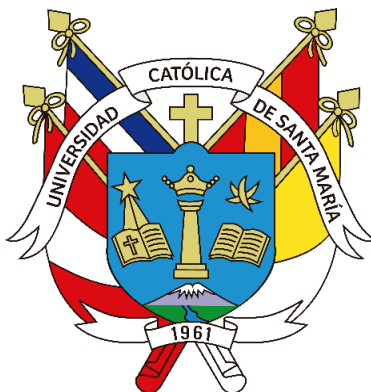


Universidad Católica De Santa María

**Facultad de Ciencias Farmacéuticas, Bioquímicas y
Biotecnológicas**

Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica



**Efecto terapéutico de la Psilocibina para tratar la depresión: Una
revisión sistemática**

Tesis presentada por el bachiller:

Puma Rojas, Cristhian Luis

ORCID: 0009-0005-9060-1030

Para optar el título profesional de Químico Farmacéutico

Asesor:

Mtro. Candia Puma, Mayron Antonio

ORCID: 0000-0002-6328-3840

Arequipa-Perú

2024

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA
FARMACIA Y BIOQUIMICA
TITULACIÓN CON TESIS
DICTAMEN APROBACIÓN DE BORRADOR

Arequipa, 17 de Enero del 2024

Dictamen: 007102-C-EPFyB-2024

Visto el borrador del expediente 007102, presentado por:

2015202011 - PUMA ROJAS CRISTHIAN LUIS

Titulado:

**EFECTO TERAPEUTICO DE LA PSILOCIBINA PARA TRATAR LA DEPRESION: UNA
REVISIONSISTEMATICA**

Nuestro dictamen es:

APROBADO

**29520165 - TORRES VELA FERNANDO ANTERO
DICTAMINADOR**



**29201360 - VILLANUEVA SALAS JOSE ANTONIO
DICTAMINADOR**



**42671615 - CARPIO CARPIO JOSE MIGUEL
DICTAMINADOR**



Efecto terapéutico de la Psilocibina para tratar la depresión: Una revisión sistemática

ORIGINALITY REPORT

5%

SIMILARITY INDEX

5%

INTERNET SOURCES

3%

PUBLICATIONS

3%

STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1

Submitted to University of Kent at Canterbury

Student Paper

2%

2

www.elsevier.es

Internet Source

1%

3

globalizationandhealth.biomedcentral.com

Internet Source

1%

4

edoc.pub

Internet Source

1%

5

numinus.ca

Internet Source

1%

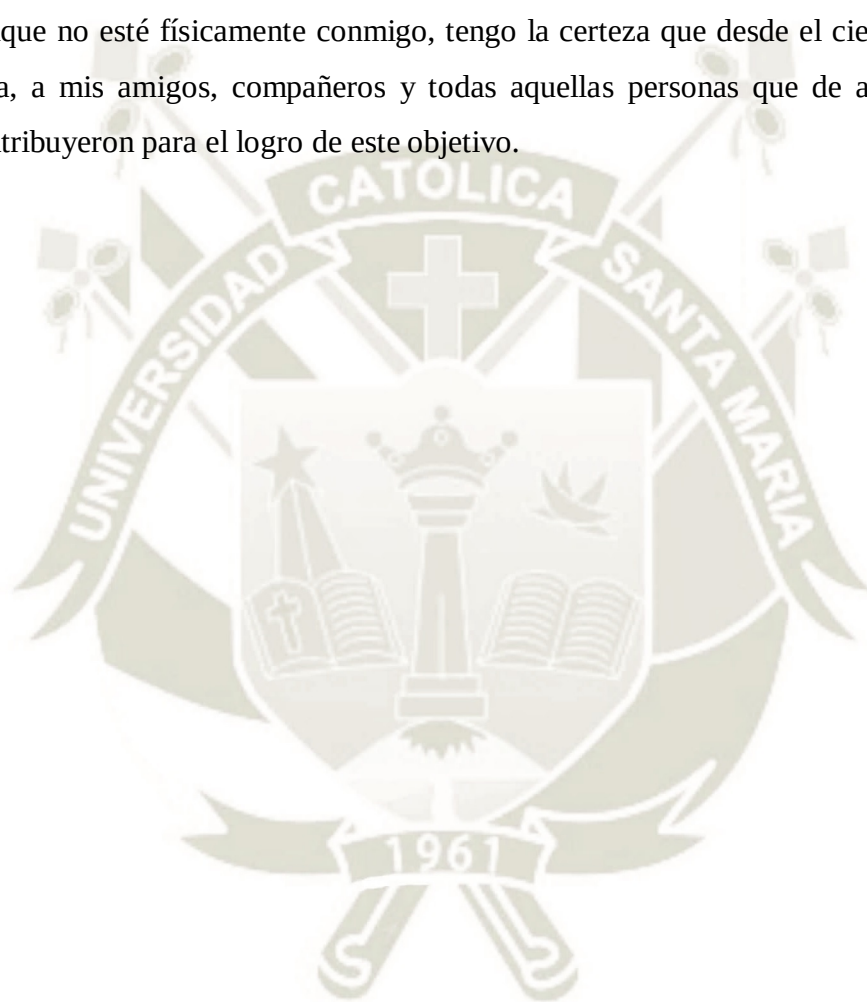
Exclude quotes Off

Exclude matches < 1%

Exclude bibliography Off

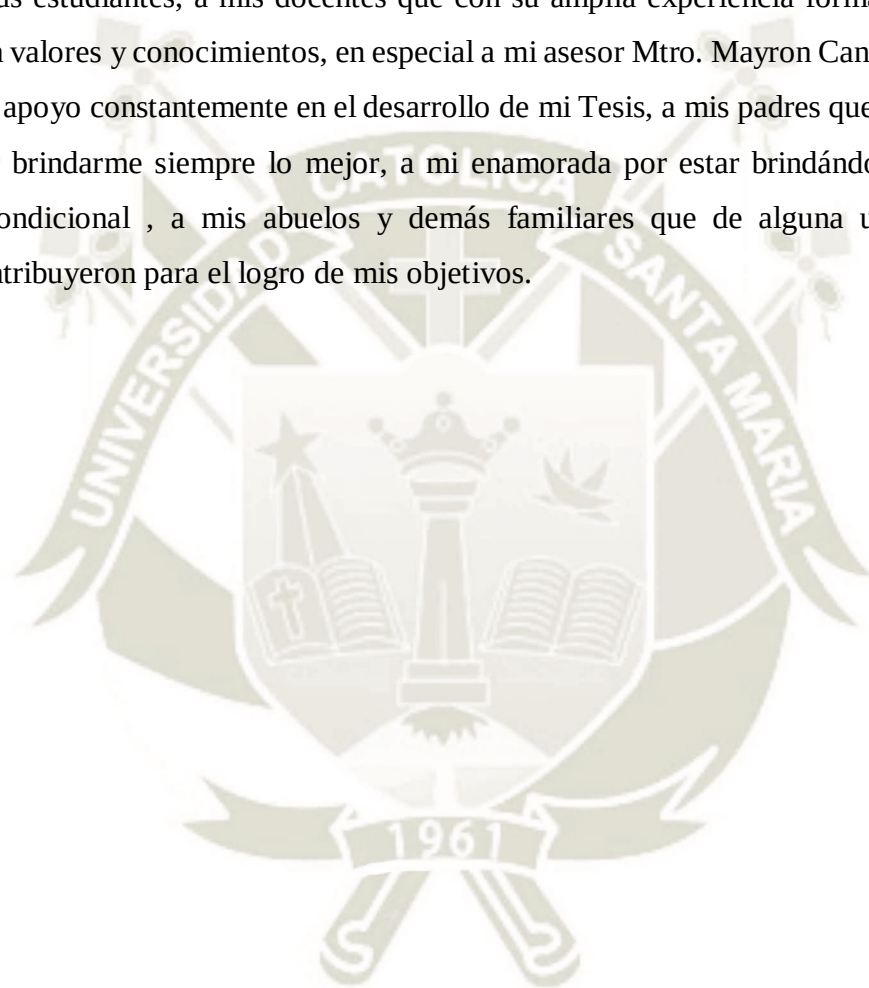
Dedicatoria

La presente Tesis está dedicada a Dios y su hijo amado Jesús, gracias a él he logrado concluir mi carrera, a la Virgen María por siempre interceder antes mis plegarias, a mi mamá Martha por siempre confiar en mí y a mi papá Guilmar por siempre protegerme y apoyarme en todo, a mi enamorada Dayanna, porque siempre estuvo brindándome su apoyo, a mis primos, tíos, abuelos por sus palabras y compañía. A papá Arturo, aunque no esté físicamente conmigo, tengo la certeza que desde el cielo me cuida y guía, a mis amigos, compañeros y todas aquellas personas que de alguna manera contribuyeron para el logro de este objetivo.



Agradecimientos

Agradezco a mi Alma Mater “Universidad Católica de Santa María” por la formación íntegra, profesional y ética que me brindó a lo largo de mi carrera, a la Facultad de Ciencias Farmacéuticas, Bioquímicas y Biotecnológicas, en especial a la Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica por tener siempre la disponibilidad de atención a sus estudiantes, a mis docentes que con su amplia experiencia forman estudiantes con valores y conocimientos, en especial a mi asesor Mtro. Mayron Candia Puma, que me apoyo constantemente en el desarrollo de mi Tesis, a mis padres que se esforzaron por brindarme siempre lo mejor, a mi enamorada por estar brindándome su apoyo incondicional , a mis abuelos y demás familiares que de alguna u otra manera contribuyeron para el logro de mis objetivos.



RESUMEN

La depresión es una alteración en el estado emocional caracterizado por la disminución del deseo o la incapacidad de disfrutar de actividades normalmente habituales, su tratamiento con antidepresivos farmacéuticos suele reservarse para los episodios moderados a graves, aunque puede ser apropiado para los episodios leves en algunas circunstancias. No obstante, el uso de estos eficaces tratamientos actualmente ya es limitado, ya se trate de medicamentos psicotrópicos o de terapias psicológicas, debido a una evolución negativa o que los síntomas estén persistiendo durante un largo periodo de tiempo. Por lo que, impulsado por los hallazgos científicos sobre su eficacia, ha surgido el interés en investigar el empleo de la psilocibina con fines de tratamiento para la depresión. El principal objetivo de este estudio fue analizar y sintetizar los artículos científicos seleccionado en torno al empleo de la psilocibina como una alternativa de tratamiento para la depresión.

La identificación de los artículos científicos se realizó mediante búsquedas en las bases de datos: Scopus, Springer, Web of Science y ScienceDirect; utilizando por ecuación "depression AND psilocybin AND therapy". Se revisaron todos los artículos publicados entre 2015 hasta agosto el 2022, sobre seres humanos, en el idioma inglés. Se excluyeron revisiones sistemáticas, meta-análisis, libros o capítulos de libro, artículos duplicados, de acceso cerrado o que no presenten las palabras clave buscadas. De cada estudio, la información considerada relevante incluyó el diseño del estudio, las dosis y sus intervalos, efectos adversos en la administración de psilocibina. Así como también se tomó en cuenta los datos relacionados con la fisiopatología de la depresión, su tratamiento, los psicodélicos, hongos productores de psilocibina, farmacocinética y mecanismos de acción de la psilocibina, junto con sus efectos psicofarmacológicos. Además, mediante el software VosWiewer 1.6.19 se realizó un análisis bibliométrico partiendo de estudios seleccionados de las bases de datos Scopus y WoS.

Se encontraron 2 419 artículos a partir de la búsqueda bibliográfica en las bases de datos Scopus, Web of Science, Springer y ScienceDirect. Luego de la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión, se encontraron 14 artículos científicos que incluían datos relevantes para esta investigación. Los principales términos reconocidos en el análisis bibliométrico fueron: human, psilocybine, psilocybin, depression, psychedelic agent, hallucinogens, psychotherapy.

Los estudios analizados señalan que la psilocibina parece ser un medicamento alternativo seguro, rápido y potencialmente duradera en su acción antidepresiva, siendo prometedora como

una nueva opción de tratamiento en psiquiatría. Varios estudios determinaron que la psilocibina obtuvo resultados clínicos favorables sobre la depresión resistente al tratamiento, incluso los participantes mostraron, en una administración, efectos antidepresivos duraderos de al menos 12 meses, superando estudios previos. Así mismo, una dosis de 25 mg de psilocibina demostró beneficios adicionales para los participantes además de la disminución significativa de los síntomas depresivos. Los efectos secundarios reportados son leves e incluyen a nivel emocional, ganas de llorar, desesperación, aislamiento, ansiedad transitoria, soledad y a nivel físico, dolor de cabeza, náuseas malestar físico y distorsión visual. Sin embargo, todavía se necesitan más estudios sobre la efectividad del tratamiento junto con su relación a los efectos secundarios a largo plazo.

Palabras clave: depresión, tratamiento, psilocibina, psilocina, alucinógeno, psicoterapia.

