

Explorando las terapias psicodélicas: una revisión sistemática de la eficacia de la psilocibina en el tratamiento de la depresión

Exploring psychedelic therapies: A systematic review of the effectiveness of psilocybin in the treatment of depression

Lucía Villalba Díez
Psicóloga (España)

(villalbadiezl@gmail.com) (<https://orcid.org/0009-0009-4747-8064>)

Información del manuscrito:

Recibido/Received: 12/08/24

Revisado/Reviewed: 09/09/24

Aceptado/Accepted: 02/10/24

RESUMEN

Palabras clave:

Psilocibina, depresión, tratamiento psicodélico, eficacia, terapia asistida

Introducción: El objetivo principal es comprobar si la administración de psilocibina es efectiva para el tratamiento de la depresión. Además, se pretende comprobar si la psilocibina es más eficaz en comparación con el escitalopram así como comprobar la existencia de efectos adversos debido al tratamiento. Actualmente, la salud mental afronta desafíos globales; muestra de ello es el aumento de un 25% en trastornos depresivos durante el primer año de la pandemia, afectando a mil millones de personas. El trastorno depresivo mayor ha aumentado un 50% en los últimos treinta años. A pesar de los tratamientos convencionales, la atención se dirige hacia enfoques innovadores como la terapia asistida por psicodélicos, especialmente la psilocibina, suscitando un interés a nivel global. **Método:** Se empleó Pubmed y Sciencedirect como fuentes de datos científicas para llevar a cabo la revisión, siguiendo el método PICO. El proceso constó de cinco fases, durante las cuales se aplicaron criterios de inclusión y exclusión, donde se seleccionaron un total de veinticinco artículos. **Resultados:** La psilocibina como terapia asistida es efectiva en el tratamiento de la depresión; reduciendo la sintomatología, cambios en la perspectiva y cognición además de una mejoría en la salud mental. **Discusión:** Se requieren más investigaciones para determinar la eficacia a largo plazo así como para establecer pautas de tratamiento. Se destaca la psilocibina por su rapidez de acción y perfil de seguridad, siendo eficaz para el tratamiento de la depresión. Asimismo, el antidepresivo escitalopram parece mostrar una eficacia comparable con la psilocibina.

ABSTRACT

Keywords:

Introduction: The main objective is to verify if the administration of psilocybin is effective for the treatment of depression. In addition, the aim

psilocybin, depression, psychedelic treatment, efficacy, assisted therapy

is to verify whether psilocybin is more effective compared to escitalopram as well as to verify the existence of adverse effects due to the treatment. Currently, mental health faces global challenges; Proof of this is the 25% increase in depressive disorders during the first year of the pandemic, affecting one billion people. Major depressive disorder has increased by 50% in the last thirty years. Despite conventional treatments, attention is turning to innovative approaches such as psychedelic-assisted therapy, especially psilocybin, sparking global interest. **Method:** Pubmed and Sciencedirect were used as scientific data sources to carry out the review, following the PICO method. The process consisted of five phases, during which inclusion and exclusion criteria were applied, where a total of twenty-five articles were selected. **Results:** Psilocybin as assisted therapy is effective in the treatment of depression; reducing symptoms, changes in perspective and cognition as well as an improvement in mental health. **Discussion:** More research is required to determine long-term effectiveness as well as to establish treatment guidelines. Psilocybin stands out for its speed of action and safety profile, being effective for the treatment of depression. Likewise, the antidepressant escitalopram appears to show comparable efficacy to psilocybin.

Introducción

En la actualidad, los desafíos de la salud mental continúan siendo uno de los principales problemas a nivel global y, pese a que los organismos internacionales se muestran con un mayor interés, las acciones parecen ser insuficientes e inadecuadas, sin dar una respuesta satisfactoria a las necesidades de la población, por lo que continúa siendo una problemática que afecta a países y comunidades por todo el mundo (World Health Organization, 2022).

Durante el primer año de la pandemia mundial, los casos de trastornos mentales más comunes en la sociedad como la depresión y la ansiedad aumentaron en un 25%, lo que refleja que aproximadamente mil millones de personas en la actualidad presentan un diagnóstico. Los datos muestran un aumento realmente significativo en relación con las cifras previas a la pandemia (World Health Organization, 2022).

Siguiendo en la misma línea, el trastorno depresivo mayor (TDM) es considerado uno de los problemas de salud mental más habituales; las cifras muestran un aumento del 50% en los últimos treinta años, lo que significa que más de doscientos millones de personas padecen dicho trastorno (Liu et al., 2020). Precisamente la Organización Mundial de la Salud, señala que la depresión es uno de los primeros motivos de discapacidad física y mental en términos globales y un factor significativo en la carga global de morbilidad (World Health Organization, 2021).

La depresión es considerada una enfermedad crónica que influye en los pensamientos, en el estado de ánimo e incluso en la salud física de la persona, resultando en la misma tristeza, dificultad para conciliar el sueño, ausencia de vitalidad e incluso incapacidad para experimentar placer en la vida (Cui, 2015).

El Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales (DSM) en su quinta edición, define la depresión como un trastorno del estado de ánimo que se caracteriza principalmente por una sensación constante de tristeza y pérdida de interés. El DSM-5 clasifica los trastornos depresivos en cinco: Trastorno de desregulación disruptiva del estado de ánimo, trastorno depresivo mayor, trastorno depresivo persistente (distimia), trastorno disfórico premenstrual y trastorno depresivo debido a otra condición médica (American Psychiatric Association [APA], 2013).

Todos los trastornos depresivos tienen como factor común la tristeza y el vacío sumado a cambios tanto somáticos como cognitivos que alteran la capacidad de funcionamiento del sujeto (Ormel et al., 2019).

A consecuencia del estigma del trastorno de enfermedad mental por parte de la sociedad, casi el 60% de las personas que padecen depresión no acuden en busca de un profesional, interponiéndose así en la vida de la persona (Chand & Arif, 2023).

El tratamiento para la depresión ha sido ampliamente estudiado en la literatura, fundamentalmente la investigación se ha enfocado en intervenciones terapéuticas, farmacológicas o la combinación de ambas (Greenberg et al., 2012) y la evidencia indica que, aunque la gran parte de los antidepresivos funcionan, la respuesta individual puede variar según el sujeto (Chand & Arif, 2023).

Para el tratamiento de la depresión se ha demostrado ser realmente efectivas la Terapia Cognitivo Conductual (TCC) y la Terapia Interpersonal (IPT). Mientras que los medicamentos más utilizados para el tratamiento de la depresión son: Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), los inhibidores de la recaptación de serotonina/norepinefrina (IRSN), los antidepresivos atípicos, los moduladores de la actividad serotonina-dopamina (SDAM), los antidepresivos tricíclicos (ATC) y los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO). Asimismo, para las personas que no responden a la terapia con medicamentos, se emplea la terapia electroconvulsiva (ECT), que ha mostrado ser un tratamiento muy eficaz (Chand & Arif, 2023).

Además, una de las mayores problemáticas en la administración de los antidepresivos convencionales es que se precisan un mínimo de cuatro semanas para poder demostrar una respuesta al tratamiento. Es por ello que, ensayos actuales, emplean dianas terapéuticas distintas como el sistema glutamatérgico; derivado de ello, se ha podido demostrar las ventajas de la esketamina como la rapidez en la respuesta de los pacientes

Del mismo modo, los ensayos contemplan la esketamina como una opción terapéutica para aquellos pacientes de mayor gravedad, con quienes no han obtenido una respuesta positiva después de la administración de dos antidepresivos y que precisan una tercera opción terapéutica

El Instituto Nacional sobre el Abuso de Droga de los Estados Unidos clasifica las drogas psicodélicas en dos categorías: Alucinógenos clásicos y drogas disociativas. Ambas pueden llegar a provocar en la persona alucinaciones (National Institute on Drug Abuse, 2019).

Por consiguiente, son sustancias que producen efectos fundamentalmente a través de una acción agonista (o agonista parcial) sobre los receptores cerebrales de serotonina 5-hidroxitriptamina (5-HT) (Nichols, 2016).

La Agencia Antidrogas de Estados Unidos (DEA) clasifica los psicodélicos como sustancias de la Lista I la dietilamida de ácido lisérgico (LSD), la ayahuasca, la psilocibina (4-fosforiloxi-N,N-dimetiltriptamina) y el MDMA (3,4-metilendioxi-metanfetamina), lo que indica la falta de información acerca de la seguridad o la aprobación médica, así como la posibilidad de que podría ser utilizada de manera inapropiada (Reiff et al., 2020).

Las primeras investigaciones clínicas con psicodélicos empleaban LSD para abordar el comportamiento presenciado en pacientes con diagnóstico de autismo infantil temprano así como en la esquizofrenia infantil (Simmons et al., 1972) (Simmons et al., 1966) (Hoch et al., 1952).

La prohibición por parte del Gobierno de Estados Unidos en 1970 de la investigación científica de los psicodélicos retrasó de manera significativa el progreso médico sobre el uso terapéutico de sustancias como la psilocibina (Lowe et al., 2021), aunque en los últimos años ha surgido un aumento de la investigación acerca de la posibilidad de un beneficio terapéutico en la administración de compuestos psicodélicos (Reiff et al., 2020).

