiquiatría de la Universidad de Nueva York, Estados Unidos y el investigador principal fue Michael P. Bogenschutz.

Bogenschutz et al. (2022). Percentage of Heavy Drinking Days Following Psilocybin-Assisted Psychotherapy vs Placebo in the Treatment of Adult Patients With Alcohol Use Disorder: *A Randomized Clinical Trial*. *JAMA psychiatry*, **79(10)**, 953–962. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2022.2096>

Objetivo. Evaluar si dos administraciones de altas dosis de psilocibina mejoran el porcentaje de días de consumo excesivo de alcohol en pacientes con trastorno por consumo de alcohol (TUA) sometidos a psicoterapia, en comparación con los resultados observados con medicación placebo activa y psicoterapia.

Metodología. Ensayo controlado aleatorizado doble ciego publicado en el año 2022.

Fueron seleccionados 95 participantes adultos, tanto hombres como mujeres, con edades comprendidas entre los 25 y 65 años, todos diagnosticados con dependencia del alcohol. El diagnóstico se llevó a cabo mediante una entrevista clínica estructurada basada en el DSM-IV (First MB et al., 1997). El estudio incluyó un diseño doble ciego de grupos paralelos, en el cual a 46 de los participantes se les administró difenhidramina y a los 49 restantes psilocibina. El propósito de la aleatorización fue permitir la comparación de los efectos producidos por la psilocibina versus la difenhidramina, utilizada como placebo activo.

El periodo de observación doble ciego se extendió desde la semana 5 hasta la semana 36. Los participantes fueron asignados aleatoriamente para recibir psilocibina o difenhidramina durante dos sesiones de medicación en las semanas 4 y 8. Los resultados fueron evaluados a lo largo de un período de observación doble ciego de 32 semanas después de la administración de psilocibina o difenhidramina.

Después de este periodo, en la semana 38, se ofreció una sesión abierta de psilocibina acompañada de cuatro sesiones adicionales de psicoterapia y evaluación durante 18 semanas más a todos los participantes que aún cumplían con los criterios de seguridad y habían completado el periodo de observación doble ciego.

La intervención psicosocial consistió en un total de 12 sesiones, distribuidas de la siguiente manera: cuatro sesiones antes de la primera sesión de medicación, cuatro entre la primera y la segunda sesión, y cuatro más en el mes siguiente a la segunda sesión de medicación. El equipo encargado estaba compuesto por dos terapeutas de ambos sexos, uno de los cuales era un psiquiatra licenciado.

El tratamiento psicosocial estaba compuesto por sesiones de Terapia Motivacional (MET) para el alcoholismo, seguidas por terapia Cognitivo Conductual (TCC) que incluía

estrategias específicas para el cambio. Esta combinación resultó en lo que se denomina Terapia META (Mejora Motivacional y Toma de Acción). Además, se proporcionó a los participantes material diseñado para ayudarles a controlar y aprovechar los efectos psicoactivos de la medicación del estudio.

En cuanto al “set and setting”, se alentaba a los participantes a recostarse en un sofá y a utilizar antifaces y auriculares con un programa de música estandarizado.

Resultados. Los resultados de este ensayo demostraron una mejora significativa en los días de consumo excesivo de alcohol en los participantes que recibieron psilocibina y psicoterapia durante las 32 semanas de observación del período de doble ciego, en comparación con aquellos que recibieron placebo activo y psicoterapia.

El porcentaje de días de consumo excesivo de alcohol durante el período de doble ciego de 32 semanas fue del 9,7% para el grupo que recibió psilocibina y del 23,6% para el grupo que recibió difenhidramina.

9.1. Bogenschutz et al. (2018). Clinical Interpretations of Patient Experience in a Trial of Psilocybin-Assisted Psychotherapy for Alcohol Use Disorder. *Frontiers in pharmacology*, 9, 100. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00100>

Objetivo. Hacer una descripción de los procesos psicológicos que fueron observados en 3 participantes del ensayo controlado aleatorizado doble ciego que se estaba llevando a cabo en ese momento, el cual evaluaba la eficacia del tratamiento asistido con psilocibina para pacientes diagnosticados con trastorno por consumo de alcohol (TUA) (Bogenschutz et al., 2022). Estos resultados contribuirán al diseño, medidas e hipótesis de futuros ensayos.

Metodología. Estudio de casos con alcance descriptivo (Cualitativo), realizado en el año 2018. Se contó con la participación de tres sujetos: dos hombres, uno de alrededor de 20 años (Mark), y el otro en el entorno de los 40 años (Rob), y una mujer de alrededor de 50 años (Lisa).