ABSTRACT

Depression is a disturbance in the emotional state characterized by decreased desire for or inability to enjoy normally usual activities, and its treatment with pharmaceutical antidepressants is usually reserved for moderate to severe episodes, although it may be appropriate for mild episodes in some circumstances. However, the use of these effective treatments is currently already limited, whether psychotropic medications or psychological therapies, due to a negative evolution or symptoms persisting over a long period of time. The main objective of this study was to analyze and synthesize selected scientific articles on the use of psilocybin as an alternative treatment for depression.

The identification of scientific articles was performed by searching the following databases: Scopus, Springer, Web of Science and ScienceDirect; using the equation "depression AND psilocybin AND therapy". All articles published between 2015 to August 2022, on humans, in the English language were reviewed. Systematic reviews, meta-analyses, books or book chapters, duplicate articles, closed access or not presenting the searched keywords were excluded. From each study, the information considered relevant included the design of the study, the doses and their intervals, adverse effects in the administration of psilocybin. Data related to the pathophysiology of depression, its treatment, psychedelics, psilocybin-producing mushrooms, pharmacokinetics and mechanisms of action of psilocybin, along with its psychopharmacological effects were also taken into account. In addition, a bibliometric analysis was performed using VosWiewer 1.6.19 software, based on selected studies from the Scopus and WoS databases.

A bibliographic search of the Scopus, Web of Science, Springer and ScienceDirect databases yielded 2419 articles. After applying the inclusion and exclusion criteria, 14 scientific articles were found that included data relevant to this research. The main terms recognized in the bibliometric analysis were: human, psilocybine, psilocybin, depression, psychedelic agent, hallucinogens, psychotherapy.

The studies reviewed indicate that psilocybin appears to be a safe, rapid and potentially long-lasting alternative medication in its antidepressant action, showing promise as a new treatment option in psychiatry. Several studies determined that psilocybin obtained favorable clinical results for treatment-resistant depression, even patients showed, in one of the administrations, long-lasting antidepressant effects of at least 12 months, surpassing previous

studies. Likewise, a 25 mg dose of psilocybin showed additional benefits for participants besides the significant decrease in depressive symptoms. Side effects reported are mild and include at the emotional level, tearfulness, despair, isolation, transient anxiety, loneliness and at the physical level, headache, nausea, physical discomfort and visual distortion. However, more studies are still needed on the effectiveness of the treatment along with its relationship to long-term side effects.

Key words: depression, treatment, psilocybin, psilocin, hallucinogen, psychotherapy.

ÍNDICE GENERAL

RESUMEN.....	IV
ABSTRACT.....	V
ÍNDICE DE TABLAS.....	VI
ÍNDICE DE FIGURAS.....	VII
LISTA DE ABREVIATURAS.....	VIII
1. INTRODUCCIÓN.....	11
1.1 Definición del problema.....	12
1.2 Justificación.....	13
1.3 Objetivos de la revisión.....	14
2. METODOLOGÍA.....	14
2.1. Fuentes de datos y estrategia de búsqueda.....	14
2.2. Selección de estudios.....	14
2.3. Extracción de datos.....	15
3. CUERPO DE LA REVISIÓN.....	16
3.1. Resultados de la estrategia de búsqueda.....	16
3.2. Psilocibina en el tratamiento de la depresión.....	20
3.2.1. Depresión.....	21
3.2.2. Tratamiento para la depresión.....	34
3.2.3. Psicodélicos.....	43
3.2.4. Hongos productores de psilocibina.....	47
3.2.5. Farmacocinética de la psilocibina.....	50
3.2.6. Mecanismo de acción de la psilocibina.....	56
3.2.7. Efectos psicofarmacológicos.....	57

4. PERSPECTIVAS FUTURAS.....	59
5. CONCLUSIONES.....	60
6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	61



ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Distintos grupos de antidepresivos y sus efectos farmacológicos	34
Tabla 2. Resumen de los estudios encontrados en relación con el efecto terapéutico de la psilocibina sobre la depresión.....	37
Tabla 3. Parámetros farmacocinéticos, AUC y C_{max} de psilocina en plasma por nivel de dosis.....	53



ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Diagrama de flujo de trabajo de revisión sistemática.....	16
Figura 2. Distribución por año de todos los artículos encontrados en las bases de datos Scopus, Web of Science, Springer y ScienceDirect.....	18
Figura 3. Mapa bibliométrico creado por VOSviewer basado en un análisis de co-ocurrencia de los artículos seleccionados.....	20
Figura 4. Hongos productores de psilocibina	49
Figura 5. Desfosforilación de la psilocibina	50
Figura 6. Estructura química de 5-HT y psilocina	51
Figura 7. Curva dosis-tiempo psilocina.....	52
Figura 8. Modelo farmacocinético de psilocibina.....	54
Figura 9. Metabolismo de la psilocibina	55
Figura 10. Receptor heterodimérico 5-HT _{2A} /mGLU ₂	56

LISTA DE ABREVIATURAS

5-HT	5-hidroxi-triptamina
AA	Ácido araquidónico
AIRS	Antagonista de serotonina e inhibidor de recaptura de serotonina
ALT	Alanina aminotransferasa
AMT	Agonista de receptores de melatonina
AST	Aspartato aminotransferasa
ATC	Antidepresivo tricíclico
Aα2	Antagonista de receptores α2 de noradrenalina
DA	Dopamina (3- Hidroxitiramina)
DAT	Transportador de dopamina
DMT	N,N-dimetiltriptamina
FDA	Administración de Drogas y Alimentos de Estados Unidos
GABA	Ácido gamma amino butírico
GGT	Gamma-glutamyl transpeptidasa
HVA	ácido homovanílico
IRND	Inhibidor de recaptura de noradrenalina y dopamina
IRSN	Inhibidor de recaptura de serotonina y noradrenalina
ISRN	Inhibidor selectivo de recaptura de noradrenalina
ISRS	Inhibidor selectivo de recaptura de serotonina

LDH	Lactato deshidrogenasa
LSD	Dietilamida de ácido lisérgico
MAO	Monoamino oxidasa
MDA	3,4-metilendioxfanfetamina
MDMA	3,4-metilendioximetanfetamina
MINSA	Ministerio de Salud
MM	Antidepresivo multimodal
MT	Receptor de melatonina
NA	Noradrenalina
NAT	Transportador de noradrenalina
NMDA	Receptor glutamatérgico N-Metil-D-Aspartato
OMS	Organización Mundial de la Salud
PKC	Proteína quinasa C
PLA2	Fosfolipasa A2
PLC	Fosfolipasa C
SERT	Transportador de serotonina
SPECT	Tomografía computarizada de emisión monofotónica
TEP	Tomografía con emisión de positrones
THP	Tetrahidroprogesterona
TRD	Depresión resistente al tratamiento
TRH	Hormona liberadora de tiotropina

TSH	Hormona estimulante de la tiroides
VMAT2	Transportador vesicular 2 de monoaminas
WoS	Web of Science



1. INTRODUCCIÓN

La depresión es una alteración en el estado emocional en el que se observa una disminución o ausencia de placer en actividades de rutina y diversas manifestaciones psicológicas y físicas que incluyen, entre otros, tristeza, cambios en la concentración y la memoria, falta de interés o anorexia-hiperfagia, entre otros (1). Según la OMS afecta al 3.8% de la población mundial y aunque existe tratamiento para esta enfermedad, el 75% de personas que la padecen no recibe ningún tratamiento farmacológico en países que todavía están en desarrollo; a su vez, para la OMS es de preocupación que los casos de depresión en el mundo aumentaron en un 25% por el COVID-19 en el primer año de pandemia (2). Según el MINSA, en el año 2021 se incrementó en un 12.5% los casos de depresión, siendo esta la principal causa de suicidio en el Perú (3).

En la actualidad existen muchos tipos de fármacos empleados como tratamiento para la depresión de moderada a severa, donde una gran mayoría tienen por común denominador su acción sobre el sistema monoaminérgico; no obstante, independientemente de su modo de acción, en última instancia siempre se ven involucrados los neurotransmisores siguientes: serotonina (5-HT), dopamina (DA), noradrenalina (NA). Entre los fármacos antidepresivos más conocidos y más usados se tiene a la fluoxetina, venlafaxina, mirtazapina, amitriptilina, sertralina, entre otros (4); sin embargo, muchas veces el tratamiento farmacológico se vuelve ineficaz cuando los pacientes presentan resistencia parcial o absoluta al tratamiento farmacológico que también depende de factores psicosociales, ambientales y culturales (5).

Investigaciones recientes han demostrado que los psicodélicos son muy prometedores como tratamiento de la depresión y otras enfermedades relacionadas, debido a que son potentes sustancias químicas psicoactivas que tienen diversos efectos sobre diversos procesos cognitivos, el estado de ánimo y la percepción. Por lo general, se consideran fisiológicamente seguros y no generan dependencia ni adicción (6). Ensayos modernos respaldan su potencial terapéutico y varios medios continúan despertando el interés científico de los psicodélicos (7). Entre ellos la más relevante es la psilocibina ya que no genera adicción y sobredosis (8).

La psilocibina forma parte de una categoría más amplia de drogas conocidas como "psicodélicas", que tienen un alto nivel de seguridad percibida cuando se toman bajo supervisión en un entorno seguro (9) (10). A pesar de que hongos en más de 100 especies presentan esta característica, en particular las del género *Psilocybe* contienen psilocibina (11).

Presenta aplicaciones terapéuticas prometedoras para una amplia gama de problemas médicos, como la ansiedad terminal, el trastorno obsesivo-compulsivo, la depresión y la adicción a sustancias (12). La psilocibina al entrar al organismo se desfosforila para convertirse en su compuesto activo: Psilocina y estudios concuerdan que en el sistema nervioso central actúa estimulando los receptores de serotonina (13). También estudios coinciden que es casi improbable que una persona se intoxique con la psilocibina, las dosis adecuadas pueden variar de acuerdo al peso de cada persona y la gravedad real del problema de salud (14), los resultados de varios estudios son positivos en cuanto usar la psilocibina como tratamiento para tratar la depresión (15).

El objetivo principal del presente documento es seleccionar y sintetizar la información existente en cuanto a la psilocibina, dosis de administración, diseños de estudio y efectos adversos de este en su uso como terapia frente a la depresión. La información generada en el presente trabajo contribuirá a la comprensión del potencial de la psilocibina como tratamiento alternativo en la depresión.

1.1 Definición del problema

Desde el año 1971 la ONU le puso fin a las investigaciones científicas de los psicodélicos considerándolas ilegales clasificándolas de drogas tipo 1, que no tienen ningún beneficio medicinal. Sin embargo, desde el año 2009 los avances científicos sobre las propiedades los psicodélicos progresaron a medida que los investigadores comenzaron a realizar estudios clínicos en personas con depresión y otras afecciones. Tomaron más énfasis en la investigación de la psilocibina. Este al ser un psicodélico natural, que no genera dependencia y con pocos efectos adversos. Si bien existen varios informes donde las personas que tomaron psilocibina presentaron gran mejoría en su tratamiento para la depresión, el mecanismo de acción de la Psilocibina no es tan exacto, podría este fármaco afectar a dos partes del cerebro: la amígdala, que está muy involucrada en cómo procesamos emociones como el miedo y la ansiedad, y a la red neuronal por defecto, que es un conjunto de regiones cerebrales que colaboran entre sí y que tienen que ver con gran parte de la actividad desarrollada mientras la mente está en reposo. El interés por la Psilocibina para el tratamiento de la depresión resurgió recién en la última década, las investigaciones preclínica y clínica sobre la posible aplicación de la Psilocibina en el tratamiento de la depresión han sido muy prometedora y ha crecido enormemente. Es

por ello, que la presente revisión sistemática busca recopilar información científica de alta evidencia sobre la Psilocibina como alternativa terapéutica para tratar la depresión, con el fin de obtener una fuente ordenada, que pueda ser utilizada como guía para establecer un tratamiento alternativo de la depresión.

1.2 Justificación

En la última década se han aprobado pocos medicamentos antidepresivos novedosos; desde el último fármaco aprobado por la FDA que es la Esketamina en el año 2019. Estos tienen reacciones secundarias y poseen un elevado costo en el mercado llegando a costar seis mil dólares. Muchas de las personas que tienen depresión no reciben ningún tratamiento farmacológico o psicológico, mientras que las personas que si reciben tratamiento farmacológico pueden presentar resistencia a los fármacos antidepresivos, lo que aumenta el riesgo de lesiones, disfunción psicosocial, reducción de la calidad de vida y en el peor de los casos el suicidio. Es por este motivo que los científicos tratan de buscar nuevas alternativas para tratar la depresión, en los últimos años se ha puesto más énfasis en la investigación de un tipo de psicotrópicos llamados psicodélicos para tratar la depresión, ansiedad, adicción al alcohol, entre otros. El psicodélico más prometedor para tratar la depresión es la psilocibina que se encuentra en más de 100 especies de hongos, este psicodélico actúa a nivel neuronal y podría ser muy efectivo en pacientes con depresión resistente al tratamiento farmacológico. Por ello, es muy importante la relevancia de esta revisión sistemática ya que en el Perú este psicodélico es muy poco conocido medicinalmente y es necesario desarrollar una revisión que proporcione información significativa, ordenada y sistematizada sobre este psicodélico que es la psilocibina como tratamiento para la depresión.