Sin embargo, pese al cese de todas las investigaciones, en la década del 2000 se iniciaron diversos ensayos clínicos con psilocibina para el tratamiento del dolor, la ansiedad y la depresión en pacientes con un diagnóstico de cáncer en una etapa avanzada de la enfermedad (Lowe et al., 2021).

Tal fue el interés creado a nivel mundial que en el año 2019 la Universidad de John Hopkins fundó el Centro de Investigación Psicodélico y la Conciencia (Johns Hopkins Center for Psychedelic & Consciousness Research, 2019).

La psilocibina, o 4-fosforiloxi-N,N-dimetiltriptamina, es el principal alcaloide psicoactivo presente en ciertos tipos de hongos distribuidos por todo el mundo (Passie et al., 2002), en otras palabras, la psilocibina es el compuesto psicodélico aislado de los hongos alucinógenos, por lo que el organismo lo metaboliza en psilocina (antagonista parcial del receptor de serotonina) (Voineskos et al., 2020).

Estudios recientes comenzaron a valorar el potencial terapéutico de la psilocibina en diferentes afecciones psicológicas como la ansiedad al final de la vida, el trastorno obsesivo compulsivo, la dependencia del tabaquismo y la depresión (Carhart-Harris et al., 2016).

A pesar de los avances en la farmacoterapia y en la psicoterapia, existe una necesidad de opciones terapéuticas más efectivas, sobre manera para aquellos sujetos que no responden de manera adecuada a las intervenciones convencionales. Asimismo, desde hace unos años, se han desarrollado estudios piloto y ensayos clínicos que podrían sugerir que la psilocibina podría tener implicaciones significativas para el tratamiento de la depresión. Es por ese motivo que el objetivo del estudio que se presenta es comprobar si la administración de psilocibina es efectiva

para el tratamiento de la depresión. Además, se pretende comprobar si la psilocibina es más eficaz en comparación con el escitalopram así como comprobar la existencia de efectos adversos debido al tratamiento.

Método

Para la recogida de información se ha seguido el método PICO para reunir aquellos artículos que investigaron la eficacia de la psilocibina en la depresión.

Para la realización de la investigación, los motores de búsqueda utilizados en la presente revisión sistemática fueron Pubmed y Sciencedirect, empleando los términos en inglés “*psilocybin*”, “*depression*” con el operador booleano “AND”.

Asimismo, los criterios de inclusión para ambas bases de datos fueron: Estudios clínicos, ensayos clínicos, ensayos clínicos controlados, y ensayos controlados aleatorizados.

Por otro lado, para poder llevar a cabo un cribado de manera adecuada, se realizó una lectura de títulos y resúmenes de cada artículo, excluyendo así estudios que: No evaluaban la eficacia de la psilocibina en la depresión, se alejaban del objetivo principal y estudios de caso único. Además, también fueron eliminados los artículos duplicados.

En la primera fase se escogieron las palabras clave en inglés para la búsqueda de los artículos de la presente revisión sistemática (“*psilocybin*” y “*depression*”).

La segunda fase consiste en la aplicación de un criterio de búsqueda de la información recopilada mediante las palabras clave mencionadas con anterioridad en las dos bases de datos. Tras la búsqueda se obtuvieron 529 resultados en Pubmed y 1.887 en Sciencedirect; lo que hace un total de 2.416 artículos.

La tercera fase se enfoca en la aplicación de los criterios de inclusión, donde se obtuvieron 41 artículos en Pubmed y 518 en Sciencedirect, es decir, un total de 559 artículos.

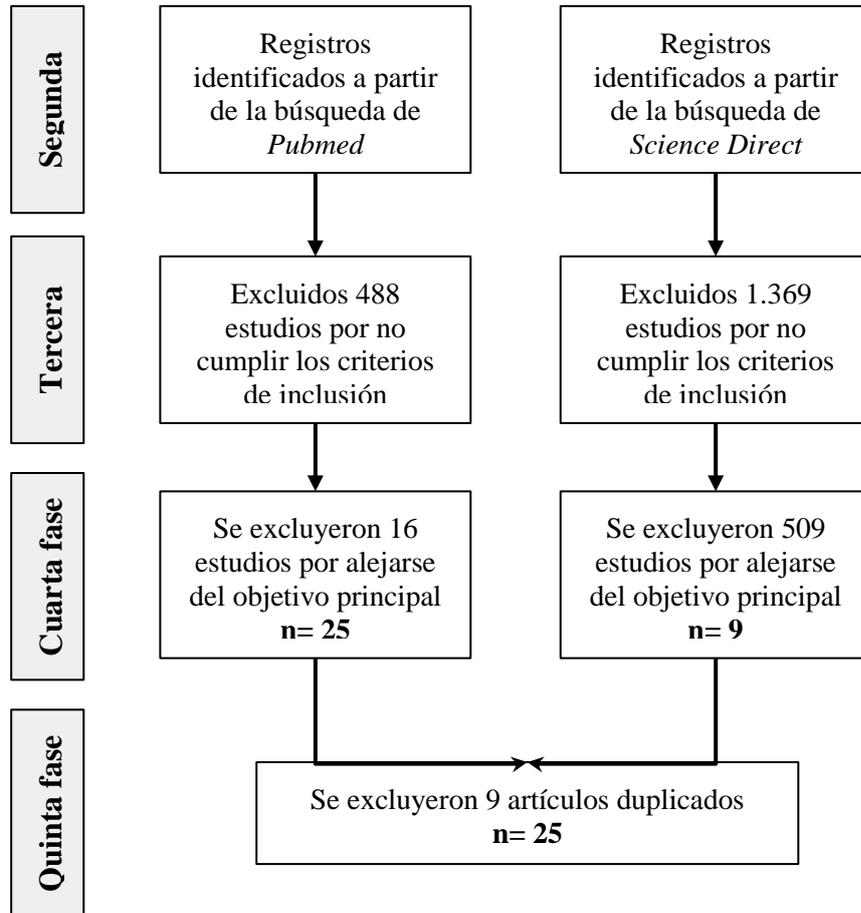
En la cuarta fase se realizó la exclusión de artículos a través de la lectura del *abstract*, los resultados y la discusión. Por ello, se descartaron artículos que se alejaban del objetivo principal de la presente revisión sistemática, así como estudios de caso. Tras aplicar los criterios anteriormente mencionados y realizar la lectura completa de todos los artículos fueron seleccionados 25 en Pubmed y 9 en ScienceDirect, sumando un total de 34 artículos.

En la quinta fase se eliminaron los artículos que aparecieran en ambas bases de datos. Fueron 9 artículos duplicados, por lo que se redujo la muestra a 25.

Por consiguiente, tras la búsqueda realizada el 21 de noviembre de 2023, fueron 25 los artículos seleccionados para la realización de la presente revisión sistemática. La figura 1 presenta de manera visual el esquema gráfico del proceso.

Figura 1

Proceso de búsqueda de selección de artículos.



Resultados

En relación a los resultados obtenidos en la presente revisión, se analizaron un total de 25 artículos científicos a través de los cuales se investigó acerca de la eficacia de la psilocibina como terapia asistida para el trastorno depresivo.

Estos 25 artículos seleccionados se pueden ver en la siguiente tabla, así como un resumen de los detalles y hallazgos principales de dichos estudios

Tabla 1

Principales resultados encontrados en cada artículo.

Autores	Muestra	Tipo de Ensayo y procedimiento	Instrumento	Trastorno	Resultados
Agin-Liebes et al., 2020	(n=15) 60% Mujeres (n=9) 40% Hombres (n=6) Edad media 53	Ensayo controlado aleatorio 1 dosis	BDI	Depresión leve (cáncer)	Psilocibina + Terapia mostró mejoras a largo plazo en pacientes con cáncer, abordando angustia psiquiátrica y existencial Ef. Beneficiosos: Sostenibilidad de mejoras psiquiátricas existenciales Ef. Secundarios: No se proporciona información
Anderson et al., 2020	(n=18) 100% Hombres (n=18) Edad media 59,2	Ensayo abierto de un solo grupo 1 dosis (0,3 - 0,36 mg) [oral] + Terapia grupal 7 semanas	CESD	Depresión moderada (VIH/cáncer)	Psilocibina en terapia de grupo fue segura y factible. Seguridad y viabilidad en la población de interés Ef. Secundarios: 0 reacciones adversas graves, 2 inesperadas y 7 esperadas, graves y autolimitadas.
Becker et al., 2022	(n=23) 48% Mujeres (n=11) 52% Hombres (n=12) Edad media 34	Ensayo cruzado, doble ciego, controlado con placebo Psilocibina después del tto con escitalopram o placebo 1 dosis (25 mg) [oral] + Apoyo psicológico 7 semanas	5D-ASC	Voluntarios sanos	Efectos agudos de psilocibina persistieron después del pre tto con escitalopram o placebo. Confirmación de efectos agudos de la psilocibina. Ef. Secundarios: No se proporciona información Comparación: Psilocibina vs Escitalopram
Carhart-Harris et al., 2016	(n=12) 50% Mujeres (n=6) 50% Hombres (n=6) Edad media 34	Ensayo de viabilidad abierto 2 dosis (10 - 25 mg) [oral] + Apoyo psicológico 7 semanas	QIDS	Depresión mayor unipolar de moderada a grave resistente al tto.	Psilocibina + Apoyo psicológico eficaz en la depresión resistente al tto. Mejoras significativas en síntomas depresivos. Ef. Secundarios: Reacciones adversas (ansiedad transitoria 100%), confusión transitoria (9 pacientes), náuseas leves y transitorias (4 pacientes) y dolor de cabeza transitorio (4 pacientes).