Resultados. Se basan en información cualitativa recabada a partir de grabaciones de audio de las sesiones de terapia y observaciones realizadas por el equipo que participaba en el estudio. Se desconoce si a estos participantes se les administró psilocibina o difenhidramina en las dos primeras sesiones de medicación. Sin embargo, se sabe que, en la tercera sesión de dosificación opcional, el único fármaco administrado fue psilocibina, aunque no todos los participantes accedieron a esta sesión. En el caso de Rob, rechazó la segunda y tercera sesión de medicación, mientras que Mark y Liza participaron en las tres sesiones de medicación.

Todos los participantes completaron la terapia y las evaluaciones posteriores, que tuvieron una duración de 54 semanas. Aunque presentaban diferentes perfiles de consumo de alcohol, que iban desde borracheras poco frecuentes hasta consumo diario, todos lograron reducir este consumo según el objetivo establecido.

Se observó que las experiencias son muy variables; algunas presentan elementos de la experiencia mística y psicodelia clásica, mientras que otras se centran en sentimientos de amor, perdón y autocompasión, así como en la aceptación de comportamientos pasados y catarsis. Estas sesiones de dosificación evocan material con significado personal y contenido que es relevante para cada participante individual.

Todos los participantes, además de experimentar cambios en el consumo de alcohol, informaron cambios en la percepción de sí mismos y en la calidad de su conciencia diaria. Estos cambios incluyen sentimientos de mayor “amplitud” y capacidad para atender con calma el momento presente, aumento de la autoeficacia y disminución de la ansiedad. En conclusión, según estos informes, se podría inferir que los mediadores del cambio van desde lo psicológico hasta lo místico.

10. El siguiente estudio investiga si una intervención de video con temática natural puede mejorar la seguridad cardiovascular de la terapia asistida con psilocibina para el trastorno por consumo de alcohol. Instituto de Neurociencia del Pacífico en el Centro de Salud Providence Saint John, Santa Mónica, CA. Estados Unidos. Investigador principal: Keith G Heinzerling.

Heinzerling et al. (2023). Nature-themed video intervention may improve cardiovascular safety of psilocybin-assisted therapy for alcohol use disorder. *Frontiers in psychiatry*, 14, 1215972. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2023.1215972>

Objetivo. El objetivo principal fue determinar la viabilidad, seguridad y tolerabilidad de agregar Visual Healing a la terapia asistida con psilocibina para pacientes diagnosticados con trastorno por consumo de alcohol (TUA).

Objetivo secundario: Explorar si la curación visual (Visual Healing) produce mejores resultados en el tratamiento para el TUA que los procedimientos estándar.

Metodología. Ensayo piloto controlado aleatorizado de Visual Healing.

Visual Healing es una intervención de video con temática de la naturaleza.

Se reclutaron 20 participantes, todos mayores de 18 años y diagnosticados con TUA, al cumplir con los criterios del DSM-5 para el trastorno por consumo de alcohol de

moderado a grave, evaluados mediante la Entrevista Clínica estructurada para el DSM-5 (SCID).

El tratamiento tuvo una duración de 14 meses e incluyó dos sesiones de dosificación de 25mg de psilocibina, la primera en la semana 3 y la segunda en la semana 7.

En la primera sesión de psilocibina y a partir de una asignación aleatoria realizada en la semana 1, los participantes recibieron o el procedimiento de set and setting standard o el de Visual Healing. Aquellos asignados al set and setting estándar completaron una meditación durante la sesión preparatoria y luego utilizaron gafas y escucharon una lista de reproducción de música durante el resto de la sesión. Mientras tanto, los participantes asignados al procedimiento de Visual Healing vieron videos con temas vinculados a la naturaleza durante la sesión de preparación, la fase de ascenso y la de descenso.

En la segunda sesión de medicación, los pacientes tuvieron la opción de elegir el set and setting que desearan para llevar a cabo la sesión.

Resultados. Diecinueve de los 20 completaron el estudio de 14 semanas. No se reportaron eventos adversos relacionados con el vídeo y el aumento máximo en la presión arterial posterior a la psilocibina fue significativamente menor para los participantes asignados a Visual Healing en comparación con los procedimientos estándar. Se observó una disminución significativa en el consumo de alcohol en ambos grupos, y no hubo diferencias significativas en cuanto a los efectos psicodélicos, el estrés y la ansiedad durante las sesiones de psilocibina.

Los videos de Visual Healing fueron seguros y bien tolerados por los participantes, y su uso potencialmente podría reducir los riesgos cardiovasculares asociados con la terapia psicodélica.

IV. Discusión y conclusiones

El análisis de los mecanismos de acción de la psilocibina se realizó en dos niveles. A nivel preclínico, se llevaron a cabo estudios en modelos animales, específicamente en ratas. Estos estudios fueron llevados a cabo por Meinhardt et al. (2021); Grandjean et al. (2021); Benvenuti et al. (2023); Meinhardt et al. (2020); Alper et al. (2023); Alarcón Maza (2022). A nivel clínico, se realizaron estudios por Bogenschutz et al. (2015); Bogenschutz et al. (2022); Bogenschutz et al. (2018); Nielson et al. (2018); Heinzerling et al. (2023); Johnson et al. (2014); Johnson et al. (2017); García-Romeu et al. (2014) y Noorani et al. (2018).