1.3 Objetivos de la revisión

1.3.1 Objetivo general

- Investigar la evidencia disponible del efecto terapéutico de la psilocibina, ensayos clínicos, informes de estudio, dosis y efectos adversos en la terapia frente a la depresión.

1.3.2 Objetivos específicos

- **Objetivo 1:** Precisar los estudios clínicos de la psilocibina como terapia para la depresión.
- **Objetivo 2:** Establecer los posibles efectos adversos del uso de la psilocibina como terapia de la depresión.

2.METODOLOGÍA

2.1 Fuentes de datos y estrategia de búsqueda

La identificación de los estudios que evalúen la psilocibina para tratar la depresión, se realizó mediante búsquedas en las bases de datos: Scopus, Web of Science, Springer y ScienceDirect. Se accedió a los artículos restringidos a través de las suscripciones de la Universidad Católica de Santa María. El alcance de las búsquedas se restringió a los artículos publicados entre 2015 y agosto de 2022, centrados en seres humanos y escritos en inglés.

La ecuación de búsqueda fue "depression AND psilocybin AND therapy", considerando por criterios de inclusión a los artículos de las bases científicas señaladas, originales de revistas, que presenten la información requerida en inglés. Así mismo, se tuvo como criterios de exclusión a artículos de idiomas distintos al inglés, revisiones sistemáticas, meta-análisis, libros o capítulos de libro, de acceso cerrado o que no presenten las palabras clave buscadas.

Se utilizó una plantilla de Microsoft Excel para recopilar el autor, año de publicación, diseño de estudio, dosis, resultados y efectos adversos de cada artículo seleccionado.

2.2 Selección de estudios

Se tomó en cuenta 3 etapas para la selección de los estudios. En la primera, se excluyeron las revisiones, metaanálisis, artículos duplicados, artículos publicados antes del 2015, libros y capítulos de libros, en idiomas distintos al inglés y artículos de acceso cerrado. En la segunda mediante la estrategia de búsqueda, se evaluaron de los artículos seleccionados, los títulos y resúmenes. Finalmente, en la tercera etapa se excluyeron los artículos con datos poco claros o no asociados con el objetivo del trabajo quedando solo las investigaciones completas de relevancia.

2.3 Extracción de datos

De cada estudio, la información considerada relevante incluyó el diseño del estudio, las dosis en la administración de psilocibina, sus intervalos y los efectos adversos encontrados en su aplicación como terapia alternativa para la depresión. Así como también se tomó en cuenta los datos relacionados con la fisiopatología de la depresión, su tratamiento, los psicodélicos, hongos productores de psilocibina, farmacocinética y mecanismos de acción de la psilocibina, junto con sus efectos psicofarmacológicos. Además, con el software VosWiewer 1.6.19 se realizó un análisis bibliométrico partiendo de las investigaciones seleccionadas de las bases de datos Scopus y WoS.

3 . CUERPO DE LA REVISIÓN

3.1 Resultados de la estrategia de búsqueda

En esta investigación, se detalla flujo de trabajo realizado para la revisión sistemática de la literatura sobre la psilocibina y su efecto terapéutico para la depresión (**Fig. 1**).

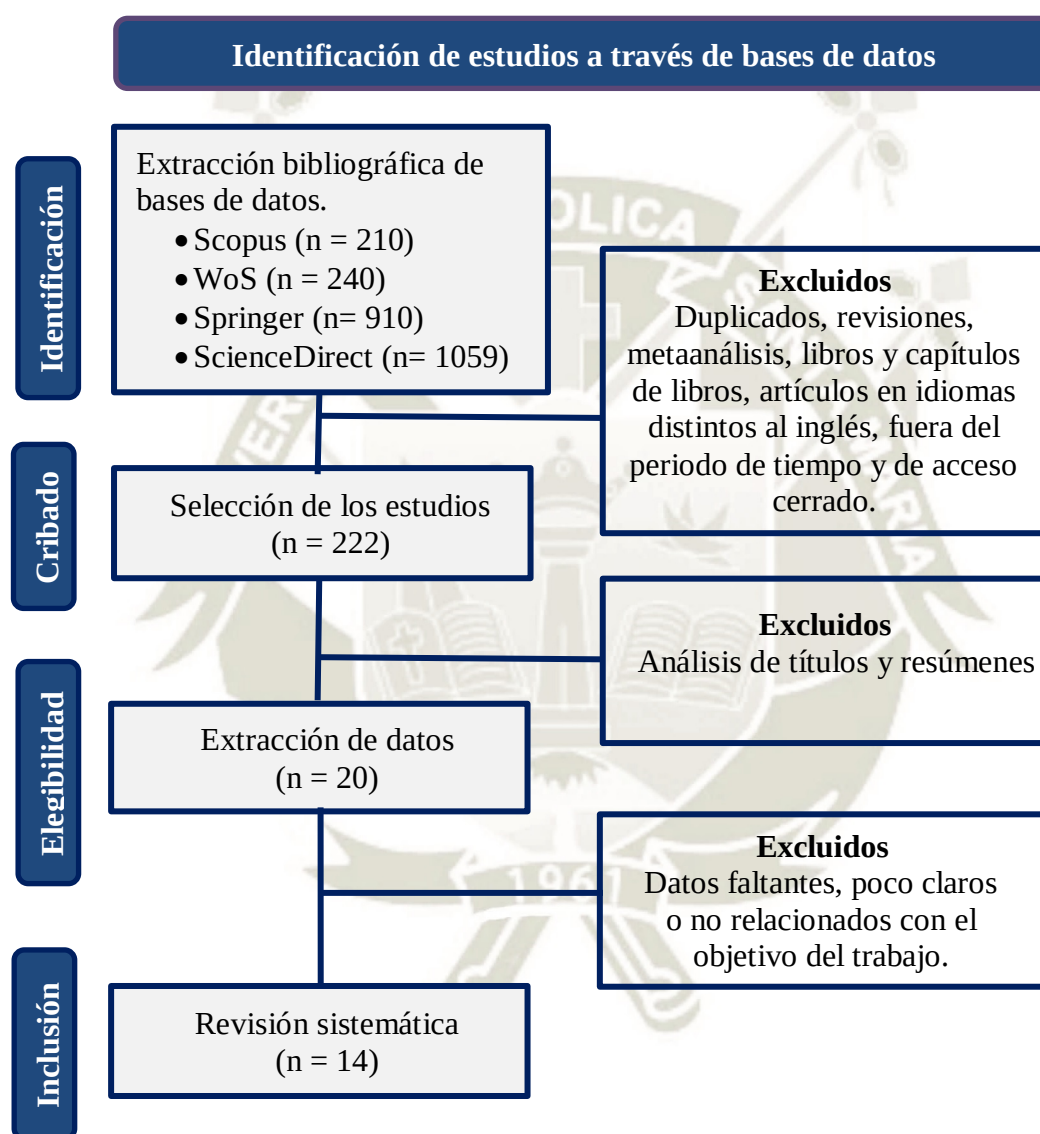


Figura 1. Diagrama de flujo de trabajo de revisión sistemática. Nota:
Elaboración propia

Una revisión sistemática se describe como la síntesis de una investigación que pretende descubrir y recuperar pruebas internacionales relevantes para un determinado tema, así como evaluar y sintetizar los hallazgos; emplea enfoques específicos y metódicos que se eligen con

el objetivo de eliminar sesgos, lo que da lugar a resultados más confiables de los cuales se pueden sacar conclusiones y juicios (16) (17). Las revisiones sistemáticas deben ceñirse a una estructura y un método establecidos para garantizar la precisión de los resultados y que sean aplicables al público destinatario (18). Es por ello que los estudios recopilados pasaron por un proceso de exclusión evidenciado en el diagrama de flujo presentado (**Fig. 1**).

La validez de los resultados de una revisión sistemática aumenta si puede ser reproducida por otros investigadores (19). El resultado de la búsqueda (**Fig. 1**) evidencia 2 419 artículos seleccionados en total, donde en Scopus se identificaron 210 artículos; en WoS, 240 artículos; en Springer, 910 artículos y en ScienceDirect, 1059 artículos. Así mismo se empleó un criterio de selección de tres fases para el análisis del total de artículos identificados, en la primera fase se realizó la exclusión de 2 197 artículos, en la segunda fase se rechazaron 202 artículos y finalmente en la fase tres se excluyeron 3 artículos, por lo que para la revisión sistemática se incluyeron 14 artículos.

Además, una base de datos bibliográfica es una recopilación informatizada de referencias a fuentes publicadas, como revistas y conferencias, con metadatos que incluyen los títulos, autores, afiliaciones, resúmenes e identificadores de cada referencia (20). En primer lugar, la base de datos Scopus fue introducida en 2004 mediante Elsevier y se conoce como la biblioteca virtual de resúmenes y citas más grande y mejor organizada de su tipo, con más de 19.500 publicaciones científicas indexadas en una amplia variedad de campos (21).

A su vez, WoS cuenta con más de 150.000 actas de congresos y 12.000 revistas de más de 250 disciplinas académicas, siendo también la base de datos de citas por suscripción más antigua del mundo. Las publicaciones en revistas indexadas en WoS se tienen en cuenta para determinar los indicadores de productividad de la investigación de las instituciones y sus puestos en los sistemas de clasificación mundial, como el Times Higher Education World University Rankings, esto contribuye a mantener el estatus de WoS como la base de datos más destacada del mundo (22).

Así mismo, una de las bibliotecas en línea más amplias de libros, revistas, obras de referencia y protocolos es SpringerLink, una base de datos digital especializada en material académico y científico. Contiene más de 6000 títulos que forman parte permanente de la colección bibliográfica y están disponibles para su descarga a texto completo (23).

Finalmente, en 1999, Elsevier y otros editores e impresores se unieron para crear ScienceDirect, una biblioteca digital con más de 10 millones de artículos y capítulos de libros a texto completo. Estos artículos y capítulos proceden en su mayoría de las más de 2.500 revistas publicadas por Elsevier. Se incluye un poco más de la cuarta parte de los artículos completos revisados por expertos en ciencia, tecnología y medicina publicados en el mundo; también se incluyen miles de títulos de libros electrónicos y aún más capítulos de libros electrónicos (24).

Debido a esto, en la presente revisión sistemática se empleó las bases de datos Scopus, Web of Science, Springer y ScienceDirect, que son las opciones más reconocidas para realizar búsquedas bibliográficas. Considerando que otros autores han desarrollado revisiones sistemáticas utilizando las mismas bases de datos (25) (26).

En cuanto a la distribución de los artículos por año, se consideró como periodo de tiempo de 2015 hasta agosto el 2022 y se obtuvo 1442 artículos tomando en cuenta la búsqueda en las bases de datos electrónicas: Scopus, Web of Science, Springer y Science Direct (**Fig. 2**).

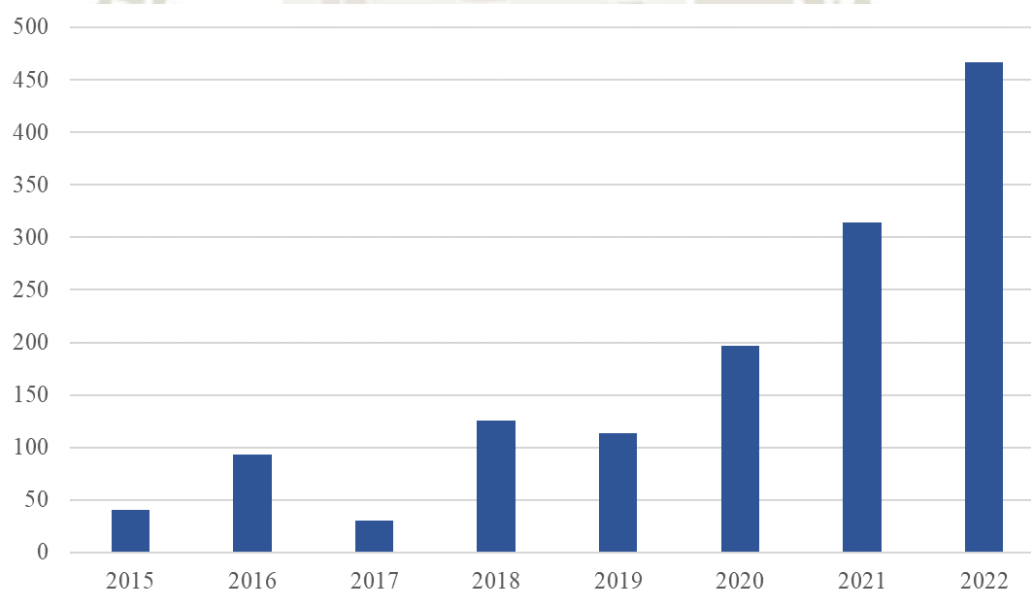


Figura 2. Distribución por año de todos los artículos encontrados en las bases de datos Scopus, Web of Science, Springer y ScienceDirect (de 2015 a agosto 2022) de los artículos seleccionados sobre la evaluación de la psilocibina y su efecto terapéutico para la depresión.