Carhart-Harris et al., 2017	(n=31) 26% Mujeres (n=8) 74% Hombres (n=23) Edad media 42,8	Ensayo clínico Exploración por RMF antes y después del tto con psilocibina y escitalopram 2 dosis (10 - 25 mg) [oral] + Apoyo psicológico 7 semanas	QIDS-SR-16	Depresión resistente al tratamiento	Psilocibina comparada favorablemente con escitalopram para el tto de la depresión. Efectividad similar a escitalopram, con una duración de tto + corta. Ef Secundarios: No se proporciona información. Comparación: Psilocibina vs Escitalopram
Carhart-Harris et al., 2018	(n=20) 30% Mujeres (n=6) 70% Hombres (n=14) Edad media 44	Ensayo clínico 2 dosis (10 - 25 mg) [oral] + Apoyo psicológico 7 semanas	QIDS-SR-16 BDI	Depresión resistente al tratamiento	Psilocibina + Apoyo psicológico eficaz en la depresión resistente al tto. Mejoras significativas en síntomas depresivos. Ef. Secundarios: No hubo efectos adversos graves
Carhart-Harris et al., 2021	(n=59) 33,9% Mujeres (n=20) 66,1% Hombres (n=39) Edad media 39,1	Ensayo doble ciego, aleatorizado y controlado fase II ● Psilocibina (n=30) ● Escitalopram (n=29) 2 dosis (25 - 1 mg) [oral] + Apoyo psicológico 9 semanas	BDI HAM-D MADRS QIDS-SR-16	Trastorno depresivo mayor	Psilocibina comparada favorablemente con escitalopram para el tto de la depresión. Efectividad similar a escitalopram, con una duración de tto + corta. Ef Secundarios: No se proporciona información. Comparación: Psilocibina vs Escitalopram
Carrillo et al., 2018	(n=35) 34% Mujeres (n=12) 66% Hombres (n=23) Edad media 40,5	Diseño de etiqueta abierta Psilocibina (Dosis 10mg; Dosis 25mg) ● GExperimental(n=17) ● GControl (n=18) 2 dosis (10 y 25 mg) [oral] + Apoyo psicológico	QIDS-16	Depresión resistente al tratamiento	Algoritmo de procesamiento de lenguaje natural predijo la respuesta positiva a la psilocibina en la depresión resistente al tratamiento. Ef. Beneficiosos: Uso innovador de algoritmo para prever respuestas positivas. Ef. Secundarios: No se proporciona información.
Davis et al., 2021	(n=24) 67% Mujeres (n=16) 33% Hombres (n=8) Edad media 39,8	Ensayo clínico aleatorizado Psilocibina: ● Grupo tto inmediato (n=13) ● Grupo control (n=11)	GRID-HAMD QIDS-SR	Trastorno depresivo mayor	Ensayo sobre los efectos de la terapia asistida con psilocibina en el TDM. Mejora significativa de los síntomas depresivos. Ef. Secundarios: No se proporciona información.

		2 dosis (20 - 30 mg) [oral] + Apoyo psicológico			
		8 semanas			
Goodwin et al., 2022	(n=233) 52% Mujeres (n=121) 48% Hombres (n=112) Edad media 39,8	Ensayo doble ciego fase II Psilocibina: ● G1 (n=79) ● G2 (n=75) ● G3 (n=79) 1 dosis (25 - 10 - 1 mg) [oral] + Apoyo psicológico	MADRS	Depresión resistente al tratamiento	Se redujeron las puntuaciones de depresión significativamente Ef. Secundarios: Eventos adversos en un 76,8% y eventos adversos graves en un 3,4%
		3 semanas			
Goodwin et al., 2023	(n=19) 68% Mujeres (n=13) 32% Hombres (n=6) Edad media 42,2	Estudio exploratorio de dosis fija en fase II Psilocibina en forma sintética (COMP360) + ISRS 1 dosis (25 - 10 - 1 mg) [oral] + Apoyo psicológico	HAM-D-17 MADRS	Trastorno depresivo mayor resistente al tratamiento	Impacto significativo en la gravedad de la depresión, ansiedad, función y calidad de vida. Ef. Secundarios: No se proporciona información.
		3 semanas			
Griffiths et al., 2016	(n=51) 49% Mujeres (n=25) 51% Hombres (n=26) Edad media 56,3	Ensayo cruzado aleatorizado doble ciego 1 dosis (1-3 mg/70kg) - (22-30 mg/70kg) [oral]	GRID-HAM-D-17 HAM-A	Pacientes con cáncer que enfrentan trastornos de ansiedad y depresión	Reducciones sustanciales y sostenidas en ansiedad y depresión. Ef. Secundarios: No se produjeron eventos adversos.
		5 semanas			
Gukasyan et al., 2022	(n=24) 67% Mujeres (n=16) 33% Hombres (n=8) Edad media 39,8	Ensayo aleatorizado y controlado ● Psilocibina (tto inmediato) (n=13) ● Psilocibina (tto diferido) (n=11) 2 dosis (20 mg/70 kg) (30 mg/70kg) + Apoyo psicológico	GRID-HAM-D-17	Trastorno depresivo mayor	Confirmación de la eficacia y seguridad a largo plazo. Ef. Secundarios: No hubo eventos adversos graves.

8 semanas					
Kraehenmann et al., 2014	(n=25) 36% Mujeres (n=9) 64% Hombres (n=16) Edad media 24,2	Diseño aleatorio, doble ciego controlado con placebo y cruzado ● Psilocibina ● Placebo 1 dosis (0,16 mg/kg)	PANAS STAI	Voluntarios sanos	Disminución de la reactividad de la amígdala correlacionada con mejoras en el estado de ánimo positivo. Ef. Beneficiosos: Correlación + entre la disminución de la reactividad de la amígdala y mejoras en el estado de ánimo. Ef. Secundarios: No se proporciona información.
Lewis et al., 2023	(n=12) 67% Mujeres (n=8) 33% Hombres (n=4) Edad media 48,2	Estudio piloto abierto Terapia de grupo asistida por psilocibina 1 sesión grupal (25 mg)	HAM-D	Depresión en pacientes con cáncer	Indicios de eficacia en la mejora de síntomas psicológicos en pacientes oncológicos. Ef. Secundarios: No se produjeron eventos adversos graves.
2 semanas					
Lyons y Carhart-Harris, 2018	(n=30) 33,3% Mujeres (n=10) 66,7% Hombres (n=20) Edad media 41,5	Ensayo controlado y abierto ● Grupo control (n=15) ● Grupo experimental (n=15) 2 dosis (10 - 25 mg) + Apoyo psicológico	BDI POFLE	Trastorno depresivo mayor	La psilocibina mejora la predicción realista de eventos futuros en la depresión resistente al tto. Ef. Beneficiosos: Mejoras en la precisión de la predicción de eventos futuros. Ef. Secundarios: No se proporciona información.
7 semanas					
Marschall et al., 2022	(n=96) 52% Mujeres (n=50) 48% Hombres (n=46) Edad media 35,2	Ensayo cruzado intrasujeto, doble ciego controlado con placebo Microdosis de psilocibina: ● S1 y S3 (n=52) ● S2 y S4 (n=44)	DASS-21 MAIA	Depresión, Ansiedad y Estrés	Microdosificación de psilocibina no afecta a los síntomas y al procesamiento emocional. Falta de efectos significativos en síntomas y procesamiento emocional. Ef. Secundarios: No se proporciona información.
Mertens et al., 2020	(n=19) 31,5% Mujeres (n=6) 68,5% Hombres	Estudio abierto Respuesta de la amígdala 1 día después del tto	QIDS-SR16 fMRI design	Depresión mayor resistente al tto	Cambios en la conectividad funcional cerebral después de la psilocibina en la depresión resistente al tto.