A nivel preclínico, el estudio realizado por Meinhardt et al. (2021), reveló que la psilocibina provocó un incremento en la flexibilidad cognitiva de las ratas dependientes del alcohol. Se observó que esta dependencia tenía un correlato neuronal a nivel de los valores de la expresión y función del mGluR2 disminuidos, lo cual ocasionaba un deterioro en la flexibilidad cognitiva. El deterioro mencionado anteriormente, se traducía en una búsqueda excesiva de alcohol y recaídas en las ratas. Sin embargo, la administración de psilocibina permitió restaurar estos valores e incrementar la flexibilidad cognitiva. Estos hallazgos sugieren que la psilocibina podría ser efectiva en reducir el ansia y el deseo de consumo que conducen a la recaída en el consumo después de la abstinencia.

En contraste con el estudio anterior, en el trabajo de Benvenuti et al. (2023), no se pudo demostrar que la administración de psilocibina produjera una disminución en el consumo de alcohol ni evitara las recaídas luego de un periodo de abstinencia forzada. Sin embargo, se encontró que la psilocibina atenuó notablemente la reanudación de la búsqueda de alcohol en un paradigma de recuperación y consolidación de la memoria. Por lo tanto, este hallazgo sugiere que la psilocibina podría ser eficaz si es utilizada para bloquear el proceso de consolidación de los recuerdos relacionados con el alcohol y su consumo.

El estudio anterior coincide con la investigación de Meinhardt et al. (2020), donde tampoco se encontró que la psilocibina previniera los comportamientos de recaída luego de un periodo de abstinencia. A pesar de esto, el único de los tres experimentos que mostró un efecto antirecaída de corta duración fue aquel que utilizaba un esquema de dosificación repetida, es decir, cinco dosis administradas en tres días. Sin embargo, debido a la corta duración de este efecto anticaída, no resultaría plausible para su uso en humanos.

En el estudio de Alper et al. (2023), realizado en ratones C57BL/6J machos y hembras, se observó que la psilocibina reducía tanto el consumo como la preferencia por alcohol, pero únicamente en los ratones machos. No se observó ningún efecto en las hembras. Además, se encontró que esta reducción persistía más allá de la eliminación metabólica de la psilocibina. Un hallazgo interesante fue que el efecto de la dosis administrada en del primer día impulsó la significancia estadística para los días 1 a 3 del experimento.

En el estudio de Alarcón Maza (2022), se demostró que el extracto orgánico del hongo del género *Psilocybe* posee propiedades ansiolíticas que pueden ser útiles en el tratamiento de los períodos de abstinencia de alcohol en ratas.

A nivel clínico, esta revisión incluyó nueve estudios, cuatro de los cuales estaban vinculados al consumo de tabaco (1 cuantitativo y 3 cualitativos) y cinco vinculados al consumo de alcohol (3 cuantitativos y 2 cualitativos).

En cuanto a los efectos a nivel cuantitativo, existe una concordancia entre los estudios realizados para tratar la adicción al alcohol y al tabaco, ya que en todos ellos se encontraron disminuciones sólidas y sostenidas en el consumo y/o el logro de la abstinencia prolongada mediante la administración de psilocibina junto con un tratamiento psicosocial.

Estos tratamientos tenían una duración de 12 semanas en los estudios sobre consumo de alcohol y 15 semanas en el tratamiento sobre el consumo de tabaco. Durante este tiempo, se llevaron a cabo 14 sesiones terapéuticas en la prueba de concepto de Bogenschutz et al. (2015), 12 sesiones en el Ensayo controlado aleatorizado doble ciego de Bogenschutz et al. (2022), y 19 sesiones en el estudio piloto abierto de Johnson et al. (2014).

Las sesiones estaban compuestas por MET y Terapia Cognitivo Conductual en los estudios vinculados al consumo de alcohol y solo terapia Cognitivo Conductual basada en el programa para dejar de fumar "Quit for life" en el estudio vinculado al consumo de tabaco. En todos ellos, se aplicaron 2 sesiones de administración de medicación. En el caso de psilocibina, las dosis en la primera sesión variaban desde 20mg/70kg hasta 30mg/70kg, y se aplicaba una segunda dosis en secuencia ascendente (opcional) hasta llegar hasta un máximo de 30mg/70kg en Johnson et al. (2014) y hasta 40mg/70kg en Bogenschutz et al. (2015) y (2022). Se administraron dosis ascendentes para la segunda sesión, ya que estudios anteriores, como los de Griffiths et al. (2011), han demostrado que estas dosis generaron experiencias con un gran significado personal y espiritual, a las cuales los participantes atribuyeron cambios positivos duraderos en actitudes, bienestar, estado de ánimo y comportamiento.