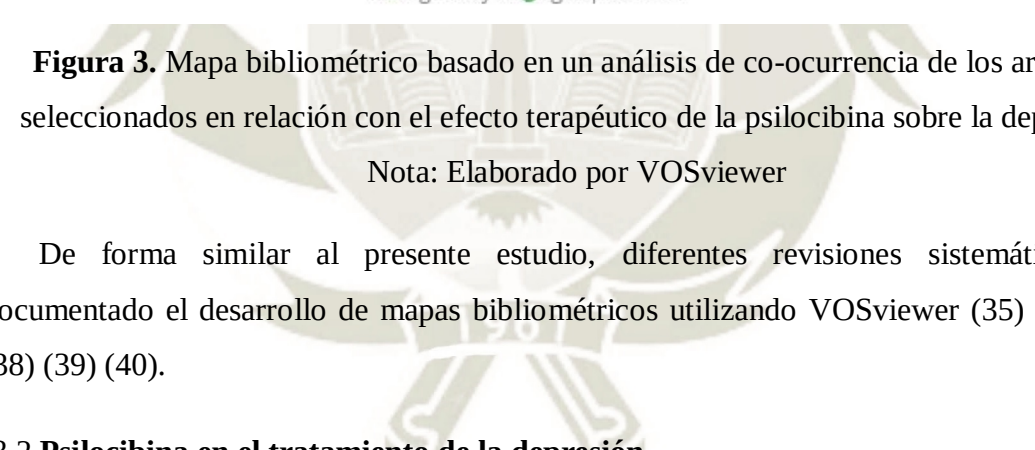
Nota: Elaboración propia

Por otro lado, la bibliometría, o estudio estadístico de la literatura científica, es la principal herramienta

utilizada en los estudios métricos de la información, ha realizado importantes aportaciones a la ciencia y es aplicable a cualquier campo por su carácter interdisciplinario (27) (28). Además, junto con la cienciometría que es el análisis estadístico de la investigación en tecnología, innovación y campos científicos, permiten obtener un examen más completo y matizado de cómo y por qué se crea el conocimiento (29) (30) . Puede utilizarse para determinar con rapidez y precisión qué investigaciones, autores, revistas, organizaciones y naciones han sido los más influyentes a lo largo del tiempo, así como para ofrecer un amplio resumen de la literatura académica en su conjunto (31).

Los mapas bibliométricos, como los de autores, revistas o palabras clave a partir de datos de co-citación o co-ocurrencia, pueden construirse y verse con la ayuda de una herramienta llamada VOSviewer, el cual es compatible con archivos de datos bibliográficos producidos por WOS, Scopus, Dimensions y PubMed y dispone de una interfaz totalmente gráfica para la construcción de redes. VOSviewer utiliza un flujo de trabajo basado en las selecciones del usuario para crear mapas bibliométricos; esto reduce la complejidad de las pantallas dadas y, por tanto, la probabilidad de que se cometan errores (32) (33) (34)

Al emplear el programa VosWiewer 1.6.19, se ejecutó un análisis de co-ocurrencia entorno a las palabras clave y 269 cumplieron con el umbral teniendo en cuenta el criterio de cinco para el mínimo de ocurrencias. Al examinar cada red con más detalle; los cuales fueron los términos encontrados principales fueron: human, psilocybine, psilocybin, depression, psychedelic agent, hallucinogens, psychotherapy, entre otros (**Fig. 3**).



Nota: Elaborado por VOSviewer

Tratamiento de la depresión

20

emociones negativas amplificadas, lo que se explica por el hecho de que también ocurre con las emociones positivas.

En otro estudio, Cameron et al. (43), realizaron una encuesta online, y el 71,8% de los consumidores recientes y no activos afirmaron que sus síntomas depresivos habían mejorado. De ellos, el 26,18% había tomado psilocibina. Sin embargo, el 4,75% dijo que sus síntomas depresivos empeoraron, el 13,1% dijo que sus síntomas ansiosos empeoraron, el 14,6% dijo que su memoria empeoró, el 14,7% dijo que tenía problemas para concentrarse o prestar atención, el 11,1% dijo que sus habilidades sociales empeoraron y el 31,25% dijo que se sentía físicamente incómodo. Así mismo, otro estudio empleó un diseño doble ciego, controlado con placebo y aleatorizado para investigar los efectos de la psilocibina (a una dosis de 0,3 mg/kg) en comparación con la niacina en pacientes con cáncer terminal que experimentaban síntomas depresivos; se utilizó el test del Inventario de Depresión de Beck (BDI) para evaluar la eficacia de la psilocibina, y los resultados indicaron que produjo mejoras inmediatas, sustanciales y sostenidas en los síntomas depresivos durante seis meses en aproximadamente el 60-80% de los pacientes. Además, la psilocibina demostró un perfil fisiológico y psicológico favorable tanto en humanos como en pruebas de laboratorio, siendo la migraña y las náuseas los efectos secundarios más comúnmente reportados (45).

3.2.1 Depresión

3.2.1.1 Etiología

Para el diagnóstico de la depresión junto con su tratamiento, conocer la psicopatología del trastorno es fundamental porque esta difiere no sólo entre individuos, sino también entre acontecimientos de la vida del mismo paciente. En cuanto a la etiología de la depresión se conoce que es multifactorial, donde participan componentes genéticos y ambientales; entre los genes implicados en los modelos biológicos de la depresión el que codifica el transportador de serotonina es el más investigado, a su vez se ha relacionado patrones específicos de alteración con los subtipos de depresión y se ha demostrado que acontecimientos traumáticos de la infancia pueden influir en la aparición de depresión en la adultez (46-50). A continuación, algunas de las causas de la depresión en más detalle.

- **Primarias**

- **Bioquímicas cerebrales**

La hipótesis predominante postula que la depresión se atribuye principalmente a una deficiencia relativa o absoluta en los niveles de noradrenalina, serotonina y dopamina, mientras que un exceso de estos neurotransmisores se asocia a la manifestación de manía. En el discurso contemporáneo, se ha propuesto que la depresión es atribuible a una reducción de los niveles de serotonina, tal vez acompañada de una inclinación hereditaria hacia una menor actividad de las células neuronales que utilizan este neurotransmisor en particular. Además, existe una correlación entre los neurotransmisores GABA y acetilcolina y la aparición de la depresión (51).

- **Neuroendocrinos**

Varios síntomas asociados al cuadro clínico, como problemas de humor, disminución de la libido, problemas de sueño, cambios en el apetito y alteración de la actividad autonómica, indican una posible disfunción hipotalámica. Aproximadamente el 50% de los pacientes presentan niveles elevados de cortisol; además, existe una correlación entre la función tiroidea y la depresión, como demuestra la presencia de depresión en varios individuos con niveles reducidos de T3. Sin embargo, cabe señalar que no todos los pacientes con depresión presentan alteraciones de la función tiroidea (51).

Otro descubrimiento significativo se refiere a la observación de que los individuos que sufren depresión presentan una reducción de la secreción de la hormona del crecimiento durante el periodo de sueño, fenómeno que persiste durante un periodo de hasta un año tras la remisión de los síntomas depresivos (51).

- **Neurofisiológicos**

Una observación notable y prevalente entre los individuos con depresión que se someten a electroencefalografía (EEG) es una reducción en la aparición de movimientos oculares rápidos (51).

- **Genéticos y familiares**

Las investigaciones llevadas a cabo con familiares han aportado datos sobre la correlación entre la depresión y la herencia genética. La prevalencia del trastorno depresivo mayor es mucho mayor, de 1,5 a 3 veces, entre los familiares biológicos de primer grado de los afectados por la enfermedad en comparación con la población general (51).

- **Factores psicológicos**

Algunos autores proponen que las variables psicógenas desempeñan un papel importante en las depresiones, sobre todo en las de menor gravedad. La creencia predominante postula que el problema de la depresión surge de distorsiones cognitivas que engendran una percepción pesimista de uno mismo, del entorno circundante y de los acontecimientos venideros. En consecuencia, se considera que el estado depresivo es un resultado consecuente de estos procesos cognitivos (51).

- **Secundarias**

- **Drogas**

Se han relacionado más de 200 sustancias farmacéuticas con el inicio de los síntomas depresivos; la mayoría de ellas presentan asociaciones poco frecuentes, mientras que una minoría selecta muestra conexiones más regulares. Entre las sustancias mencionadas figuran antiinflamatorios no esteroideos (AINE) como la indometacina, la fenocetina y la fenilbutazona, antibióticos como la griseofulvina, las sulfas y la isoniazida, medicamentos hipotensores como la clonidina, la metildopa, el propranolol, la reserpina y los antagonistas del calcio, fármacos antipsicóticos, medicamentos cardíacos como los digitálicos y la procainamida, corticosteroides y otros compuestos (51).

- **Enfermedades orgánicas**

Las reacciones psicológicas, en particular la depresión, pueden ser desencadenadas por diversas enfermedades, con ciertas afecciones que presentan una mayor probabilidad de asociación. Entre ellas se encuentran la enfermedad de Alzheimer, la

enfermedad de Parkinson, la enfermedad de Huntington, la epilepsia, la esclerosis múltiple, el hipotiroidismo, los trastornos del calcio, la feocromocitoma, la porfiria, el cáncer de páncreas y el infarto de miocardio (51).

- **Enfermedades infecciosas**

Enfermedades como: Hepatitis, influenza y brucelosis (51).

- **Enfermedades psiquiátricas**

Se ha observado que la esquizofrenia y el trastorno esquizoafectivo están asociados a la manifestación de síntomas depresivos. La depresión puede coexistir a menudo con trastornos de pánico en sus formas más avanzadas. La depresión secundaria también puede estar causada por el alcoholismo y la drogodependencia (51).

3.2.1.2 Tipos de depresión

Los episodios depresivos pueden clasificarse como leves, moderados o graves en función de la cantidad y gravedad de los síntomas mostrados. Los individuos con episodios depresivos moderados pueden tener dificultades para mantener su empleo habitual y sus compromisos sociales, pero sin interrumpirlos por completo. Por el contrario, los individuos que experimentan un episodio depresivo grave tienen muy pocas probabilidades de mantener sus actividades sociales, laborales o domésticas, excepto bajo límites significativos (52).

- **El trastorno depresivo grave**

Se caracteriza por una confluencia de síntomas que impiden la capacidad de la persona para realizar tareas profesionales, descansar lo suficiente, realizar estudios académicos, mantener una dieta regular y obtener satisfacción de actividades que antes eran placenteras. La depresión grave es un trastorno debilitante que dificulta la capacidad de la persona para realizar las actividades cotidianas habituales. Un único episodio de depresión grave puede manifestarse en una única ocasión a lo largo de la vida de una persona, aunque a menudo se repite a lo largo de toda la vida (52).

- **Depresión psicótica**

El fenómeno de la comorbilidad surge cuando en un individuo concurren un trastorno depresivo grave y un tipo de psicosis, caracterizada por un distanciamiento de la realidad, distorsiones perceptivas y falsas creencias firmemente arraigadas (52).

- **Depresión posparto**

El diagnóstico de depresión posparto se asigna cuando una mujer tiene un episodio depresivo significativo durante el primer mes después del parto. Según las estimaciones, alrededor del 10-15% de las mujeres sufren depresión posparto después del parto (52).

- **Trastorno depresivo recurrente**

La enfermedad se caracteriza por episodios recurrentes de depresión. Durante estos periodos, los individuos experimentan un estado de ánimo triste, una disminución de la capacidad para experimentar placer e interés, una disminución de los niveles de energía que se traduce en un menor compromiso con las actividades, todo ello con una duración mínima de dos semanas. Un número significativo de personas diagnosticadas de depresión presentan al mismo tiempo manifestaciones de ansiedad, trastornos del sueño y de la alimentación, sentimientos de culpa y disminución de la autoestima, dificultades para mantener la concentración e incluso síntomas físicos que carecen de una explicación médica clara (52).

- **Trastorno afectivo bipolar**

Este tipo concreto de depresión se caracteriza por la alternancia de episodios de manía y depresión, con periodos intermedios de estado de ánimo normal. Los episodios maníacos se caracterizan por un estado de ánimo exaltado o irritado, niveles de actividad elevados, mayor autoestima y menores necesidades de sueño (52).

3.2.1.3 Fisiopatología de la depresión

Múltiples investigaciones con técnicas de imagen en individuos diagnosticados de enfermedad depresiva mayor han demostrado que existen cambios estructurales en diversas regiones del cerebro, como el hipocampo, la amígdala y el córtex prefrontal dorsolateral y

ventral. Sin embargo, los hallazgos han sido inconsistentes en diferentes investigaciones (53).

- **Hipocampo**

En un estudio se examinó una cohorte de 30 individuos que sufrieron su primer episodio de depresión, revelando una notable reducción de la materia blanca del hipocampo y una asimetría entre los hemisferios derecho e izquierdo, en comparación con un grupo de control formado por 30 individuos. Las conclusiones del estudio indican que los hombres presentaban una menor cantidad global de materia total y gris en el hipocampo izquierdo, un patrón que no se detectó en las mujeres. Así mismo, en un metaanálisis que incluyó un total de 17 estudios en los que participaron 434 pacientes y 379 controles; revelaron una notable reducción del volumen del hipocampo entre los individuos diagnosticados de depresión. En concreto, el hipocampo izquierdo presentaba una disminución de volumen más pronunciada que el derecho, así como, se trató de examinar posibles cambios en el tamaño de la amígdala; sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas (54,55).