	(n=13) Edad media 44,7	abierto con psilocibina 1 dosis (25 mg)			Ef. Beneficiosos: Alteraciones en la conectividad cerebral relacionadas con el procesamiento emocional. Ef. Secundarios: No se proporciona información.
Murphy et al., 2022	33,9% Mujeres (n=20) 66,1% Hombres (n=39) Edad media 39,1	Ensayo clínico aleatorizado con doble ciego 2 dosis (25 mg) [oral] + Apoyo psicológico 6 semanas	BDI HAM-D MADRS QIDS-SR-16	Trastorno de depresión mayor	La alianza terapéutica y el rapport modulan las respuestas a la terapia asistida con psilocibina. Ef. Beneficiosos: Importancia de la calidad de la relación terapéutica en los resultados. Ef. Secundarios: No se proporciona información.
Roseman et al., 2018	(n=19) 31,5% Mujeres (n=6) 68,5% Hombres (n=13) Edad media 44,7	Ensayo clínico Psilocibina exploración con RMF 2 dosis (10 - 25 mg) [oral] + Apoyo psicológico 3 semanas	BDI QIDS	Depresión de moderada a grave resistente al tto	Aumento de las respuestas de la amígdala a caras emocionales después de psilocibina para la depresión resistente. Ef. Beneficiosos: Cambios en la respuesta de la amígdala en el procesamiento emocional. Ef. Secundarios: No se proporciona información.
Ross et al., 2016	(n=29) 62% Mujeres (n=18) 38% Hombres (n=11) Edad media 56,28	Ensayo aleatorio, ciego, controlado y cruzado ● Psilocibina (n=14) ● Niacina + Psicoterapia (n=15) 1 dosis (0,3 mg) [oral] + Apoyo psicológico 7 semanas	HADS BDI STAI	Depresión y ansiedad clínicamente significativa en pacientes con cáncer potencialmente mortal	Reducción rápida y sostenida de los síntomas después de la psilocibina en ansiedad y depresión relacionadas con el cáncer. Ef. Beneficiosos: Efectos terapéuticos rápidos y sostenidos. Ef. Secundarios: No hubo eventos adversos graves.
Stroud et al., 2017	(n=16) 31% Mujeres (n=5) 69% Hombres (n=11) Edad media 32	Ensayo controlado Reconocimiento emocional ● Psilocibina ● Control 2 dosis (10 mg - 25 mg) [oral] + Apoyo psicológico	QIDS-16	Depresión resistente al tratamiento	La psilocibina mejora el reconocimiento facial emocional en la depresión resistente al tto. Ef. Secundarios: No se proporciona información.

6 semanas					
von Rotz et al., 2023	(n=52) 63,5% Mujeres (n=33) 36,5% Hombres (n=19) Edad media 36,7	Ensayo aleatorio, doble ciego controlado con placebo ● Psilocibina (n=26) ● Placebo (n=26) 1 dosis (0,215 mg/kg) [oral] + Apoyo psicológico	MADRS BDI	Trastorno depresivo mayor	Confirmación de la eficacia y seguridad de la psilocibina en comparación con placebo. Ef. Secundarios: No hubo eventos adversos graves.
2 semanas					
Wall et al., 2023	(n=19) 32% Mujeres (n=6) 68% Hombres (n=13) Edad media 41,3	Diseño abierto sin grupo control ni placebo Psilocibina ● Dosis baja (10mg) ● Dosis alta (25mg) + Música	QIDS-SR	Depresión resistente al tratamiento	Aumento de las respuestas cerebrales de baja frecuencia a la música después de la terapia con psilocibina para la depresión. Cambios en las respuestas cerebrales a la música después de la psilocibina. Ef. Secundarios: No se proporciona información.
Zeifman et al., 2023	(n=59) 34% Mujeres (n=20) 66% Hombres (n=39) Edad media 41,2	Ensayo controlado aleatorio doble ciego ● Psilocibina ● Escitalopram 2 dosis (25 mg) [oral] + Apoyo psicológico 6 semanas	MADRS QIDS-SR-16	Trastorno depresivo mayor	Exploración de la evitación experiencial como un posible mecanismo de cambio en la terapia con psilocibina. Enfoque en el papel de la evitación experiencial en los resultados terapéuticos. Ef. Secundarios: No se proporciona información. Comparación: Psilocibina vs Escitalopram

Nota. GRID-HAM-D-17: GRID-Hamilton Depression Rating Scale; HAM-A: Hamilton Anxiety Rating Scale; MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale; BDI; Beck Depression Inventory; STAI: Spielberger State-Trait Anxiety Inventory; QIDS-SR-16: Quick Inventory of Depressive Symptomatology-Self-Report; DASS-21: Depression Anxiety and Stress Scale; MAIA: Multidimensional Assessment of Interoceptive Awareness Questionnaire; QIDS-SR: Quick Inventory of Depressive Symptoms; PANAS: Positive and Negative Affect Schedule; STAI: State-Trait Anxiety Inventory; MEQ30: Mystical Experience Questionnaire; CEQ: Challenging Experience Questionnaire; POFLE: Prediction Of Future Life Events task; CESD: Center for Epidemiological Studies Depression Scale-Revised; 5D-ASC: 5 Dimensions of Altered States of Consciousness Scale; fMRI: Functional Magnetic Resonance Imaging.

Participantes

De los 25 artículos seleccionados se analizaron las características sociodemográficas.

Se obtuvo una muestra total de 1.095 participantes, de los cuales un 44,6% eran mujeres (n=488) y el 55,4% restante fueron hombres (n=607). A su vez, la edad media del conjunto total de estudios revisados fue de 41,7 años.

En términos generales, se puede observar una variabilidad en el porcentaje de género en los diferentes artículos. Sin embargo, en uno de los artículos (Anderson et al., 2020), la distribución de género está sesgada hacia un grupo específico, dado que el total de la muestra son hombres.

La edad media varía de manera significativa en los diferentes artículos, oscilando desde los 24 años hasta los 59,2 años por lo que, de manera global, parece haber una diversidad de edades en los estudios.

En cuanto al tamaño de la muestra, se observan diferencias significativas, desde 12 sujetos hasta 233. Por otro lado, en las investigaciones con un tamaño considerablemente grande se observa una distribución de género más igualada o incluso con una muestra mayor de mujeres.

Instrumentos

En la presente revisión sistemática se demuestra que para valorar la variable de Trastorno de Depresión Mayor (TDM) los instrumentos más utilizados han sido: El BDI, el QIDS, el HAM-D y el MADRS.

El *Beck Depression Inventory* (BDI) es un autoinforme que proporciona una medida objetiva para evaluar la severidad de la sintomatología depresiva en adultos y adolescentes con una edad mínima de trece años. El instrumento está formado por veintiún ítems, con formato tipo Likert, con cuatro alternativas cada una, donde el sujeto evaluado ha de marcar aquellas con las que se sienta más identificado teniendo en cuenta las dos últimas semanas. Los ítems indican sintomatología como la tristeza, el llanto la pérdida de placer, sentimientos de fracaso y de culpa y pensamientos o deseos de suicidio entre otros (Sanz et al., 2005).

El tiempo estimado para la aplicación del test ronda los diez minutos, mostrando una buena fiabilidad, con un α de Cronbach de .89 y el tiempo estimado para la aplicación del mismo ronda los 10 minutos. En cuanto al método de corrección, cada reactivo se evalúa de 0 a 3 puntos, sumando la puntuación de todos los ítems, la puntuación total oscila entre 0 y 63. En los casos en los que el sujeto pueda marcar dos alternativas en un mismo ítem se seleccionará la más grave (Sanz et al., 2005).

Son varias las investigaciones que apoyan la fiabilidad y validez del presente inventario en sujetos que padecen trastornos psicológicos o ambulatorios (Sanz et al., 2005). La cita original del autoinforme es (Beck et al., 1996), mientras que la versión validada al español es (Sanz y Vázquez, 2011).

El *Quick Inventory of Depressive Symptomatology* (QIDS-SR16) es una medida autoaplicada y heteroaplicada estructurada, que evalúa la gravedad de la depresión en adultos, incluyendo todos los síntomas de los criterios del DSM-IV para el Trastorno Depresivo Mayor (Gili et al., 2014).

El tiempo estimado para la aplicación del QIDS-SR ronda los siete minutos, incluyendo dieciséis ítems en los que la persona evaluada ha de seleccionar la afirmación que mejor describe cómo se ha sentido los últimos siete días (con una puntuación que oscila de 0 a 3 según gravedad) (Gili et al., 2014).

Asimismo, el cuestionario QIDS-SR16 muestra una buena fiabilidad y una alta consistencia interna (α .871) (CIBERSAM, s.f). En los artículos seleccionados para la presente revisión sistemática se pueden encontrar varias versiones del instrumento como son el QIDS, el QIDS-16 y el QIDS-SR.

Los ítems incluyen: Alteraciones del sueño, estado de ánimo triste, cambios en el apetito y en el peso, concentración y/o toma de decisiones, opinión de uno/a mismo/a, ideación

suicida, interés, nivel de energía e inquietud, donde la puntuación total del instrumento oscila entre 0 y 27. El QIDS-SR muestra una buena fiabilidad test-retest y un α de Cronbach de .871 (Gili et al., 2014). La cita original del QIDS-SR es (Rush et al., 2003), mientras que la versión al español es (Gili et al., 2014).

El *Hamilton Depression Rating Scale* (HAM-D) es una escala heteroaplicada y estructurada que evalúa la intensidad y gravedad de la sintomatología depresiva en adultos. El instrumento cuenta con diecisiete ítems con un tiempo de administración que oscila de los veinte a los treinta minutos (CIBERSAM, s.f).

El instrumento evalúa la intensidad o gravedad de la depresión, donde cada ítem se mide con una escala de tres (ausente, dudoso o trivial y presente) o cinco opciones (ausente, dudoso o trivial, leve, moderado y grave) según la intensidad de la sintomatología de la persona evaluada (CIBERSAM, s.f).