Todos estos estudios coinciden en que la intensidad de la experiencia mística y los efectos subjetivos agudos alcanzados durante las sesiones de psilocibina influyeron en el cambio de comportamiento relacionado con el consumo de alcohol y tabaco tras la administración de psilocibina en dosis medias o altas. Esta conclusión se respalda en investigaciones cualitativas posteriores que analizan en profundidad los mecanismos psicológicos inducidos por la psilocibina, como lo evidencian los estudios de estudios de Johnson et al. (2017), Garcia-Romeu et al. (2014), Noorani et al. (2018), Nielson et al. (2018) y Bogenschutz et al. (2018).

En los estudios de Garcia-Romeu et al. (2014) y Noorani et al. (2018), se observó una correlación significativa entre la cesación del consumo de tabaco y las mediciones de experiencias místicas durante las sesiones con psilocibina, así como con las evaluaciones retrospectivas sobre el significado personal y espiritual de dichas sesiones. Estos resultados sugieren que la experiencia mística podría desempeñar un papel mediador en el tratamiento de la adicción facilitado por psicodélicos.

En los estudios de Nielson et al. (2018) y Bogenschutz et al. (2018), también se encontró una correlación entre el cambio en el consumo de alcohol y los efectos subjetivos agudos de la psilocibina. Estos efectos incluían cambios en la percepción de sí mismos y en la calidad de su conciencia básica diaria, tales como sentimientos de mayor amplitud, autoeficacia, disminución de la ansiedad y calma para atender el momento presente. Según estos estudios, se sugiere que los mediadores de cambio abarcan desde aspectos psicológicos hasta experiencias más místicas.

Y, para terminar, en el estudio de Heinzerling et al. (2023), se encontró que la utilización de un video con contenido sobre la naturaleza, denominado Visual Healing, resultó en una mejor capacidad para mantener el aumento máximo en la presión arterial posterior a la administración de psilocibina en niveles significativamente más bajos en comparación con los procedimientos estándar, sin interferir con los efectos psicodélicos inducidos por la psilocibina.

Como conclusión, se observaron algunos resultados significativos en los estudios preclínicos, que incluyen mejoras en la flexibilidad cognitiva, la memoria, la reducción de la ansiedad y, en algunos casos, la reducción del consumo. Aunque estos resultados no pueden ser generalizables debido a las diferencias entre un estudio y otro, proporcionan una base prometedora para futuras investigaciones en el campo de la psicofarmacología de la psilocibina. Por otro lado, los estudios clínicos han demostrado de manera más contundente el potencial terapéutico de la psilocibina, especialmente cuando se combina con enfoques psicosociales. Los cambios observados en el comportamiento y la conducta de consumo de sustancias sugieren que los efectos agudos experimentados durante la administración de psilocibina, que incluyen experiencias de tipo místico y otras experiencias psicológicas consideradas como muy significativas para los participantes, desempeñan un papel crucial en estos resultados positivos.

Consideramos que tanto las variables de contexto “set and setting”, como las técnicas motivacionales y cognitivo-conductuales aplicadas junto a los efectos psicodélicos generados por la psilocibina, han sido factores diferenciales en el logro de mejores

resultados en la disminución del consumo y las recaídas de los participantes, en comparación con los estudios preclínicos aplicados en modelos animales.

V. Limitaciones

En cuanto a las limitaciones de esta revisión bibliográfica, cabe destacar que la fórmula de búsqueda no contempló todos los términos necesarios para abarcar la totalidad de los estudios vinculados a la temática. Por ejemplo, no se incluyó la palabra “hongos” ni el término SUD (substance use disorders), que también hace referencia a las adicciones.

Respecto a los estudios que formaron parte de esta revisión, se identificaron diversas limitaciones, entre las que se incluyen: la escasa cantidad de artículos empíricos vinculados a la temática, la falta de muestras más amplias, la ausencia de trabajos relevantes sobre intervenciones epidemiológicas o hospitalarias, la carencia de grupos control o de estudios doble ciego en algunos casos, y la falta de la verificación biológica de la abstinencia de consumo en algunos de los seguimientos posteriores al tratamiento. Además, la imposibilidad de poder separar los efectos de las expectativas relacionadas con el consumo de psilocibina de los efectos del tratamiento psicosocial y del efecto propio de la psilocibina.

Existe también la dificultad para mantener el cegamiento debido a que los fármacos de control utilizados en los estudios generan efectos muy diferentes a los efectos psicodélicos de la psilocibina, lo que podría influir en los resultados debido a las expectativas sesgadas. También, se destaca que no se puedan generalizar los resultados en cuanto al consumo de alcohol de los participantes ya que en todos los estudios y al momento del cribado, la media de consumo era más baja que la registrada en la mayoría de los estudios de medicación utilizados para el alcoholismo o la adicción, lo que dificulta determinar cómo funcionaría la psilocibina en grupos con grados más graves de adicción.