- **Amígdala**

Un metaanálisis de 13 estudios descubrió que, aunque no había diferencias en el volumen de la amígdala entre los pacientes con trastorno depresivo mayor y el grupo de control, existía una gran variación de características entre estos estudios; cuanto mayor era la proporción de individuos medicados en los estudios, mayor era el volumen de la amígdala en los individuos deprimidos en comparación con el grupo de control. En otro metaanálisis de seguimiento, los pacientes con trastorno depresivo mayor no medicados tenían volúmenes de amígdala menores que los controles, pero los pacientes tratados los tenían mayores; estos hallazgos apoyan la hipótesis de que la tristeza reduce el volumen de la amígdala y sugieren que los antidepresivos pueden promover la neurogénesis o la gliogénesis (56).

- **Corteza cerebral**

En un estudio del volumen de la corteza orbitofrontal y otras subregiones prefrontales efectuado con resonancia magnética nuclear, los resultados revelaron que los pacientes sometidos a tratamiento para la depresión presentaban una reducción del 32% en el

volumen del córtex orbitofrontal en comparación con el grupo de control, sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en el tamaño de otras subregiones. En una investigación con el objetivo de evaluar la densidad de células neuronales y gliales, así como el tamaño de las neuronas, dentro del córtex cingulado anterior, se observó que los individuos diagnosticados de trastorno depresivo mayor presentaban una densidad glial y un tamaño neuronal reducidos específicamente en la capa 6 del córtex cingulado anterior. Dado el importante impacto metabólico de la glía en las neuronas y su contribución a la función sináptica y la neurotransmisión, los hallazgos sugieren que las disfunciones en la función glial podrían comprometer potencialmente la función neuronal y aumentar la susceptibilidad a la enfermedad depresiva mayor (57,58).

- **Metabolismo de la glucosa**

La sintomatología de la depresión puede mostrar una correlación con la actividad neuronal en varias zonas del cerebro. Por ejemplo, existe una correlación positiva entre la gravedad de la depresión y el aumento del metabolismo de la glucosa en varias regiones del cerebro, como el sistema límbico, el córtex prefrontal ventromedial y temporal, determinados segmentos del córtex parietal inferior, el tálamo y secciones ventrales de los ganglios basales y el mesencéfalo. Las manifestaciones psíquicas asociadas a la depresión, incluido un estado de ánimo depresivo, patrones de pensamiento negativos y pensamientos de autolesión, tienen una correlación positiva con el metabolismo de la glucosa en toda una región sustancial que incluye las zonas ventral y media. Existe una correlación negativa entre la pérdida de motivación y la presencia de una amplia red de áreas corticales dorsales, como el córtex prefrontal dorso-lateral, el córtex parietal dorsal y el córtex de asociación temporal dorsal. En última instancia, existe una asociación positiva entre las alteraciones del sueño y una mayor activación neuronal en muchas regiones corticales y subcorticales de los individuos a lo largo de su estado de vigilia (59).

Con respecto a las anormalidades neuroendocrinas se describen como las más importantes: Producción de cortisol aumentada, el agrandamiento de las glándulas suprarrenales, la reducción de la respuesta inhibidora de los glucocorticoides y la incorrecta respuesta de los niveles de TSH a la infusión de TRH (60,61). Además, la depresión se ha relacionado con una reducción de los niveles de los moduladores positivos del GABA como el 3 alfa, 5 alfa THP y 5 beta THP (62); a su vez, varias investigaciones han determinado

que la depresión grave está asociada con anomalías en los niveles de serina, glicina y taurina en el suero, además de los aminoácidos excitadores como el glutamato y aspartato (63).

Entre las características bioquímicas más importantes de la fisiopatología de la depresión se encuentran las bajas cantidades en líquidos periféricos de ácido homovanílico (HVA), la decadencia del precursor de la serotonina, la deficiencia funcional de la noradrenalina, menor regularidad de las descargas de las neuronas de serotonina y decadencia en su recaptación plaquetaria (60,64).

Esto es significativo, ya que se sabe desde hace tiempo que la depresión clínica se asocia a un nivel de deterioro comparable al causado por las enfermedades cardiovasculares y mucho mayor que el causado por la hipertensión, la diabetes o la artritis (65,66). Incluso a nivel epidemiológico, los expertos consideran que los trastornos del estado de ánimo son un problema grave, y algunos llegan a sugerir que la depresión es la enfermedad más responsable del decaimiento de la salud de la población general (67-70).

3.2.1.4 Síntomas de depresión

La sintomatología varía de un individuo a otro según el tipo de depresión, pero generalmente es crónica y requiere terapia por un tiempo considerable, en la población su prevalencia oscila entre el 8 y el 12% (71,72). La apatía y la anhedonia, junto con una parálisis mental y la incapacidad para tomar decisiones o iniciativa, son síntomas comunes, al igual que generar un grado de angustia entre los pacientes que limita sus ganas para ejecutar incluso las actividades habituales más sencillas, altera enormemente las relaciones, los amigos, la familia y el trabajo por lo que genera consecuencias económicas y sociales (73,74).

El estado emocional predominante se caracteriza por sentimientos de depresión, irritabilidad y ansiedad. El paciente puede tener un semblante abatido, caracterizado por una boca gacha, mirada perdida y una tendencia a comunicarse utilizando expresiones breves o tonos apagados. La presencia de un estado de ánimo enfermizo suele ir acompañada de sentimientos de culpa, preocupaciones sobre la propia valía, dificultades para mantener la concentración, dificultades para tomar decisiones, disminución del interés por las actividades habituales, retraimiento de las interacciones sociales, sensación de desesperanza, desesperación y pensamientos persistentes relacionados con la muerte y el suicidio. Además, a menudo se observan alteraciones en los patrones de sueño. En algunos

casos, la intensidad del estado emocional modificado es tal que el individuo experimenta incapacidad para derramar lágrimas y expresa dificultad para transmitir diversas emociones, como tristeza, felicidad y satisfacción, para estas personas, la capacidad de llorar se considera un indicador de progreso (75).

La melancolía, antes denominada depresión endógena, es un trastorno clínicamente único caracterizado por una desaceleración cognitiva y una marcada actividad o agitación psicomotriz (como inquietud, temblor de manos y dificultad para hablar), pérdida de peso, sentimientos irracionales de culpa y anhedonia. El estado de ánimo y el nivel de actividad muestran fluctuaciones diurnas, alcanzando su punto más bajo durante las primeras horas del día. Un número significativo de individuos que experimentan síntomas de melancolía suelen referir dificultades para iniciar el sueño, numerosas interrupciones a lo largo del mismo y episodios de insomnio que se producen durante las últimas horas de la noche o las primeras de la mañana. El deseo sexual a menudo muestra insuficiencia o reducción. Además, las personas pueden presentar amenorrea, anorexia y pérdida de peso, acompañadas de las consiguientes alteraciones del equilibrio electrolítico (75).

La depresión atípica se caracteriza por el predominio de indicadores vegetativos en la presentación clínica. Estos indicadores incluyen sentimientos de preocupación y miedo, exacerbación de los síntomas durante la noche, dificultad para conciliar el sueño inicialmente, somnolencia excesiva que persiste con frecuencia a lo largo del día y agotamiento exacerbado acompañado de aumento de peso. Los individuos aquejados de este tipo concreto de depresión muestran una mejoría de sus estados afectivos en respuesta a estímulos positivos, pero a menudo sucumben incluso ante adversidades leves, lo que provoca un estado de parálisis debilitante. En consecuencia, se postula que existe un solapamiento entre la depresión atípica y los brotes de trastorno bipolar. La depresión puede clasificarse en tres clases distintas en función de la sintomatología específica que presentan los individuos (75).

- **Predominio depresivo**

El individuo presenta síntomas de bajo estado de ánimo generalizado y disminución del interés por una amplia gama de actividades. La manifestación de esta afección se caracteriza por síntomas como sentimientos de melancolía, vacío y sollozos, así como experiencias de inutilidad, culpa excesiva, pensamientos de muerte e intentos de suicidio.

Además, los individuos también pueden mostrar una reducción o abandono de las actividades que proporcionan placer, así como una disminución de la satisfacción sexual, entre otros síntomas. Dentro de este subgrupo en particular se observan con frecuencia síntomas como insomnio, hipersomnia, anorexia o hiperfagia, agotamiento, cansancio, estreñimiento, pérdida o reducción de la libido, anomalías en la menstruación. Además, los individuos pueden experimentar una inversión del ciclo diurno y también pueden referir dolor en varias regiones del cuerpo, siendo el dolor de cabeza la queja más prevalente (51).

- **Predominio somático**

Aunque un paciente deprimido puede presentar muchos síntomas somáticos, los más frecuentes están relacionados con la homeostasis, el funcionamiento cerebral y la regulación autonómica. Inicialmente, es importante señalar la presencia de pérdida de peso sin una etiología orgánica discernible, con síntomas como insomnio, somnolencia diurna excesiva y mayor susceptibilidad a la fatiga, que contribuyen al estado general de homeostasis. Además, existe una correlación firmemente establecida entre la depresión y el dolor, siendo este último la principal manifestación en el 35% de los individuos. Los tipos de dolor más frecuentes incluyen dolor articular, dolor torácico, dolor en las extremidades, dolor abdominal y neuralgias (51).

Uno de los síntomas neurológicos más frecuentes es el vértigo, que se caracteriza por una sensación de mareo, sensación de caída y marcha inestable. Además, otros síntomas frecuentes son el deterioro de la vista y las dificultades de memoria y atención. Los síntomas autonómicos incluyen una serie de manifestaciones fisiológicas, como palpitaciones, disnea, polaquiuria, sequedad de boca, estreñimiento y problemas de visión (51).

- **Predominancia de otros síntomas psiquiátricos**

En el escenario actual, los individuos presentan síntomas de ansiedad, caracterizados por una experiencia angustiosa, sudoración en las palmas de las manos, palpitaciones, falta de humedad en la boca, presencia de un bolo esofágico, sensación de vacío en el estómago y sensación de constricción en el pecho. La depresión secundaria puede manifestarse en individuos con alcoholismo y consumo de sustancias, de forma similar a

la depresión inicial. La hipocondriasis se manifiesta a menudo en las personas que sufren depresión (51).

3.2.1.5 Criterios de diagnóstico

Los criterios diagnósticos de depresión más utilizados, tanto en la clínica como en la investigación, son los de la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud (CIE-10) y los de la clasificación de la Asociación Americana de Psiquiatría (Manual Diagnóstico y Estadístico, DSM-5). No obstante, existen diferentes instrumentos de evaluación sintomatológica y funcional (76).

La evaluación de un cuadro depresivo suele implicar un examen clínico, que permite observar y evaluar numerosos signos y síntomas. Los cuestionarios y las pruebas diagnósticas rara vez se utilizan en este proceso. La evaluación de los síntomas debe incluir la existencia de síntomas clave, como depresión, anhedonia, retraso psicomotor y, con menor frecuencia, agitación psicomotora. Ciertos síntomas presentan manifestaciones claras y discernibles, como los sollozos y las fluctuaciones del peso corporal, mientras que otros requieren una investigación proactiva, como la disminución del placer en las actividades y la contemplación de la mortalidad. La capacidad de empatizar permite a los profesionales discernir posibles indicadores de depresión, sobre todo en los casos en que los síntomas depresivos pueden estar reprimidos, lo que dificulta el diagnóstico (76).

El diagnóstico se hace más difícil en los casos con depresiones somatizadas o en aquellos en los que sólo se observan síntomas orgánicos de forma prominente. Aunque la evaluación funcional es una herramienta valiosa para detectar y recoger sistemáticamente indicios de gravedad y progresión de los síntomas depresivos, no debe considerarse un sustituto de un examen psicopatológico exhaustivo en el proceso diagnóstico. Más bien, la evaluación funcional sirve como un enfoque complementario que mejora el proceso diagnóstico al proporcionar información adicional sobre el estado del individuo. La evaluación funcional se basa en el uso de escalas que deben cumplir varios criterios. Para establecer la validez de contenido, es importante investigar a fondo varios dominios, incluidos, entre otros, el estado de ánimo depresivo, la ansiedad, los síntomas motores, los síntomas cognitivos, el funcionamiento social y los síntomas vegetativos. La validez de constructo se refiere al grado en que los ítems incluidos en una escala poseen adecuación estadística para evaluar la información requerida (76).

Las escalas aplicadas deben presentar la misma puntuación cuando diversos profesionales las apliquen al mismo paciente (76).

- **Escalas autoadministradas**

Estas herramientas de diagnóstico se utilizan ampliamente debido a su facilidad de uso y capacidad de evaluación. Además, no necesitan personal especializado y son capaces de proporcionar un diagnóstico sindrómico eficaz en un breve plazo de tiempo. El fenómeno observado presenta un alto grado de sensibilidad y un grado correspondientemente bajo de especificidad (76).