El contenido del cuestionario se centra principalmente en la presencia somática y comportamental de la depresión, identificando distintos índices: Índice de melancolía, de ansiedad y alteraciones de sueño. Cada ítem se evalúa de cero a dos puntos o de cero a cuatro dependiendo del ítem. La puntuación total de la escala se obtiene con la suma de las puntuaciones asignadas a cada ítem, ofreciendo un rango de puntuación de 0 a 52 puntos (CIBERSAM, s.f).

Finalmente, en cuanto a las propiedades psicométricas del instrumento, las dos versiones que posee, se obtiene una buena consistencia interna (α de Cronbach entre .76 y .92) así como muestra buenos índices psicométricos en cuanto a validez (CIBERSAM, s.f). La cita original del HAM-D es (Hamilton, 1960), mientras que la versión al español es (Ramos-Brieva y Cordero, 1986).

En la presente revisión, los artículos encontrados disponen de diferentes versiones del cuestionario HAM-D, como son el GRID-HAM, el HAM-D-17 y el HAM-A.

El *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale* (MADRS) es una escala heteroadministrada a través de la entrevista, diseñada para medir la intensidad de la sintomatología depresiva en sujetos adultos además de los efectos del tratamiento antidepresivos. El tiempo estimado para la aplicación del cuestionario es breve, dado que está formado por diez ítems relativos a los diez síntomas depresivos, donde cada ítem consta de siete niveles de intensidad y gravedad, puntuados de cero a seis (Lobo et al., 2002).

Cada ítem se evalúa mediante una subescala tipo Likert con siete grados de gravedad, siendo 0 ausencia de síntoma y 6 máximo nivel de gravedad. La puntuación total oscila entre 0 y 60. El cuestionario muestra buenas propiedades psicométricas, con un α de Cronbach de .88, así como presenta validez discriminante, convergente, fiabilidad test-retest y entre observadores y sensibilidad al cambio (Lobo et al., 2002). La cita original del MADRS es (Montgomery & Asberg, 1979), mientras que la versión al español es (Lobo et al., 2002).

El resto de los instrumentos que se han empleado a lo largo de los veinticinco artículos del presente estudio son los siguientes: La Escala de Depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos (CES-D), *Positive and Negative Affect Schedule* (PANAS), el Cuestionario de Ansiedad Estado-Rasgo (STAI), *Prediction Of Future Life Events* (POFLE), *Depression Anxiety Stress Scale* (DASS-21) y *Multidimensional Assessment of Interoceptive Awareness Questionnaire* (MAIA).

Procedimiento

La terapia asistida por psicodélicos es un modelo terapéutico relativamente novedoso, por lo que no cuenta con un procedimiento general establecido. No se encuentra información disponible en la literatura sobre cómo implementarla, ya sea en un formato individual o grupal, ni sobre la cantidad de sesiones o la duración de las mismas. Por lo tanto, en base a los artículos

revisados en la presente investigación, se examinarán los diversos procedimientos utilizados en los veinticinco ensayos clínicos.

Las dosis de psilocibina que se emplearon en los estudios variaron de manera significativa entre los ensayos clínicos revisados, indicando un rango que oscila entre los 0,16 mg/kg (Kraehenmann et al., 2015) hasta los 30 mg/70 kg (Griffiths et al., 2016).

Asimismo, las dosis comunes de psilocibina suelen ser de 25 mg y 10 mg, con algún ensayo que explora rangos más amplios como 20 mg y 30 mg (Davis et al., 2021) (Gukasyan et al., 2022).

Cabe destacar que son únicamente cuatro los estudios que administran las dosis de psilocibina teniendo en cuenta el peso corporal de los sujetos; dos de ellos teniendo de referencia 70 kg (Gukasyan et al., 2022) (Griffiths et al., 2016), mientras que los otros dos administraron una dosis de psilocibina de 0,215 mg/kg (von Rotz et al., 2022) y de 0,16 mg/kg (Kraehenmann et al., 2015).

Asimismo, el estudio de Lewis et al., 2023 destacó por aplicar una estrategia única al administrar dosis grupales de psilocibina, mientras que el resto de los artículos la terapia asistida por psilocibina se aplicaba en un formato individual.

La administración oral aparece como método predominante en los ensayos clínicos analizados. Asimismo, se pudo observar que, en términos generales, la frecuencia de dosificación era bastante uniforme, y aunque la dosis oral única fue común en la mayoría de los estudios, algunos optaron por administrar dosis múltiples a lo largo del tratamiento.

Por otro lado, la mayoría de los estudios incorporan el apoyo psicológico como componente integrado en las intervenciones y, que generalmente se llevan a cabo en un formato individual, el ensayo de Anderson et al., 2020 destacó por especificar que la terapia administrada en conjunto con la dosis de psilocibina era grupal.

La duración del tratamiento en la aplicación de la terapia asistida por psilocibina varió de manera significativa entre todos los estudios; oscilando desde las dos hasta las nueve semanas. Sin embargo, aunque la duración promedio se asienta alrededor de las seis semanas, se pudieron observar estudios como los de Goodwin et al., 2023 y Goodwin et al., 2022 en los que el tratamiento duró tres semanas. Igualmente, se destacaron los estudios de Lewis et al., 2023 y von Rotz et al., 2022 donde el tratamiento duró dos semanas.

En líneas generales, el análisis del procedimiento de la terapia asistida por psilocibina indica una diversidad en la implementación de las intervenciones para el tratamiento de la depresión. La variabilidad en la dosificación o el uso de diferentes dosis entre otros datos en los estudios destacan la dificultad del campo.

Resultados

Eficacia de la Psilocibina

Una vez revisada la totalidad de los veinticinco artículos, se puede observar que la psilocibina, como terapia asistida, es efectiva para el tratamiento de la depresión.

En términos generales, se ha podido contemplar una reducción de la sintomatología depresiva, así como un cambio en la perspectiva, la cognición y sobre la manera en la que los sujetos procesan sus emociones.

Los resultados indican consistentemente que la psilocibina, como terapia asistida, en combinación con apoyo psicológico tiene una eficacia para el tratamiento de la depresión, especialmente en situaciones de pacientes resistentes al tratamiento convencional.

En varios de los estudios como los de Carhart-Harris et al., 2016 y Goodwin et al., 2022 y 2023, se muestra que la psilocibina cuando es administrada con apoyo psicológico puede ser más efectiva en el tratamiento de la depresión resistente al tratamiento en dosis únicas. Además, Carhart-Harris et al., 2018, aporta evidencia de los beneficios a largo plazo; asimismo,

Davis et al., 2021 también demostró la efectividad de la terapia asistida con psilocibina para el tratamiento del trastorno depresivo mayor en un 71%.

Siguiendo la misma línea, la microdosificación de psilocibina no afecta de manera notable tanto en la sintomatología como en el procesamiento emocional, lo que plantea un perfil de seguridad bastante favorable (Marschall et al., 2022).

Por otro lado, el empleo de herramientas innovadoras como son los algoritmos de procesamiento de lenguaje natural, muestra predicciones realmente positivas ante la respuesta a la psilocibina, donde se ha comprobado que el algoritmo de aprendizaje automático logra predecir con una precisión superior al 85% qué pacientes con depresión resistente al tratamiento respondería de manera efectiva al tratamiento (Carrillo et al., 2018).

De igual manera, en estudios como el de Stroud et al., 2018, se observó que la psilocibina con apoyo psicológico mejora el reconocimiento de caras emocionales en pacientes con diagnóstico de depresión resistente al tratamiento.

Alguno de los artículos como los de Kraehenmann et al., 2014 y Mertens et al., 2020 han concluido, mediante exploraciones neurológicas, cómo la disminución de la reactividad de la amígdala y cambios en la conectividad cerebral se correlaciona de manera significativa en el estado de ánimo positivo.

Además, Lyons y Carhart-Harris, 2018 y Roseman et al., 2018 mostraron que la psilocibina expone cambios en la respuesta de la amígdala, así como una predicción mucho más realista de situaciones futuras en la depresión resistente al tratamiento.

Los ensayos acerca de la utilización de la psilocibina para el tratamiento de la depresión presentan resultados realmente prometedores en términos de porcentajes de respuesta y eficacia. En términos estadísticos, a lo largo de los ensayos se pueden observar tasas significativas de mejoría en la sintomatología depresiva, superando el 50% de eficacia.

Ensayos como los de Ross et al., 2016 y Gukasyan et al., 2022 muestran resultados consistentes con un 83% y 75% de efectividad respectivamente, respaldando así la capacidad de la psilocibina para generar respuestas significativas.

Igualmente, cabe destacar estudios como el de Agin-Liebes et al., 2020, el cual demuestra resultados notables como el 70% de respuesta a los cuatro años y medio.

Cabe destacar que algunos de los estudios analizan la terapia asistida con psilocibina en pacientes con depresión que afrontan cáncer. En estudios como el de Agin-Liebes et al., 2020, Anderson et al., 2020, Lewis et al., 2023, Ross et al., 2016, se puede apreciar que la psilocibina combinada con psicoterapia es efectiva en pacientes con diagnóstico de cáncer, que presentan sintomatología depresiva, abordando la angustia psiquiátrica y experiencial, así como la percepción de mejoras en las actitudes sobre la vida, el estado de ánimo, las relaciones y la espiritualidad a la experiencia entre otras.