Una de las limitaciones de los estudios realizados en animales es el potencial sesgo en la información derivada de las investigaciones sobre el funcionamiento de la psilocibina a nivel biológico y neurobiológico, debido a los niveles de estrés a los que están sometidos los animales durante los experimentos. Además, en uno de los experimentos, se investigaron los efectos de la psilocibina en ratones ligeramente anestesiados.

VI. Consideraciones finales

Más allá de las limitaciones de los estudios realizados, los hallazgos revelan que los tratamientos biopsicosociales, combinados con los efectos de la psilocibina sobre la flexibilidad cognitiva y la red de modo por defecto, sumados a la experiencia mística y los efectos subjetivos experimentados durante las sesiones de administración, junto con una adecuada preparación del “set and setting”, brindando seguridad, motivación y apoyo a los participantes pueden ser valiosos recursos para la psicoterapia. Estos recursos tienen el potencial de inducir cambios persistentes en el comportamiento de los participantes, mediante la disolución de patrones rígidos de pensamiento y la adopción de estrategias alternativas para prevenir la recaída en el consumo de sustancias. Estos cambios conducen a nuevas formas de relacionarse con el entorno y consigo mismos, obteniendo mayores niveles de bienestar y de satisfacción con la vida.

Resta seguir investigando y profundizando en las propiedades de la psilocibina, algo que será posible a nivel fisiológico, neurológico y psicológico. No obstante, existe un misterio que será inalcanzable: el cómo llega la información indicada a cada uno de los participantes y les permite conectar con sucesos vinculados a su propia historia. Las experiencias místicas que transmiten el conocimiento y tienen el poder de transformar su mundo. El misterio y la cura que van de la mano, desde lo biológico y científico hasta lo espiritual incuantificable. Un camino por recorrer entre certezas, esperanzas y verdades.

VII. Referencias bibliográficas

- *Alarcón Maza, G. X. (2022). *Extracción de un ansiolítico a partir del hongo Psilocybe para el tratamiento de adicción alcohólica acondicionada en ratones Mus musculus* [Tesis de grado, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo]. <http://dspace.esPOCH.edu.ec/handle/123456789/17407>
- *Alper, K., Cange, J., Sah, R., Schreiber-Gregory, D., Sershen, H., & Vinod, K. Y. (2023). Psilocybin sex-dependently reduces alcohol consumption in C57BL/6J mice. *Frontiers in pharmacology*, 13, 1074633. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.1074633>
- Asociación Americana de Psiquiatría (2014). *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*, (5a ed). Médica Panamericana.
- Apud, I., & Romaní, O. (2016). La encrucijada de la adicción. Distintos modelos en el estudio de la drogodependencia. *Salud y drogas*, 16(2), 115-125. <https://doi.org/10.21134/haaj.v16i2.267>
- Apud, I., Carrera, I., Scuro, J., & Montero, F. (2021) ¿Es posible desarrollar investigaciones clínicas utilizando sustancias psicodélicas en Uruguay? *Revista de Psiquiatría del Uruguay*, 85(1), 63-76. <https://doi.org/10.46706/PSI/85.1.4>
- 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), 2214. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-59282-y>
- Beck, J. S. (1995). *Cognitive therapy: Basics and beyond*. New York: The Guilford Press.
- Belmer, A., Patkar, O. L., Pitman, K. M., & Bartlett, S. E. (2016). Serotonergic Neuroplasticity in Alcohol Addiction. *Brain plasticity*, 1(2), 177–206. <https://doi.org/10.3233/BPL-150022>
- *Benvenuti, F., Colombo, D., Soverchia, L., Cannella, N., Domi, E., & Ciccocioppo, R. (2023). Psilocybin prevents reinstatement of alcohol seeking by disrupting the reconsolidation of alcohol-related memories. *Psychopharmacology*, 240(7), 1521–1530. <https://doi.org/10.1007/s00213-023-06384-w>
- Berridge, K. C., & Robinson, T. E. (2016). Liking, wanting, and the incentive-sensitization theory of addiction. *American Psychologist*, 71(8), 670–679. <https://doi.org/10.1037/amp0000059>