- **Inventario para la depresión de Beck (Beck Depression Inventory [BDI])**

Tiene un total de 21 ítems, cada uno de los cuales suscita una respuesta en una escala que va de 0 a 3. El rango de puntuaciones extremas abarca de 0 a 63, con puntos de corte distintos que delimitan los resultados posteriores. Según los criterios establecidos, quienes puntúan entre 0 y 9 en la escala de depresión se clasifican como no depresivos. Los que puntúan entre 10 y 18 se clasifican como personas con depresión leve, mientras que las puntuaciones comprendidas entre 19 y 29 indican depresión moderada. Por último, los individuos que puntúan entre 30 y 63 se clasifican como personas con depresión grave (76).

- **Escala de Zung para la depresión**

La evaluación consta de un total de 20 líneas, en las que el paciente debe proporcionar un valor numérico de 1 a 4 para indicar la frecuencia actual de cada síntoma. La depresión se diagnostica cuando la puntuación de un individuo supera los 50 puntos, lo que constituye el umbral establecido. La fiabilidad del resultado disminuye hacia los extremos de edad (76).

- **Escala para la depresión del Centro de Estudios Epidemiológicos (CES-D)**

Diseñada en 1971 a partir de otras escalas, presenta el punto de corte que es igual o superior a 16 (76).

- **Escalas heteroadministradas**

- **Escala de Hamilton para la depresión (HDRS)**

Además de servir como herramienta diagnóstica, permite evaluar la intensidad de la imagen y detectar variaciones en la gravedad de la enfermedad a lo largo del tiempo, así como evaluar los efectos de las intervenciones terapéuticas. Es el más utilizado. El inventario consta de 21 ítems que hacen hincapié específicamente en la sintomatología somática. El rango de la respuesta se determina calculando el total de los 17 primeros elementos, lo que da como resultado un valor que cae dentro del intervalo de 0 a 52. El intervalo de 0 a 6 en la escala de depresión indica la ausencia de síntomas depresivos. Los valores comprendidos en el intervalo de 7 a 17 son indicativos de un estado de depresión moderada. Las puntuaciones de depresión que oscilan entre 18 y 24 se clasifican como moderadas, mientras que los niveles iguales o superiores a 25 indican depresión grave (76).

- **Escala para la depresión de Montgomery-Asberg (MADRS)**

Tiene 10 ítems, cada uno de ellos puntuado de 0 a 6. Es la escala más sensible al cambio evolutivo en la severidad de la depresión. La puntuación global oscila de 0 a 60 y los puntos de corte delimitan los siguientes tramos: 0 a 6: no hay depresión; 7 a 19: depresión leve; 20 a 34: depresión moderada; 35 a 60: depresión grave (76).

- **PRIME-MD (Spitzer R.L. Primary Care Evaluation of Mental Disorders)**

La herramienta de cribado consta de un cuestionario para el paciente, una guía de evaluación para el médico y cinco módulos centrados en el estado de ánimo, la ansiedad, el alcohol, la alimentación y los síntomas somatomorfos. El módulo del estado de ánimo consta de 17 elementos que se utilizan para establecer un diagnóstico, como trastorno depresivo mayor, remisión parcial del trastorno depresivo mayor, distimia, trastorno depresivo leve, trastorno bipolar, trastorno depresivo debido a trastorno físico, medicamentos o sustancias (76).

- **Two Screening Question for Depression**

Este cuestionario consta tan sólo de 2 ítems: ¿Durante el último mes ha sufrido por sentirse bajo de ánimo, triste, o sin esperanza? Y ¿Durante el último mes se ha sentido

mal debido a la falta de interés por las cosas o por no notar satisfacción por casi nada? (76).

3.2.2 Tratamiento para la depresión

El tratamiento con antidepresivos farmacéuticos suele reservarse para los episodios moderados a graves, aunque puede ser apropiado para los episodios leves en algunas circunstancias. Todos los medicamentos disponibles en la actualidad tienen una característica similar: actúan modulando uno o varios de los neurotransmisores del sistema monoaminérgico: la serotonina (5-HT), la dopamina (DA) y la noradrenalina (NA), debido a que, desde una perspectiva científica, la depresión se desarrolla cuando hay insuficientes neurotransmisores en el cerebro o los neurotransmisores presentes son incapaces de unirse a los receptores (77) (78).

A principios de 1950, se administró por primera vez isoniazida para aliviar los síntomas de la tuberculosis, y su respuesta positiva entorno al estado de ánimo, apetito y salud general de los pacientes llevaron a administrarla para tratar la depresión, ya que, la única terapia farmacéutica para la depresión en aquella época era el opio, sustancia muy adictiva; no obstante, algunas personas que utilizaron iproniazida presentaron ictericia, por lo que se retiró del mercado. Poco después, en 1958, el primero de los antidepresivos tricíclicos, la imipramina (Tofranil), fue sugerido por el psiquiatra Roland Kuhn, quién estaba realizando las primeras pruebas con el medicamento. Años después, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), entre los que se encuentran el prozac (fluoxetina), el Zoloft (sertralina) y el Paxil (paroxetina), se convirtieron en la referencia en el tratamiento psiquiátrico de la depresión, ya que no sólo funcionaban bien como antidepresivos, sino que también tenían menos efectos secundarios negativos (73).

Tabla 1. Distintos grupos de antidepresivos y sus efectos farmacológicos (79-81).

Grupo	Mecanismo de acción	Fármacos	Efectos adversos
ISRS	Inhibición de SERT (Inhibe de forma selectiva la	Fluoxetina, sertralina, fluvoxamina, paroxetina,	Náusea, diarrea, boca seca, disfunción sexual, ansiedad inicial

	recaptación de 5-HT en la membrana neuronal presináptica)	citalopram, escitalopram	
IRSN	Inhibición de SERT y NAT (Potente inhibidor de 5-HT y noradrenalina; inhibidor débil de la recaptación de dopamina)	Venlafaxina, desvenlafaxina, duloxetina, milnacipran	Cefalea, insomnio, náusea, diarrea, hiporexia, disfunción sexual, aumento de tensión arterial
IRND	Inhibición de NAT y DAT (Inhibidor de la dopamina con un efecto mínimo en la recaptación de la noradrenalina o 5-HT.)	Bupropión (anfebutamona)	Boca seca, constipación, náusea, hiporexia, insomnio, cefalea, ansiedad, aumento de tensión arterial
ISRN	Inhibición de NAT (Inhibidor de la recaptación de noradrenalina sin la actividad de inhibición de los recaptadores de serotonina)	Reboxetina, atomoxetina	Hiporexia, insomnio, mareo, ansiedad, boca seca, constipación, náusea, disfunción sexual
AMT	Agonismo MT ₁ /MT ₂	Agomelatina	Náusea, mareo, somnolencia, cefalea
A α_2	Antagonismo α -2	Mirtazapina	Aumento de apetito, boca seca, constipación, sedación, mareo, hipotensión

AIRS	Inhibición de SERT y antagonismo SHT _{2A/2C}	Trazodona	Náusea, edema, visión borrosa, boca seca, constipación, mareo, sedación, hipotensión
ATC	Inhibición de SERT y NAT	Amitriptilina, imipramina, desipramina	Visión borrosa, constipación, aumento de apetito, boca seca, náusea, diarrea, fatiga, sedación, disfunción sexual, aumento de tensión arterial
MM	Inhibición de SERT, agonista 5-HT _{1A/1B/1D} , antagonista 5-HT ₇	Vortioxetina	Náusea, cefalea, mareo, boca seca

Nota: Adaptado de Pérez (79).

Sin embargo, el uso de estos eficaces tratamientos es limitado, ya se trate de medicamentos psicotrópicos o de terapias psicológicas, ya sea porque el paciente ha evolucionado negativamente o a que sus síntomas persisten durante un largo periodo de tiempo. Además, la automedicación es un mecanismo de afrontamiento común para las personas con depresión que buscan una solución para disminuir la intensidad de sus síntomas y eliminar la angustia que están experimentando; por lo que, si se realiza aquello por un tiempo prolongado, presentará resistencia y en consecuencia será necesario ajustar las recomendaciones de medicación, sobre todo en el caso de los ansiolíticos (72).

Asimismo, las patologías somáticas y las enfermedades mentales concomitantes contribuyen con frecuencia a la resistencia, siendo especialmente frecuentes las enfermedades endocrinas, sobre todo las que afectan al eje tiroideo y suprarrenal. También la respuesta terapéutica puede verse dificultada por el uso simultáneo de betabloqueantes, antagonistas del calcio, esteroides, antihipertensivos y si el paciente presenta demencia, accidentes cerebrovasculares, trastornos convulsivos y problemas del sueño. Diversos autores hacen énfasis en el estado nutricional, adjudicando la falta de determinados nutrientes a la falta de reacción, las vitaminas B1, B6 y B12, los folatos, el Zn y Cu las sustancias implicadas con mayor frecuencia (82-86).

Por lo que, actualmente impulsado por los hallazgos científicos sobre su eficacia, ha surgido el interés en investigar la administración de la psilocibina como terapia potencial

para la depresión resistente al tratamiento. Se resumen diversos estudios recientes de la psilocibina en la **Tabla 2**, donde se reportan los diseños de estudio, las dosis y los efectos adversos en pacientes de diversas etiologías que presentan depresión.

Tabla 2. Resumen de los estudios encontrados en relación con el efecto terapéutico de la psilocibina sobre la depresión.

Artículo científico	Dosis, intervalo de dosis y métodos	Diseño de estudio	N	Efectos adversos	Conclusiones
Increased global integration in the brain after psilocybin therapy for depression. Daws et al. (87)	Ensayo clínico abierto de psilocibina fue en pacientes con TRD: Aplicaron dos dosis por vía oral con una semana de intervalo, la primera dosis fue de 10 mg (considerada baja), y la segunda dosis fue de 25mg (considerada alta). Luego de una semana de la segunda dosis se realizó una evaluación clínica presencial, y a los 3 y 6 meses fue electrónicamente. Ensayo controlado aleatorio doble ciego de fase II: Los participantes de psilocibina, con un intervalo de tiempo de 3 semanas, recibieron dos dosis de 25 mg. Para el grupo de escitalopram se administraron dos veces, la primera fue con una dosis de 1mg de psilocibina y tres semanas de escitalopram de 10mg/día, y la segunda fue 1 mg de psilocibina + 20	Ensayo clínico.	59	No se reportan.	Concluyeron que la terapia con psilocibina es prometedora como una nueva opción de tratamiento en psiquiatría, ya que en ambos ensayos, la respuesta antidepresiva a la psilocibina fue rápida, sostenida y se correlacionó con disminuciones en la modularidad de la red cerebral de la resonancia magnética funcional, lo que implica que la acción antidepresiva de la psilocibina puede depender de un aumento global en la integración de la red cerebral.

	mg de escitalopram por 22 días.				
Efficacy and safety of psilocybin-assisted treatment for major depressive disorder: Prospective 12-month follow-up Gukasyan et al. (88)	Con una separación temporal de 8 semanas para el grupo inmediato y retrasado se administraron 2 dosis de psilocibina de 20 mg/70kg y 30 mg/70 kg. La evaluación clínica se realizó al día siguiente de la dosis y a la semana de administración del medicamento. Y luego, se optó por evaluar al 1er, 3er, 6to y 12avo mes de la segunda dosis.	Ensayo controlado aleatorizado.	24	Ideación suicida baja. No se presentó eventos adversos graves.	El tratamiento con psilocibina para TDM muestra efectos antidepresivos duraderos de al menos 12 meses, superando estudios previos.
Psilocybin therapy increases cognitive and neural flexibility in patients with major depressive disorder. Doss et al. (89)	Se propuso en un intervalo de 1,6 semanas, 2 sesiones de psilocibina. La primera dosis fue de 20 mg/70kg (moderadamente alta), y la segunda dosis de 30mg/70mg (alta); que fueron administradas por vía oral a través de cápsulas.	Diseño pre versus post-tratamiento.	24	No se reportaron.	Concluyeron que la terapia con psilocibina puede mejorar la flexibilidad cognitiva en enfermedades psiquiátricas. Sin embargo, se resaltó que existen posibles limitaciones de la flexibilidad neural inducida por psicodélicos y su relación con las mejoras cognitivas.
Effects of Psilocybin-Assisted Therapy on Major Depressive Disorder	Con un intervalo de 1.6 semanas se administró dos dosis de psilocibina. La primera dosis fue de 20 mg/70kg (moderadamente alta), y la segunda dosis de	Ensayo clínico controlado aleatorio.	24	Emocionales: Ganas de llorar, sufrimiento emocional y/o físico, desesperación,	Demostraron que la terapia asistida con psilocibina es eficaz, pues produce efectos antidepresivos amplios y sostenidos

Davis et al. (90)	30mg/70mg (alta); por vía oral en cápsulas blandas.			aislamiento y soledad. Físicos: Dolor de cabeza, malestar físico y distorsión visual.	en los pacientes con TDM.
Effects of psilocybin therapy on personality structure, Erritzoe et al. (91)	La dosis de psilocibina fue administrada vía oral en dos oportunidades de 10 y 25 mg con una semana de intervalo. Los controles fueron al inicio del estudio, con un seguimiento de tres meses.	Diseño de pre-post tratamiento.	20	No se reportaron.	El estudio concluyó que la terapia psicológica con la dosificación de psilocibina en pacientes con depresión mayor.
Increased amygdala responses to emotional faces after psilocybin for treatment-resistant depression. Roseman et al. (92)	Fueron dos dosis con un intervalo de una semana. La primera dosis fue de prueba con 10mg, y la segunda fue de 25 mg considerada terapéutica.	Ensayo clínico.	20	No se reportaron.	Concluyeron que la psilocibina parece ser un medicamento alternativo seguro, rápido y potencialmente duradera en su acción antidepresiva.
Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: six-month follow-up. Carhart et al. (93)	Los pacientes seleccionados recibieron dos dosis con una diferencia de una semana. La primera dosis fue de 10 mg, y la segunda de 25mg. También, recibieron controles a la semana, los tres y seis meses.	Ensayo clínico abierto.	20	Efectos secundarios más comunes fue ansiedad transitoria y dolores de cabeza. No se reportaron efectos adversos graves.	Mencionaron que se observó buena tolerabilidad frente al tratamiento y que hubo una mejora de los síntomas hasta los seis meses del tratamiento.