Como datos llamativos también cabe resaltar estudios como el de Wall et al., 2023, el cual resalta un aumento en las respuestas cerebrales de baja frecuencia a la música después de la terapia asistida con psilocibina, lo que sugiere un posible efecto positivo en la experiencia musical.

A su vez, Zeifman et al., 2023 examinan la evitación experiencial como un potencial mecanismo de transformación en la terapia con psilocibina, ofreciendo una visión sobre la eficacia del enfoque terapéutico.

Asimismo, varios de los sujetos informaron acerca experiencias espirituales o místicas durante las sesiones, lo cual se relacionó con mejoras en la salud mental.

Igualmente, el estudio de Murphy et al., 2022 demuestra que la calidad de la relación terapéutica así como el *rappor*t son factores clave para la efectividad del tratamiento.

Comparación con Escitalopram

Estudios comparativos con escitalopram (12% de los estudios), un antidepresivo comúnmente utilizado, como el de Carhart-Harris et al., 2017 y Carhart-Harris et al., 2021, sugieren que la psilocibina parece mostrar una efectividad similar, aunque con una duración de tratamiento más corta. El escitalopram previo a la psilocibina redujo los efectos negativos y la ansiedad pero no afectó a los efectos positivos.

Se ha de destacar el estudio de Carhart-Harris et al., 2021 donde se mostró que la psilocibina tiene un porcentaje de respuesta más alto (70%) que el grupo con escitalopram (48%).

En términos estadísticos, a lo largo de los ensayos se pueden observar tasas significativas de mejoría en la sintomatología depresiva, como en el estudio de Carhart-Harris et al., 2021, el cual destaca una mejoría en el grupo de psilocibina, donde se obtiene un 70% de respuesta, superando al grupo de escitalopram que obtiene un 46%.

Cabe mencionar el estudio de Becker et al., 2022, el cual subraya la importancia de los efectos agudos de la psilocibina después del pretratamiento con escitalopram o placebo en sujetos sanos así como la relevancia de investigar acerca de la combinación de la psilocibina con otros tratamientos psiquiátricos.

Efectos Adversos

Pese a que la información proporcionada es bastante limitada en varios de los estudios, en términos generales, la psilocibina parece tener una seguridad aceptable.

Se pudo observar que, a los cuatro años y medio, el 70% de los pacientes del estudio cumplió los criterios de respuestas antidepresivas (Agin-Liebes et al., 2020) así como se demostró la viabilidad, la seguridad relativa y la eficacia potencial de la terapia grupal asistida por psilocibina para la desmoralización (Anderson et al., 2020).

Estudios como el de Gukasyan et al., 2022 y von Rotz et al., 2022 proporcionan un seguimiento de doce meses que corroboran la eficacia y seguridad a largo plazo de la administración de psilocibina para el tratamiento de la depresión.

Sin embargo, aunque se produjeron eventos adversos leves y transitorios, como ansiedad, confusión, náuseas o dolor de cabeza; no se señalaron eventos adversos graves en la mayoría de los estudios, respaldando el concepto de que la psilocibina es segura si es administrada de una manera apropiada.

Asimismo, como datos llamativos, también se ha destacado la seguridad y viabilidad de la psilocibina en diferentes poblaciones, incluyendo pacientes con VIH (4% de los estudios) y voluntarios sanos (8% de los estudios). Además, cabe resaltar la rapidez y sostenibilidad de los efectos terapéuticos, sobre manera en pacientes oncológicos.

Estudios como el de Lewis et al., 2023 se pueden observar beneficios adicionales en la terapia de grupo mejorada con psilocibina en pacientes con cáncer en comparación con la terapia convencional.

Discusión y conclusiones

Eficacia de la Psilocibina

Tras realizar un análisis de los resultados obtenidos, se evidencia que la psilocibina como terapia asistida es eficaz para el tratamiento de la sintomatología depresiva.

Pese a ello, se puede observar que el apoyo psicológico podría ser decisivo en el tratamiento con psilocibina, dado que la experiencia con psicodélicos podría ser intensa y un acompañamiento profesional en el proceso es beneficioso para el sujeto. Asimismo, el apoyo

psicológico puede ayudar en el proceso de integración de las experiencias a la vida diaria, incrementando así los beneficios a largo plazo.

Por otro lado, el análisis de los estudios sugieren que la combinación de la psilocibina como terapia asistida acompañada de un apoyo psicológico es efectiva para tratar la depresión. Sin embargo, no se proporciona suficiente información específica acerca de la comparación de la eficacia de la psilocibina con y sin apoyo psicológico.

Asimismo, y aunque según el análisis realizado de los diferentes estudios científicos que analizan la eficacia de la psilocibina para el tratamiento de la depresión muestran resultados positivos, donde parece haber una mejoría en los pacientes, un estudio bastante reciente de Marshall et al., 2022, investigó acerca de si la microdosis de psilocibina podría alterar la conciencia interoceptiva, así como la reducción de la sintomatología ansiosa y depresiva. Los resultados revelaron que la microdosis no afectó al procesamiento de las emociones ni a los síntomas de ansiedad y depresión en comparación al placebo, resultados que ponen en duda la hipótesis principal del presente estudio.

Por lo tanto, los resultados de la revisión sugieren implicaciones clínicas significativas, donde la psilocibina podría considerarse como complemento o alternativa para el tratamiento del trastorno depresivo. Sin embargo, se requiere que se realicen más investigaciones para poder determinar su eficacia a largo plazo, así como establecer pautas de tratamiento.

Comparación con Escitalopram

El análisis de los estudios incluidos en la presente revisión sistemática proporcionan una evidencia prometedora acerca de la eficacia de la psilocibina para el tratamiento de la depresión, donde se puede observar una mejora de la sintomatología depresiva en pacientes tratados con psilocibina, en comparación con el escitalopram.

Asimismo, la duración de los efectos terapéuticos de la psilocibina es más prolongada, por lo que podría ser empleado para disminuir la frecuencia de las dosis así como una mejora en la adherencia al tratamiento.

El estudio de Becker et al., 2022 proporciona una perspectiva interesante en lo que respecta a la comparación de la psilocibina y el escitalopram, planteando el empleo de la psilocibina como alternativa ante los antidepresivos convencionales.

Así es que el ensayo de Carhart-Harris et al., 2021 refuerza la idea que el anterior autor plantea, resaltando la necesidad de investigaciones con la finalidad de interpretar de manera más precisa las diferencias en la eficacia de ambas intervenciones.

Los resultados de los ensayos clínicos indican que la psilocibina puede ser igual o más efectiva que el escitalopram para la reducción de la sintomatología depresiva, dado que se pudieron observar tasas de respuesta y remisión entre los grupos de psilocibina y escitalopram; por lo que la psilocibina podría ser una opción terapéutica para aquellos pacientes que padecen depresión resistente al tratamiento.

Efectos Adversos

En lo que respecta a los efectos adversos de la administración de la psilocibina, si bien los participantes han podido experimentar una mejoría notable en lo que respecta a la sintomatología depresiva, ansiedad y calidad de vida (Goodwin et al., 2022), otros se podrían enfrentar a efectos adversos más intensos.

Resultados como el de Gukasyan et al., 2022 muestran una perspectiva de doce meses, destacando la necesidad de tener en cuenta la duración y la frecuencia a la exposición para reducir posibles riesgos.

Varios de los estudios exponen aspectos críticos sobre su seguridad a largo plazo y, si bien la psilocibina ha demostrado eficacia terapéutica, es necesario conocer los riesgos potenciales de su uso continuado.

Asimismo, la subjetividad inherente a los efectos adversos de los psicodélicos como la psilocibina sugiere incertidumbres en lo que respecta a cómo se evalúan e interpretan. Es por ello que es esencial tener en cuenta lo costoso de evaluar aspectos negativos así como de considerar experiencias subjetivas que pueden variar según el contexto individual, el entorno así como las expectativas.

Limitaciones

Una de las principales limitaciones que se encontró en la presente revisión fue la ausencia de información detallada acerca de la terapia psicológica aplicada. Aunque la mayoría de los estudios incluyen apoyo psicológico como parte del tratamiento asistido con psilocibina, la ausencia de los detalles específicos sobre la naturaleza o la manera de emplear la terapia ha afectado a la comprensión completa de la intervención.

Además, es importante señalar que una proporción minoritaria de los ensayos clínicos se centraban en pacientes oncológicos y voluntarios sanos, lo que limita la generalización de los resultados a una variedad más amplia de pacientes con depresión así como puede introducir sesgos y limitar la aplicabilidad práctica de las conclusiones en el contexto terapéutico de la depresión.

Asimismo, se han de tener en cuenta las limitaciones relacionadas con estudios más pequeños para así evaluar las conclusiones en relación de la cantidad de sujetos incluidos en cada estudio, así como resaltar la importancia de la recopilación de los resultados para futuras investigaciones en la generalización de resultados.

Sin embargo, hay que tener en cuenta que la exploración de la terapia asistida con psilocibina es relativamente reciente, por lo que se requieren de más investigaciones para comprender de manera exhaustiva los mecanismos y potenciar su aplicación clínica.