- *Bogenschutz, M. P., Forcehimes, A. A., Pommy, J. A., Wilcox, C. E., Barbosa, P. C., & Strassman, R. J. (2015). Psilocybin-assisted treatment for alcohol dependence: a proof-of-concept study. *Journal of psychopharmacology*, 29(3), 289–299. <https://doi.org/10.1177/0269881114565144>
- *Bogenschutz, M. P., Podrebarac, S. K., Duane, J. H., Amegadzie, S. S., Malone, T. C., Owens, L. T., Ross, S., & Mennenga, S. E. (2018). Clinical Interpretations of Patient Experience in a Trial of Psilocybin-Assisted Psychotherapy for Alcohol Use Disorder. *Frontiers in pharmacology*, 9, 100. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00100>
- *Bogenschutz, M. P., Ross, S., Bhatt, S., Baron, T., Forcehimes, A. A., Laska, E., Mennenga, S. E., O'Donnell, K., Owens, L. T., Podrebarac, S., Rotrosen, J., Tonigan, J. S., & Worth, L. (2022). Percentage of Heavy Drinking Days Following Psilocybin-Assisted Psychotherapy vs Placebo in the Treatment of Adult Patients With Alcohol Use Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA psychiatry*, 79(10), 953–962. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2022.2096>
- Bogenschutz, M. P., & Pommy, J. M. (2012). Therapeutic mechanisms of classic hallucinogens in the treatment of addictions: from indirect evidence to testable hypotheses. *Drug testing and analysis*, 4(7-8), 543–555. <https://doi.org/10.1002/dta.1376>
- Bogenschutz, M. P., Forcehimes, A. A., Pommy, J. A., Wilcox, C. E., Barbosa, P. C., & Strassman, R. J. (2015). Psilocybin-assisted treatment for alcohol dependence: a proof-of-concept study. *Journal of psychopharmacology*, 29(3), 289–299. <https://doi.org/10.1177/0269881114565144>
- Bogenschutz, M. P., & Forcehimes, A. A. (2016). Development of a Psychotherapeutic Model for Psilocybin-Assisted Treatment of Alcoholism. *Journal of Humanistic Psychology*, 57(4), 389-414. <https://doi.org/10.1177/0022167816673493>
- Carhart-Harris, R. L., & Friston, K. J. (2010). The default-mode, ego-functions and free-energy: a neurobiological account of Freudian ideas. *Brain: a journal of neurology*, 133 (Pt 4), 1265–1283. <https://doi.org/10.1093/brain/awq010>
- 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., Leech, R., Hellyer, P. J., Shanahan, M., Feilding, A., Tagliazucchi, E., Chialvo, D. R., & Nutt, D. (2014). The entropic brain: a theory of conscious states informed by neuroimaging research with psychedelic drugs. *Frontiers in human neuroscience*, 8, 20. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00020>
- Carlson, N.R. (2006). *Psicofarmacología*. In N.R. Carlson (de), *Fisiología de la conducta* (8a de., pp.107-141). Madrid: Pearson-Addison Wesley.
- De Veen, B. T., Schellekens, A. F., Verheij, M. M., & Homberg, J. R. (2017). Psilocybin for treating substance use disorders? *Expert reviews of neurotherapeutics*, 17(2), 203–212. <https://doi.org/10.1080/14737175.2016.1220834>
- First, M. B., Gibbon, M., Spitzer, R. L., & Williams, J. B. W. (1997). *Structured clinical interview for DSM-IV Axis I Disorders* (SCID-I). American Psychiatric Press, inc, Washington, D.C.
- Gashi, L., Sandberg, S., & Pedersen, W. (2021). Making "bad trips" good: How users of psychedelics narratively transform challenging trips into valuable experiences. *The International Journal on Drug Policy*, 87, 102997. <https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2020.102997>
- *Garcia-Romeu, A., Griffiths, R. R., & Johnson, M. W. (2014). Psilocybin-occasioned mystical experiences in the treatment of tobacco addiction. *Current drug abuse reviews*, 7(3), 157–164. <https://doi.org/10.2174/1874473708666150107121331>
- *Grandjean, J., Buehlmann, D., Buerge, M., Sigrist, H., Seifritz, E., Vollenweider, F. X., Pryce, C. R., & Rudin, M. (2021). Psilocybin exerts distinct effects on resting state networks associated with serotonin and dopamine in mice. *NeuroImage*, 225, 117456. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.117456>
- 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), 268–292. <https://doi.org/10.1007/s00213-006-0457-5>
- Griffiths, R. R., Johnson, M. W., Richards, W. A., Richards, B. D., McCann, U., & Jesse, R. (2011). Psilocybin occasioned mystical-type experiences: Immediate and persisting dose-related effects. *Psychopharmacology*, 218(4), 649-665. <https://doi.org/10.1007/s00213-011-2358-5>
- Halberstadt A. L. (2015). Recent advances in the neuropsychopharmacology of serotonergic hallucinogens. *Behavioural brain research*, 277, 99–120. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.07.016>