Quality of Acute Psychedelic Experience Predicts Therapeutic Efficacy of Psilocybin for Treatment- Resistant Depression. Roseman et al. (94)	Recibieron dos dosis durante la investigación, una de 10mg (dosis baja) y la segunda de 25mg (dosis alta), con un intervalo de una semana. Los controles post-tratamiento fueron a la semana, 5 semanas, 3 meses y 6 meses.	Ensayo clínico.	19	Describieron ansiedad típica, falta de placer (anhedonia), optimismo y pesimismo.	Determinaron que la psilocibina obtuvo resultados clínicos favorables para los pacientes con TRD.
Therapeutic Alliance and Rapport Modulate Responses to Psilocybin Assisted Therapy for Depression. Murphy et al. (95)	Psilocibina: Fueron dos dosis con un intervalo de tiempo de tres semanas de 25 mg cada uno. Escitalopram: Recibieron dos dosis de 1 mg de psilocibina con un intervalo de tres semanas. Pero en este grupo, consumieron cápsulas de 10 mg de escitalopram durante las tres semanas, y luego en la segunda dosis fue el doble, de 20mg hasta finalizar el ensayo (tres semanas).	Ensayo clínico, doble ciego, controlado, de fase II, con dos grupos (Escitalopram vs. Terapia asistida de psicodélicos).	59	No se reportaron.	Los hallazgos sugirieron una relación entre la alianza terapéutica y el rapport, ya que hubo mejoras en la gravedad de los síntomas, siendo más afectadas por la ruptura emocional y la experiencia tipo místico.
Changes in music-evoked emotion and ventral striatal functional connectivity after psilocybin therapy for depression.	La primera dosis administrada vía oral fue de 10 mg de psilocibina (dosis baja), luego de una semana se administró la segunda dosis de psilocibina a 25 mg (dosis alta).	Ensayo clínico abierto con ausencia de placebo.	19	No se reportaron.	Se halló que la música evocó en los pacientes un aumento de placer (evaluado a través de la resonancia magnética

Shukuroglou et al. (96)					funcional) después del tratamiento de la psilocibina para la depresión, que se correlacionó con puntuaciones favorables de anhedonia.
Psilocybin for treatment-resistant depression: fMRI-measured brain mechanisms. Carhart et al. (98)	Fueron dos dosis: la primera dosis fue de 10 mg y la segunda de 25mg, con un intervalo de una semana.	Ensayo clínico	19	No se reportaron.	Documentaron los cambios de flujo sanguíneo cerebral en estado de reposo y conectividad cerebral después del tratamiento de la psilocibina. La disminución del flujo sanguíneo de la amígdala se correlacionó con una reducción de los síntomas depresivos.
Psilocybin with psychological support improves emotional face recognition in treatment-resistant depression. Stroud et al. (99)	Se aplicó dos dosis con un intervalo de una semana. La primera fue de 10 mg (dosis baja) de psilocibina y la segunda fue de 25 mg (dosis completa).	Ensayo clínico abierto.	17	No se reportaron.	Concluyeron que la psilocibina asociada a terapia psicológica tuvo un efecto positivo, pues se reportó menos anhedonia en los participantes con depresión.
The efficacy of COMP360 psilocybin	Los participantes fueron asignados al azar para la dosis de COMP360 1 mg, 10 mg y 25 mg en una	Ensayo clínico de fase IIb, internacional, multicéntrico,	233	No se reportaron	Concluyeron que, junto con la preparación y psicológico, una

therapy in treatment-resistant depression: exploratory results from a phase IIb randomised controlled trial .Goodwin et al. (101)	sesión asistida por un terapeuta. Realizaron un seguimiento durante 12 semanas después de la administración.	aleatorizado, de dosis fija y doble ciego.			dosis de 25 mg de psilocibina COMP360 demostró beneficios adicionales para los participantes además de la disminución de los síntomas depresivos.
Psilocybin-assisted group therapy for demoralized older long-term AIDS survivor men: An open-label safety and feasibility pilot study. Anderson et al. (102)	Las dosis en mg/kg de psilocibina fueron de: - Grupo cohorte 1: 0.3 - Grupo cohorte 2: 1 - Grupo cohorte 3: 0,36	Estudio piloto abierto.	18	Se reportaron: Nauseas, Dolor de cabeza, Paranoia, Agitación, Marcha inestable, Taquicardia, Incontinencia urinaria, Cambios visuales y Trastorno del pensamiento. No se reportaron efectos adversos graves.	Concluyeron que el acompañamiento psicológico con psilocibina es efectivo, y una seguridad relativa frente a pacientes con desmoralización.

Nota: Elaboración propia

3.2.3 Psicodélicos

El término "psicodélico" se refiere a una diversidad de sustancias químicas que se conocen por inducir estados alterados de conciencia, y sus orígenes se remontan a las palabras griegas psyche (que significa "mente") y delein (que significa "desvelar") (103). Los psicodélicos son sustancias químicas que pueden cambiar el estado de conciencia modulando en el sistema nervioso central, la transmisión serotoninérgica (104), y pueden clasificarse en tres categorías en relación a los efectos subjetivos que producen en la mente: psicodélicos clásicos, también conocidos como alucinógenos o, más recientemente, psicodélicos serotoninérgicos; empatógenos, también conocidos como entactógenos o potenciadores de los sentimientos; y los onirotógenos también conocidos como potenciadores de la fantasía (105). Cumplen objetivos ceremoniales, espirituales y terapéuticos cuando se toman en sus formas tradicionales (104).

Las sustancias químicas conocidas como serotoninérgicas o psicodélicas clásicas alteran la manera de interpretación del cerebro en cuanto a la información visual y auditiva que recibe. Esto provoca ciertos efectos en los campos visual y auditivo, y pueden producirse temporalmente efectos sinestésicos. Sus efectos están asociados principalmente por el agonismo del subtipo de receptor de serotonina 5-HT_{2A}, que se encuentra sobre todo en la corteza cerebral (106). El LSD-25, también conocido como dietilamida del ácido lisérgico, es un ejemplo de sustancia química que entra en esta categoría. Fue fabricada por primera vez por el químico Albert Hoffman, que utilizó como material de partida ácido lisérgico obtenido del cornezuelo del centeno; así como, la psilocibina, el ingrediente psicoactivo de las llamadas setas mágicas o alucinógenos, y la mescalina, el psicoactivo ingrediente del cactus peyote (104).

Los empatógenos o entactógenos son sustancias que aumentan el acceso al ámbito emocional de la persona, fomentando los procesos de empatía, comunicación e interacción, al tiempo que evitan las típicas distorsiones perceptivas y mentales provocadas por los psicodélicos tradicionales (108). Sus efectos terapéuticos se deben a la forma en que interactúa con los transportadores de membrana (SERT, NAT y DAT) y vesiculares (VMAT2), esto hace que aumenten los niveles de serotonina, noradrenalina y, en menor

medida, dopamina fuera de las células. En esta categoría se encuentran sustancias como la 3,4-metilendioxfanfetamina (MDA) y el componente psicoactivo del éxtasis, la 3,4-metilendioximetanfetamina (MDMA) (109,110).

Por último, los oneirogénicos, también conocidos como generadores de sueños, se distinguen por el hecho de que generan visiones que son comparables a las que se producen durante los sueños y pueden ir acompañadas de potentes sensaciones sensoriales a nivel físico (105). En esta categoría encontramos la ibogaína, que se aisló por primera vez de *Tabernanthe iboga*, arbusto africano; así como el brebaje amazónico conocido como ayahuasca, que suele producirse partiendo de especies vegetales como *Psychotria viridis* y *Banisteriopsis caapi* (111,112).

Estas sustancias químicas se investigaron en la comunidad científica con el fin de identificar posibles aplicaciones psicoterapéuticas; el primer modelo, desarrollado en 1835 por psiquiatras, no se basaba en un psicodélico, sino en el hachís. En años posteriores, investigadores de la comunidad científica, como Louis Lewin, Havelock Ellis y Kurt Beringer, fueron algunos de los responsables de popularizar el uso de la mescalina (113). El LSD-25 fue sintetizado inicialmente en 1938 por Albert Hofmann, científico suizo que por aquel entonces intentaba crear un analéptico. Sus capacidades psicoactivas no se descubrieron hasta 1943, cuando este investigador ingirió de manera accidental la droga y experimento directamente de cómo afectaba a su mente (114).

Por ello, las primeras investigaciones sobre este tema se centraron en la farmacología de la conciencia. En este enfoque, el fármaco facilitaba el acceso al inconsciente del paciente, lo que aceleraba y profundizaba el proceso de análisis, que en última instancia conducía al tratamiento (115); el concepto principal del enfoque psicolítico era el empleo de dosis bajas de estos fármacos como medio para acceder a recuerdos inconscientes reprimidos. Por ejemplo, al principio, Busch y Johnson (116) caracterizan los encuentros con el LSD como un estado de toxicidad temporal y debido a que este estado disminuye las barreras de supresión, puede ser eficaz para reducir el proceso de psicoterapia.

Posteriormente, se puso menos énfasis en el uso de dosis modestas para tener un acceso al inconsciente, que en el uso de grandes dosis para crear experiencias cumbre o trascendentales, con el fin de inducir una transformación en la perspectiva del paciente tanto de sí mismo como del mundo (117).

La decisión de prohibir estos medicamentos se tomó entonces más en respuesta a un problema político que a una preocupación sanitaria. El Convenio de las Naciones Unidas por 1971, en el apartado Sustancias Psicotrópicas incluyó los psicodélicos en la primera categoría de sustancias químicas restringidas, a pesar de que varios artículos científicos sugerían que estos compuestos podían tener un uso terapéutico. Debido a ello, la agenda de investigación psicodélica se fue archivando gradualmente; como resultado, seis de los setenta proyectos de investigación que estaban en marcha en 1966 llegaron hasta los años setenta, y en 1980 se habían interrumpido casi todos los estudios clínicos sobre el tema (118).

Sin embargo, desde el año 1990 se ha producido un renacimiento de la investigación sobre los psicodélicos, especialmente se está investigando la eficacia de estos compuestos como terapia alternativa de diversas enfermedades mentales (90). El resurgimiento del interés por las drogas psicodélicas se está produciendo en un nuevo marco metodológico, en el que la investigación clínica que emplea ensayos con grupos de control y aleatorización se ha convertido en el estándar; en el pasado, la investigación en psicofarmacología a menudo se basaba en el informe de casos y la presentación de datos en lugar de utilizar métodos de doble ciego o de comparación de grupos (119).

Las investigaciones llevadas a cabo en entornos terapéuticos durante las últimas décadas parecen apuntar a un futuro brillante para el tratamiento psicodélico, en consecuencia, varios autores han planteado la hipótesis de que en los próximos años se producirá un cambio significativo en el campo de la psiquiatría (113). El estudio del tratamiento para el trastorno depresivo mayor a partir de la eficacia de la psilocibina se encuentra actualmente en la fase II; ha recibido de la FDA la clasificación de "terapia innovadora", esta distinción es concedida a técnicas terapéuticas innovadoras cuyos primeros datos clínicos muestran una mejora considerable respecto a los tratamientos disponibles actualmente (120).

Los ensayos clínicos realizados y publicados por investigadores de Imperial College de Londres y la Universidad Johns Hopkins demuestran tras sólo dos sesiones de psilocibina que muchos pacientes experimentan una mejoría significativa de sus síntomas depresivos y, en la gran mayoría de los casos, esta mejoría se mantiene durante al menos otros seis meses (121-123). Así mismo, en recientes estudios in vitro ha quedado demostrada la capacidad de la psilocibina para promover procesos de plasticidad en el sistema nervioso y

que sus efectos son duraderos tras sólo dos dosis. Como parte del estudio de fase II que se está llevando a cabo, la psilocibina se está estudiando ahora en contraste con el escitalopram, inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (124-125).