Futuras investigaciones

La reciente investigación acerca de la psilocibina como una opción terapéutica para el tratamiento de la depresión ha generado un panorama prometedor en la psicología. Sin embargo, también han surgido interrogantes y áreas futuras sobre las que investigar.

Principalmente, el desarrollo de ensayos clínicos controlados con un seguimiento a largo plazo sería una de las primeras necesidades a contemplar con el objetivo de poder evaluar de una manera mucho más profunda la efectividad y seguridad de la psilocibina y proporcionado resultados a largo plazo. Asimismo, la investigación centrada en comprender los mecanismos de acción neurobiológicos y psicológicos subyacentes de las consecuencias de la psilocibina es fundamental para ahondar acerca del impacto que tiene la sustancia en la depresión.

Igualmente, se considera que futuras investigaciones deberían implementar ensayos que desarrollen comparaciones directas entre el tratamiento con psilocibina y tratamientos convencionales para la depresión, proporcionando una visión más precisa de su eficacia.

Finalmente, la investigación acerca tanto de la viabilidad económica como de la accesibilidad a la terapia con psilocibina en comparación con las terapias convencionales es imperativa para evaluar su implementación.

Conclusiones

En lo que respecta al objetivo principal del presente estudio, la recopilación de los resultados de los artículos científicos, respaldan la psilocibina como una opción terapéutica para el tratamiento de la depresión, destacando especialmente su eficacia, rapidez de acción y

perfil de seguridad, además de enfatizar la gran importancia que rodea los factores contextuales así como la exploración de mecanismos neurobiológicos.

En lo que respecta al segundo objetivo del presente estudio, las investigaciones que contrastan la psilocibina con el antidepresivo escitalopram indican que ambos muestran una eficacia comparable, si bien la psilocibina destaca por su tratamiento más breve. Además, se observan modificaciones en la respuesta de la amígdala así como una capacidad mejorada para prever situaciones futuras en casos de pacientes con depresión resistente al tratamiento.

En lo que respecta al tercer objetivo del presente estudio, en términos generales, la psilocibina parece tener una seguridad aceptable, siendo así respaldada por estudios que proporcionan un seguimiento a largo plazo. Aunque se informaron acerca de eventos adversos leves y transitorios como ansiedad, confusión, náuseas o dolor de cabeza, no se señalaron eventos adversos graves en la mayoría de los estudios. La administración adecuada parece ser la clave para garantizar la seguridad.

Referencias

Agin-Liebes, G. I., Malone, T., Yalch, M. M., Mennenga, S. E., Ponté, K. L., Guss, J., Bossis, A. P., Grigsby, J., Fischer, S., & Ross, S. (2020). Long-term follow-up of psilocybin-assisted psychotherapy for psychiatric and existential distress in patients with life-threatening cancer. *Journal of psychopharmacology*, 34(2), 155–166. DOI: 10.1177/0269881119897615.

American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.).

Anderson, B. T., Danforth, A., Daroff, P. R., Stauffer, C., Ekman, E., Agin-Liebes, G., Trope, A., Boden, M. T., Dille, P. J., Mitchell, J., & Woolley, J. (2020). Psilocybin-assisted group therapy for demoralized older long-term AIDS survivor men: An open-label safety and feasibility pilot study. *EClinicalMedicine*, 27, 100538. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100538.

Beck, A. T., Steer, R. A., & Brown, G. (1996). Beck depression inventory–II. *Psychological assessment*.

Becker, A. M., Holze, F., Grandinetti, T., Klaiber, A., Toedtli, V. E., Kolaczynska, K. E., Duthaler, U., Varghese, N., Eckert, A., Grünblatt, E., & Liechti, M. E. (2022). Acute Effects of Psilocybin After Escitalopram or Placebo Pretreatment in a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study in Healthy Subjects. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 111(4), 886–895. DOI: 10.1002/cpt.2487.

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

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

Carhart-Harris, R. L., Roseman, L., Bolstridge, M., Demetriou, L., Pannekoek, J. N., Wall, M. B., Tanner, M., Kaelen, M., McGonigle, J., Murphy, K., Leech, R., Curran, H. V., & Nutt, D. J. (2017). Psilocybin for treatment-resistant depression: fMRI-measured brain mechanisms. *Scientific reports*, 7(1), 13187. DOI: 10.1038/s41598-017-13282-7.

Carhart-Harris, R., Giribaldi, B., Watts, R., Baker-Jones, M., Murphy-Beiner, A., Murphy, R., Martell, J., Blemings, A., Erritzoe, D., & Nutt, D. J. (2021). Trial of Psilocybin versus Escitalopram for Depression. *The New England journal of medicine*, 384(15), 1402–1411. DOI: 10.1056/NEJMoa2032994.

Carrillo, F., Sigman, M., Fernández Slezak, D., Ashton, P., Fitzgerald, L., Stroud, J., Nutt, D. J., & Carhart-Harris, R. L. (2018). Natural speech algorithm applied to basSYSTEMATICeline interview data can predict which patients will respond to psilocybin for treatment-resistant depression. *Journal of affective disorders*, 230, 84–86. DOI: 10.1016/j.jad.2018.01.006.

Chand, S. P., & Arif, H. (2023). Depression. *In StatPearls*. StatPearls Publishing.

CIBERSAM. (sf). Ficha de instrumentos. Plataforma de Instrumentos de Evaluación en Investigación Biomédica. Recuperado de <https://bi.cibersam.es/busqueda-de-instrumentos/ficha?id=476>.

Cui R. (2015). Editorial: A Systematic Review of Depression. *Current neuropharmacology*, 13(4), 480. DOI: 10.2174/1570159x1304150831123535.

Davis, A. K., Barrett, F. S., May, D. G., Cosimano, M. P., Sepeda, N. D., Johnson, M. W., Finan, P. H., & Griffiths, R. R. (2021). Effects of Psilocybin-Assisted Therapy on Major Depressive Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA psychiatry*, 78(5), 481–489. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2020.3285.

Gili, M., Lopez-Navarro, E., Homar, C., Castro, A., García-Toro, M., Llobera, J., & Roca, M. (2014). Propiedades psicométricas de la versión española de la escala QIDS-SR 16 en pacientes con trastorno depresivo. *Actas Espanolas de Psiquiatria*, 42(6).

Goodwin, G. M., Aaronson, S. T., Alvarez, O., Atli, M., Bennett, J. C., Croal, M., DeBattista, C., Dunlop, B. W., Feifel, D., Hellerstein, D. J., Husain, M. I., Kelly, J. R., Lennard-Jones, M. R., Licht, R. W., Marwood, L., Mistry, S., Páleníček, T., Redjep, O., Repantis, D., Schoevers, R. A., ... Malievskaia, E. (2023). Single-dose psilocybin for a treatment-resistant episode of major depression: Impact on patient-reported depression severity, anxiety, function, and quality of life. *Journal of affective disorders*, 327, 120–127. DOI: 10.1016/j.jad.2023.01.108.

Goodwin, G. M., Aaronson, S. T., Alvarez, O., Arden, P. C., Baker, A., Bennett, J. C., Bird, C., Blom, R. E., Brennan, C., Bruschi, D., Burke, L., Campbell-Coker, K., Carhart-Harris, R., Cattell, J., Daniel, A., DeBattista, C., Dunlop, B. W., Eisen, K., Feifel, D., Forbes, M., ... Malievskaia, E. (2022). Single-Dose Psilocybin for a Treatment-Resistant Episode of Major Depression. *The New England journal of medicine*, 387(18), 1637–1648. DOI: 10.1056/NEJMoa2206443.

Greenberg, J., Tesfazion, A. A., & Robinson, C. S. (2012). Screening, diagnosis, and treatment of depression. *Military medicine*, 177(8 Suppl), 60–66. DOI: 10.7205/milmed-d-12-00102.

Griffiths, R. R., Johnson, M. W., Carducci, M. A., Umbricht, A., Richards, W. A., Richards, B. D., Cosimano, M. P., & Klinedinst, M. A. (2016). Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized

double-blind trial. *Journal of psychopharmacology*, 30(12), 1181–1197. DOI: 10.1177/0269881116675513.

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

Hamilton, M. (1960). A rating scale for depression. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 23(1), 56–62. DOI: 10.1136/jnnp.23.1.56.

Hoch, P.H., Cattell, J.P., & Pennes, H.H. (1952). Effects of mescaline and lysergic acid (d-LSD-25). *The American journal of psychiatry*, 108(8), 579–584. DOI: 10.1176/ajp.108.8.579.

Johns Hopkins Center for Psychedelic & Consciousness Research: Publications; 2019: <https://hopkinspsychedelic.org/publications>. Consultado el 4 de octubre de 2023.

Kraehenmann, R., Preller, K. H., Scheidegger, M., Pokorny, T., Bosch, O. G., Seifritz, E., & Vollenweider, F. X. (2015). Psilocybin-Induced Decrease in Amygdala Reactivity Correlates with Enhanced Positive Mood in Healthy Volunteers. *Biological psychiatry*, 78(8), 572–581. DOI: 10.1016/j.biopsych.2014.04.010.