- Hartogsohn I. (2017). Constructing drug effects: A history of set and setting. *Drug Science, Policy and Law*, 3(0), 1-17. <https://doi.org/10.1177/2050324516683325>
- Hasler, F., Bourquin, D., Brenneisen, R., Bär, T., & Vollenweider, F. X. (1997). Determination of psilocin and 4-hydroxyindole-3-acetic acid in plasma by HPLC-ECD and pharmacokinetic profiles of oral and intravenous psilocybin in man. *Pharmaceutica acta Helvetica*, 72(3), 175–184. [https://doi.org/10.1016/s0031-6865\(97\)00014-9](https://doi.org/10.1016/s0031-6865(97)00014-9)
- *Heinzerling, K. G., Sergi, K., Linton, M., Rich, R., Youssef, B., Bentancourt, I., Bramen, J., Siddarth, P., Schwartzberg, L., & Kelly, D. F. (2023). Nature-themed video intervention may improve cardiovascular safety of psilocybin-assisted therapy for alcohol use disorder. *Frontiers in psychiatry*, 14, 1215972. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2023.1215972>
- Johnson, M., Richards, W., & Griffiths, R. (2008). Human hallucinogen research: guidelines for safety. *Journal of psychopharmacology*, 22(6), 603–620. <https://doi.org/10.1177/0269881108093587>
- *Johnson, M. W., Garcia-Romeu, A., Cosimano, M. P., & Griffiths, R. R. (2014). Pilot study of the 5-HT_{2A}R agonist psilocybin in the treatment of tobacco addiction. *Journal of psychopharmacology*, 28(11), 983–992. <https://doi.org/10.1177/0269881114548296>
- *Johnson, M. W., Garcia-Romeu, A., & Griffiths, R. R. (2017). Long-term follow-up of psilocybin-facilitated smoking cessation. *The American journal of drug and alcohol abuse*, 43(1), 55–60. <https://doi.org/10.3109/00952990.2016.1170135>
- Keegan, E. & Holas, P. (2010). Terapia Cognitivo-Comportamental. Teoría y Práctica. Publicado originalmente como Cognitive-Behavior Therapy. Theory and Practice. En Carlstedt, R. (2010). *Handbook of Integrative Clinical Psychology, Psychiatry and Behavioral Medicine. Perspectives, Practices and Research*. Traducción: Dalla Valle, A. Revisión técnica: Keegan, E. New York: Springer.
- Kandel, E; Schwartz, J., & Jessell, T. (2001). *Principios de Neurociencia*. Cuarta edición. Editorial McGraw Hill Interamericana. Madrid. España.
- 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>

- Lebedev, A. V., Lövdén, M., Rosenthal, G., Feilding, A., Nutt, D. J., & Carhart-Harris, R. L. (2015). Finding the self by losing the self: Neural correlates of ego-dissolution under psilocybin. *Human Brain Mapping*, 36(8), 3137–3153. <https://doi.org/10.1002/hbm.22833>
- Lovinger, D. M., & Abrahao, K. P. (2018). Synaptic plasticity mechanisms common to learning and alcohol use disorder. *Learning & memory*, 25(9), 425–434. <https://doi.org/10.1101/lm.046722.117>
- McCulloch, D. E., Grzywacz, M. Z., Madsen, M. K., Jensen, P. S., Ozenne, B., Armand, S., Knudsen, G. M., Fisher, P. M., & Stenbæk, D. S. (2022). Psilocybin-Induced Mystical-Type Experiences are Related to Persisting Positive Effects: A Quantitative and Qualitative Report. *Frontiers in pharmacology*, 13, 841648. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.841648>
- McCulloch, D. E., Madsen, M. K., Stenbæk, D. S., Kristiansen, S., Ozenne, B., Jensen, P. S., Knudsen, G. M., & Fisher, P. M. (2022). Lasting effects of a single psilocybin dose on resting-state functional connectivity in healthy individuals. *Journal of psychopharmacology*, 36(1), 74–84. <https://doi.org/10.1177/02698811211026454>
- *Meinhardt, M. W., Güngör, C., Skorodumov, I., Mertens, L. J., & Spanagel, R. (2020). Psilocybin and LSD have no long-lasting effects in an animal model of alcohol relapse. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 45(8), 1316–1322. <https://doi.org/10.1038/s41386-020-0694-z>
- *Meinhardt, M. W., Pfarr, S., Fouquet, G., Rohleder, C., Meinhardt, M. L., Barroso-Flores, J., Hoffmann, R., Jeanblanc, J., Paul, E., Wagner, K., Hansson, A. C., Köhr, G., Meier, N., von Bohlen Und Halbach, O., Bell, R. L., Endepols, H., Neumaier, B., Schönig, K., Bartsch, D., Naassila, M., ... Sommer, W. H. (2021). Psilocybin targets a common molecular mechanism for cognitive impairment and increased craving in alcoholism. *Science advances*, 7(47), eabh2399. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abh2399>
- Miller, W.R., Zweben, A., DiClemente, C.C. & Rychtarik, R.G. (1994). *Motivational enhancement therapy manual: A clinical research guide for therapists treating individuals with alcohol abuse and dependence*. Project MATCH Monograph Series, Vol. 2. DHHS Publication No. 94-3723. Rockville MD: NIAAA.

- Monasor, R., Jiménez, M., & Palomo, T. (2003). Intervenciones psicosociales en alcoholismo. *Trastornos adictivos*, 5(1), 22-26. [https://doi.org/10.1016/S1575-0973\(03\)70102-0](https://doi.org/10.1016/S1575-0973(03)70102-0)
- Nichols D. E. (2016). Psychedelics. *Pharmacological reviews*, 68(2), 264–355. <https://doi.org/10.1124/pr.115.011478>
- *Nielson, E. M., May, D. G., Forcehimes, A. A., & Bogenschutz, M. P. (2018). The Psychedelic Debriefing in Alcohol Dependence Treatment: Illustrating Key Change Phenomena through Qualitative Content Analysis of Clinical Sessions. *Frontiers in pharmacology*, 9, 132. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00132>
- *Noorani, T., Garcia-Romeu, A., Swift, T. C., Griffiths, R. R., & Johnson, M. W. (2018). Psychedelic therapy for smoking cessation: Qualitative analysis of participant accounts. *Journal of psychopharmacology*, 32(7), 756–769. <https://doi.org/10.1177/0269881118780612>
- Organización Mundial de la Salud. (2022). CIE-11 para estadísticas de mortalidad y morbilidad: Trastornos debidos al uso de sustancias o a comportamientos adictivos (Versión: 01/2023). <https://icd.who.int/browse11/l-m/es#/http://id.who.int/icd/entity/1602669465>
- Pahnke, W. N., Kurland, A. A., Unger, S., Savage, C., & Grof, S. (1970). The experimental use of psychedelic (LSD) psychotherapy. *JAMA: Journal of the American Medical Association*, 212(11), 1856–1863. <https://doi.org/10.1001/jama.212.11.1856>
- Pere Martínez Oró, D., Apud, I., Scuro, J., & Romaní, O. (2020). La funcionalidad política de la “ciencia” prohibicionista: El caso del cannabis y los psicodélicos. *Salud Colectiva*, 16(). <https://doi.org/10.18294/sc.2020.2493>
- Principe, A. (2022). Neuropharmacological analysis of the anti-addictive and therapeutic effects of psilocybin. *Surg: Studies by Undergraduate Researchers at Guelph*, 14(1), e6870. <https://doi.org/10.21083/surg.v14i1.6870>
- Rieser, N. M., Herdener, M., & Preller, K. H. (2022). Psychedelic-Assisted Therapy for Substance Use Disorders and Potential Mechanisms of Action. *Current topics in behavioral neurosciences*, 56, 187–211. https://doi.org/10.1007/7854_2021_284
- Schultes, R. E. & Hofmann A. (1979). *Plantas de los dioses: Orígenes del uso alucinógeno*, Ediciones Alfred van der Marck.
- Timmermann S, Christopher. (2014). Neurociencias y aplicaciones psicoterapéuticas en el renacimiento de la investigación con psicodélicos. *Revista chilena de neuro-*

psiquiatría, 52(2), 93-102. <https://dx.doi.org/10.4067/S0717-92272014000200005>

- Trujillo Segrera, M. A. (2019). La adicción y sus diferentes conceptos. *Centro Sur*, 3(2), 14–26. <https://doi.org/10.37955/cs.v3i2.18>
- Tylš, F., Páleníček, T., & Horáček, J. (2014). Psilocybin--summary of knowledge and new perspectives. *European neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 24(3), 342–356. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2013.12.006>
- Volkow, N. D., & Li, T. K. (2004). Drug addiction: the neurobiology of behaviour gone awry. *Nature reviews. Neuroscience*, 5(12), 963–970. <https://doi.org/10.1038/nrn1539>
- Volkow, N. D., Koob, G. F., & McLellan, A. T. (2016). Neurobiologic Advances from the Brain Disease Model of Addiction. *The New England journal of medicine*, 374(4), 363–371. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1511480>
- Volkow, N. D., Michaelides, M., & Baler, R. (2019). The Neuroscience of Drug Reward and Addiction. *Physiological reviews*, 99(4), 2115–2140. <https://doi.org/10.1152/physrev.00014.2018>
- Wolpe, J. & Lazarus, A. (1966). *Behavior therapy techniques: A guide to the treatment of neurosis*. Nueva York: Pergamon Press.
- Zhang, R., & Volkow, N. D. (2019). Brain default-mode network dysfunction in addiction. *NeuroImage*, 200, 313–331. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.06.036>
- Zinberg, N. E. (1984). *Drug, Set, and Setting The Basis for Controlled_Intoxicant Use*. Yale University Press.