Lewis, B. R., Garland, E. L., Byrne, K., Durns, T., Hendrick, J., Beck, A., & Thielking, P. (2023). HOPE: A Pilot Study of Psilocybin Enhanced Group Psychotherapy in Patients With Cancer. *Journal of pain and symptom management*, 66(3), 258–269. DOI: 10.1016/j.jpainsymman.2023.06.006.

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

Lobo, A., Chamorro, L., Luque, A., Dal-Ré, R., Badia, X., & Baró, E. (2002). Validación de las versiones en español de la Montgomery-Asberg Depression Rating Scale y la Hamilton Anxiety Rating Scale para la evaluación de la depresión y de la ansiedad. *Medicina Clínica*, 118(13), 493–499. DOI: 10.1016/S0025-7753(02)72429-9.

Lowe, H., Toyang, N., Steele, B., Valentine, H., Grant, J., Ali, A., Ngwa, W., & Gordon, L. (2021). The Therapeutic Potential of Psilocybin. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 26(10), 2948. DOI: 10.3390/molecules26102948.

Lyons, T., & Carhart-Harris, R. L. (2018). More Realistic Forecasting of Future Life Events After Psilocybin for Treatment-Resistant Depression. *Frontiers in psychology*, 9, 1721. DOI: 10.3389/fpsyg.2018.01721

Marschall, J., Fejer, G., Lempe, P., Prochazkova, L., Kuchar, M., Hajkova, K., & van Elk, M. (2022). Psilocybin microdosing does not affect emotion-related symptoms and processing: A preregistered field and lab-based study. *Journal of psychopharmacology*, 36(1), 97–113. DOI: 10.1177/02698811211050556.

Mertens, L. J., Wall, M. B., Roseman, L., Demetriou, L., Nutt, D. J., & Carhart-Harris, R. L. (2020). Therapeutic mechanisms of psilocybin: Changes in amygdala and prefrontal functional connectivity during emotional processing after psilocybin for treatment-resistant depression. *Journal of psychopharmacology*, 34(2), 167–180. DOI: 10.1177/0269881119895520.

Montgomery, S. A., & Asberg, M. (1979). A new depression scale designed to be sensitive to change. *The British journal of psychiatry: The journal of mental science*, 134, 382–389. DOI: 10.1192/bjp.134.4.382.

Murphy, R., Kettner, H., Zeifman, R., Giribaldi, B., Kartner, L., Martell, J., Read, T., Murphy-Beiner, A., Baker-Jones, M., Nutt, D., Erritzoe, D., Watts, R., & Carhart-Harris, R. (2022). Therapeutic Alliance and Rapport Modulate Responses to Psilocybin Assisted Therapy for Depression. *Frontiers in pharmacology*, 12, 788155. DOI: 10.3389/fphar.2021.788155.

National Institute on Drug Abuse. Hallucinogens DrugFacts. Bethesda (MD): National Institute on Drug Abuse; 2019: <https://www.drugabuse.gov/publications/drugfacts/hallucinogens>. Consultado el 24 de octubre del 2023.

Nichols D. E. (2016). Psychedelics. *Pharmacological reviews*, 68(2), 264–355. DOI: 10.1124/pr.115.011478.

Ormel, J., Kessler, R. C., & Schoevers, R. (2019). Depression: more treatment but no drop in prevalence: how effective is treatment? And can we do better?. *Current opinion in psychiatry*, 32(4), 348–354. DOI: 10.1097/YCO.0000000000000505.

Passie, T., Seifert, J., Schneider, U., & Emrich, H. M. (2002). The pharmacology of psilocybin. *Addiction biology*, 7(4), 357–364. DOI: 10.1080/1355621021000005937.

Ramos-Brieva, J. A., & Cordero Villafáfila, A. (1986). Validación de la versión castellana de la escala de Hamilton para la depresión [Validation of the Castilian version of the Hamilton Rating Scale for Depression]. *Actas luso-españolas de neurología, psiquiatría y ciencias afines*, 14(4), 324–334.

Ramos-Quiroga, J.A (2020). *Esketamina va a significar un antes y un después en el tratamiento de la depresión mayor resistente*. El Farmacéutico Hospitalares. <https://www.elfarmacéuticohospitalares.es/actualidad/entrevistas/item/6767-esketamina-va-a-significar-un-antes-y-un-despues-en-el-tratamiento-de-la-depresion-alcalde-resistente>.

Reiff, C. M., Richman, E. E., Nemeroff, C. B., Carpenter, L. L., Widge, A. S., Rodriguez, C. I., Kalin, N. H., McDonald, W. M., & the Work Group on Biomarkers and Novel Treatments, a Division of the American Psychiatric Association Council of Research (2020). Psychedelics and Psychedelic-Assisted Psychotherapy. *The American journal of psychiatry*, 177(5), 391–410. DOI: 10.1176/appi.ajp.2019.19010035.

Roseman, L., Demetriou, L., Wall, M. B., Nutt, D. J., & Carhart-Harris, R. L. (2018). Increased amygdala responses to emotional faces after psilocybin for treatment-resistant depression. *Neuropharmacology*, 142, 263–269. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2017.12.041.

Ross, S., Bossis, A., Guss, J., Agin-Liebes, G., Malone, T., Cohen, B., Mennenga, S. E., Belser, A., Kalliontzi, K., Babb, J., Su, Z., Corby, P., & Schmidt, B. L. (2016). Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with life-threatening cancer: a randomized controlled trial. *Journal of psychopharmacology*, 30(12), 1165–1180. DOI: 10.1177/0269881116675512.

Rush, A. J., Trivedi, M. H., Ibrahim, H. M., Carmody, T. J., Arnow, B., Klein, D. N., Markowitz, J. C., Ninan, P. T., Kornstein, S., Manber, R., Thase, M. E., Kocsis, J. H., & Keller, M. B. (2003). The 16-Item Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS), clinician rating (QIDS-C), and self-report (QIDS-SR): a psychometric evaluation in patients with chronic major depression. *Biological psychiatry*, 54(5), 573–583. DOI: 10.1016/s0006-3223(02)01866-8.

Sanz, J., & Vázquez, C. (2011). Inventario de Depresión de Beck-II (BDI-II). Recuperado de <https://www.cop.es/uploads/PDF/2013/BDI-II.pdf>.

Sanz, J., Vera, M. P. G., Espinosa, R., Fortún, M., & Valverde, C. V. (2005). Adaptación española del Inventario para la Depresión de Beck-II (BDI-II): 3. Propiedades psicométricas en pacientes con trastornos psicológicos. *Clínica y salud*, 16(2), 121.

Schenberg, E. E. (2018). Psychedelic-Assisted Psychotherapy: A Paradigm Shift in Psychiatric Research and Development. *Frontiers in pharmacology*, 9, 733. DOI: 10.3389/fphar.2018.00733.

Simmons, J. Q., Benor, D., & Daniel, D. (1972). The variable effects of LSD-25 on the behavior of a heterogeneous group of childhood schizophrenics. *Behavioral neuropsychiatry*, 4(1-2).

Simmons, J.Q., 3rd, Leiken, S.J., Lovaas, O.I., Schaeffer, B., & Perloff, B. (1966). Modification of autistic behavior with LSD-25. *The American journal of psychiatry*, 122(11), 1201–1211. DOI: 10.1176/ajp.122.11.1201.

Stroud, J. B., Freeman, T. P., Leech, R., Hindocha, C., Lawn, W., Nutt, D. J., Curran, H. V., & Carhart-Harris, R. L. (2018). Psilocybin with psychological support improves emotional face recognition in treatment-resistant depression. *Psychopharmacology*, 235(2), 459–466. DOI: 10.1007/s00213-017-4754-y.

Voineskos, D., Daskalakis, Z. J., & Blumberger, D. M. (2020). Management of Treatment-Resistant Depression: Challenges and Strategies. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 16, 221–234. DOI: 10.2147/NDT.S198774.

von Rotz, R., Schindowski, E. M., Jungwirth, J., Schuldt, A., Rieser, N. M., Zahoranzky, K., Seifritz, E., Nowak, A., Nowak, P., Jäncke, L., Preller, K. H., & Vollenweider, F. X. (2022). Single-dose psilocybin-assisted therapy in major depressive disorder: A placebo-controlled, double-blind, randomised clinical trial. *EclinicalMedicine*, 56, 101809. DOI: 10.1016/j.eclinm.2022.101809.

Wall, M. B., Lam, C., Ertl, N., Kaelen, M., Roseman, L., Nutt, D. J., & Carhart-Harris, R. L. (2023). Increased low-frequency brain responses to music after psilocybin therapy for depression. *Journal of affective disorders*, 333, 321–330. DOI: 10.1016/j.jad.2023.04.081.

World Health Organization. (2022). World mental health report: Transforming mental health for all. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240049338>.

World Health Organization (2021). *Depression*. Fact Sheet, WHO. <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>.

Zeifman, R. J., Wagner, A. C., Monson, C. M., & Carhart-Harris, R. L. (2023). How does psilocybin therapy work? An exploration of experiential avoidance as a putative mechanism of change. *Journal of affective disorders*, 334, 100–112. DOI: 10.1016/j.jad.2023.04.105.