Por otro lado, el empleo de MDMA como terapia alternativa del trastorno de estrés postraumático es prometedor, esta línea de estudio se encuentra ahora en fase III, y está mostrando resultados que no sólo son duraderos, sino que también necesitan sólo dos dosis de la sustancia (126). La administración de esta sustancia está asociada con la liberación de 5-HT en el cerebro, y las consecuencias psicológicas registradas por su ingesta incluyen un bajo nivel de ansiedad, mayor sensación de bienestar y estado de ánimo, mayor sensibilidad a las emociones, alteraciones moderadas del pensamiento y alucinaciones leves (127). Un estudio preliminar ha demostrado que la principal forma en que la MDMA funcionaría como terapia es cambiando la manera en que interpreta el cerebro las señales peligrosas haciendo principalmente que la amígdala esté menos activa (128). Los relatos subjetivos de los participantes han sido corroborados por observaciones de la recuperación de recuerdos negativos autobiográficos, donde se reporta una menor actividad en la región vinculada a la codificación de emociones desagradables, es decir, el lóbulo temporal anterior izquierdo (129).

Uno de los principales atractivos de la investigación de la MDMA para la terapia del trastorno por estrés postraumático es su potencial para aumentar los niveles de oxitocina en la sangre, lo que está relacionado con un comportamiento más altruista en las personas (130). Dado que es más probable que se codifiquen los recuerdos positivos que los negativos tras el consumo de MDMA, se ha planteado la hipótesis de que esta droga puede ayudar a mejorar la alianza psicoterapéutica, que se ve obstaculizada por la dificultad inherente al trastorno para confiar en el terapeuta (131).

Así mismo, estudios que utilizan métodos de observación han demostrado que la ayahuasca es una terapia eficaz para las afecciones asociadas con el abuso de drogas (132,133). Es una bebida psicoactiva que se crea, entre otras cosas, a partir de las hojas de *Psychotria viridis* y *Banisteriopsis caapi*, en la Amazonia sudamericana se utiliza en situaciones ceremoniales y como herramienta de diagnóstico (134,135). Su administración está relacionada con el desarrollo de intensas imágenes visuales, cambios en los procesos cognitivos y perceptivos, y alteraciones significativas tanto del usuario como de su entorno (136).

Los investigadores pudieron establecer una conexión entre los efectos subjetivos de la ingesta de ayahuasca y el aumento de la actividad en áreas cerebrales asociadas a un circuito responsable de la función de enterocepción mediante el uso de una técnica denominada tomografía computarizada por emisión monofotónica (SPECT). Los autores también respaldan la hipótesis de Damasio, que afirma que tener acceso a representaciones fisiológicas facilita la generación de emociones subjetivas en un grado superior de procesamiento (137).

De forma similar, la ketamina, una sustancia con efectos anestésicos, funciona como antagonista de los receptores NMDA. Se estudió fuera de su uso médico tradicional como simulador putativo de la sintomatología de la esquizofrenia, así como en la producción de ilusiones de pertenencia corpórea (138,139). Su consumo provoca alteraciones de la afectividad, la alergia, la volición, la apatía, memoria a corto plazo y alteración en la concentración (140).

Investigaciones recientes han demostrado que las sesiones de psicoterapia asistidas por una dosis elevada (psicodélica) de ketamina son más eficaces para promover la abstinencia de la heroína que las asistidas por una dosis baja (no psicodélica) de la droga (141). Otros estudios corroboraron estos resultados al demostrar que un total de tres sesiones de psicoterapia asistida con ketamina es superior a una del tratamiento convencional con el fin de tratar la adicción a la heroína (142).

3.2.4 Hongos productores de psilocibina

La psilocibina es derivado originalmente de especies fúngicas principalmente del género *Psilocybe*. En el cuerpo, la psilocibina se desfosforila para formar el agente bioactivo psilocina; la psilocibina y la psilocina, al igual que el neurotransmisor serotonina, tienen similitudes estructurales. Por lo que, a grandes rasgos, la serotonina y la psilocina se unen a los receptores de 5-hidroxitriptamina (5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B} y 5-HT_{1D}) interrumpiendo la neurotransmisión serotoninérgica produciendo efectos fisiológicos (143).

La evidencia más antigua del consumo ritual de especies de *Psilocybe* se encuentra en Mesoamérica y está registrada en el Códice “Yuta Tnoho” o “Vindobonensis Mexicanus I” perteneciente a la cultura mixteca y representa un ritual religioso en el que numerosas deidades mixtecas comen setas mágicas justo antes del amanecer (144); y a pesar de la

prohibición del consumo de hongos alucinógenos, el uso de especies de *Psilocybe* continúa hasta el día de hoy en grupos étnicos mexicanos como los chatines, chinantecos, matlazincas, mazatecas, mixes, náhuatl, purépechos, totonacas y zapotecas. En México 57 especies alucinógenas de *Psilocybe* han sido descritas; de estas, 35 especies y 9 variedades han sido reportadas como utilizadas por grupos étnicos y mestizos principalmente en el sur y centro del país (145,146).

Los hongos *Psilocybe* inducen alucinaciones y sinestesia que dan como resultado una experiencia similar al trance que se cree que permite la disociación del alma del cuerpo. Como resultado, los médicos tradicionales o los chamanes pueden facilitar los diagnósticos de dolencias corporales, la introspección, la autocuración y la revelación de la ubicación de las personas perdidas. Además de estas aplicaciones metafísicas, los hongos *Psilocybe* son utilizados tradicionalmente por las comunidades indígenas para tratar la ansiedad, el reumatismo y como analgésicos para aliviar el dolor estómago y de dientes (147,148).

Actualmente, se ha demostrado que hay especies de al menos 8 géneros de hongos reconocidos que realizan la producción biosintética de psilocibina y psilocina: *Galerina*, *Gymnopilus*, *Conocybe*, *Inocybe*, *Pholiotina*, *Pluteus*, *Panaeolus* y *Psilocybe* (149-150). No obstante, en su mayoría de hongos conocidos que producen la psilocibina pertenecen al género *Psilocybe* sensu stricto (ss), del cual se aislaron por primera vez la psilocibina y la psilocina (151); es probablemente el género más conocido que contiene más de 150 especies distribuidas en todo el mundo y representada por la especie tipo *Psilocybe semilanceata* (152).

Los hongos se describen como pequeños hongos marrones o pequeños hongos blancos con una capa viscosa cuando están húmedos, esporas de color negro oscuro a púrpura y las esporas de color marrón púrpura oscuro (153-156). Otras características incluyen una película gelatinosa separable, bordes branquiales blanquecinos con flecos y aspectos típicamente colliboides o micenoides (157,158). Los sombreros y tallos de algunas especies pueden magullarse de un color azul verdoso cuando el hongo está dañado, envejecido o seco, lo que indica la presencia de compuestos psicodélicos (159).

Las características morfológicas de las especies de *Psilocybe* a menudo incluyen el azulado, indicativo de la presencia de psilocibina, entre ellas se tiene a *P. chuxiongensis*,

P. cinnamomea, *P. thaiaerugineomaculans*, *P. thaicordispora*, *P. thaiduplicatocystidiata* y *P. thaizapoteca* (153,160,161). La psilocibina se puede medir con precisión en especies azuladas mediante métodos fisicoquímicos (162). Las especies de *Psilocybe* actualmente descritas son saprotróficas y se encuentran en una diversidad de sustratos que incluyen estiércol de herbívoros, pastos, raíces, musgo, madera y suelo (157).

No se conoce ninguna especie de *Psilocybe* que sea venenosa o mortal. Sin embargo, numerosas especies potencialmente mortales de *Conocybe*, *Galerina* e *Inocybe* se parecen a *Psilocybe* en apariencia. Por ejemplo, *Galerina autumnalis*, que se parece a la *Psilocybe stuntzii*, puede matar en 7-10 días si se ingiere por error debido a graves molestias estomacales, vómitos violentos y fallo del hígado y los riñones (157).



Figura 4. Hongos productores de psilocibina (A) *Psilocybe semilanceata*, (B) *Psilocybe chuxiongensis*, (C) *Psilocybe stuntzii* (flecha blanca), creciendo junto a *Galerina autumnalis* (flecha negra), (D) *Panaeolus cyanescens*, (E) *Panaeolus axfordii*, (F) *Psathyrella* sp., (G) *Pluteus cervinus*, (H) *Pluteus cyanopus* y (I) *Pluteus salicinus*, (J) *Gymnopilus liquiritiae*, (K) *Armillaria mellea*, morfológicamente similar a *G. spectabilis* (L). Nota: Tomado de Strauss et al. (156).

3.2.5 Farmacocinética de la psilocibina

Alrededor de 200 tipos diferentes de hongos basidomicetos contienen psilocibina (4-fosforiloxi-N, N-dimetiltriptamina), alcaloide dentro de las triptaminas de gran flexibilidad conformacional (163). Se compone de un esqueleto de indol que tiene un grupo fosfato unido al anillo bencénico; además, los grupos metilo hacen que la molécula sea más lipofílica, lo que le permite llegar al sistema nervioso central (164). Dentro del cuerpo (**Fig. 5**), la psilocina (4-hidroxi-N, N-dimetiltriptamina), que es el compuesto biológicamente activo, se genera a partir de la psilocibina mediante un rápido proceso de desfosforilación (162).

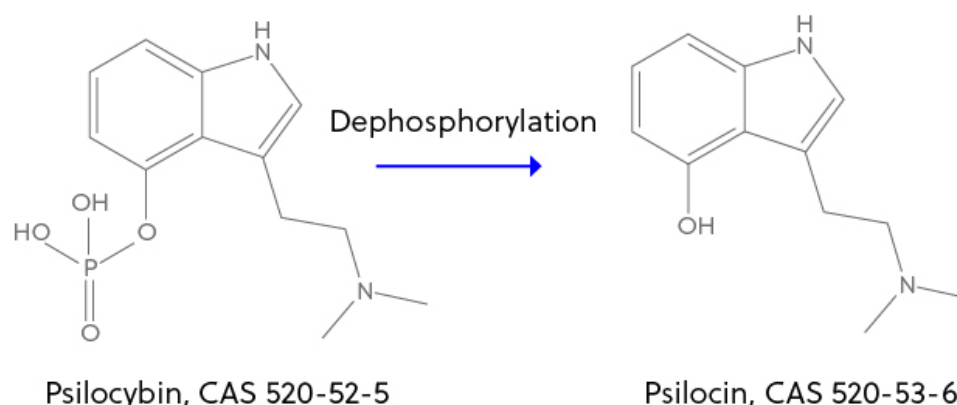
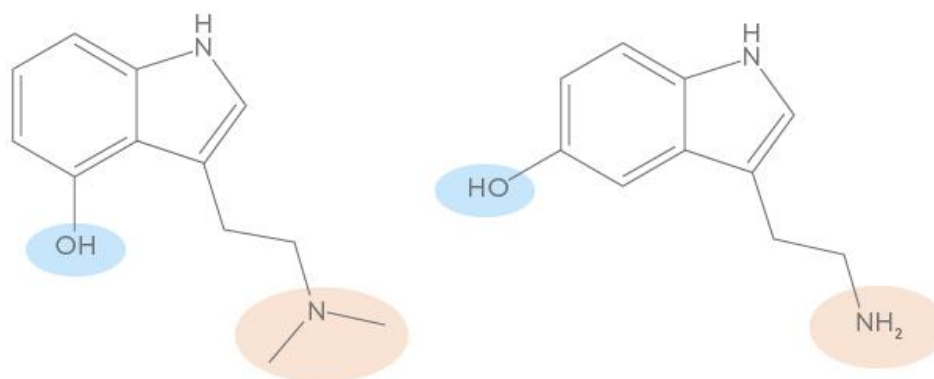


Figura 5. Desfosforilación de la psilocibina.

Nota: Tomado de Passie et al. (162).

La psilocina tiene una estructura bastante similar a la de la serotonina (5-hidroxitriptamina) (**Fig. 6**), lo que le permite unirse a los receptores 5-HT, pero con una afinidad diferente; comparten el esqueleto de la triptamina, pero la ubicación del grupo hidroxilo las diferencia y la psilocina presenta un par de grupos metilo conectados a la triptamina (162).



Psilocin, CAS 520-53-6

Serotonin, CAS 50-67-9

Figura 6. Estructura química de 5-HT y psilocina.

Nota: Tomado de Passie et al. (162).

Su forma refinada se utiliza en investigación clínica, puede disolverse en agua, es muy poco soluble en metanol y etanol, y se oxida por exposición a la luz solar; mientras que el esclerocio o las trufas secas son las formas más extendidas de consumo con fines recreativos (165).

La desfosforilación se produce como resultado del pH ácido del estómago y de las enzimas que se encuentran en el yeyuno, el colon, el hígado, los riñones y la sangre, denominadas fosfatasas alcalinas. La psilocina es una molécula que se vuelve liposoluble cuando se elimina el radical fosfato que confiere a la psilocibina su solubilidad en agua, esto explica por qué la psilocina tiene una mayor biodisponibilidad, por qué se absorbe fácilmente en los intestinos y por qué tiene un alto índice de éxito al atravesar la barrera hematoencefálica. Según estudios, los efectos son bloqueados por la inhibición competitiva de la fosfatasa alcalina con el sustrato -glicerolfosfato, así como, en investigaciones la psilocibina no se ha detectado en sangre u orina (166,167).

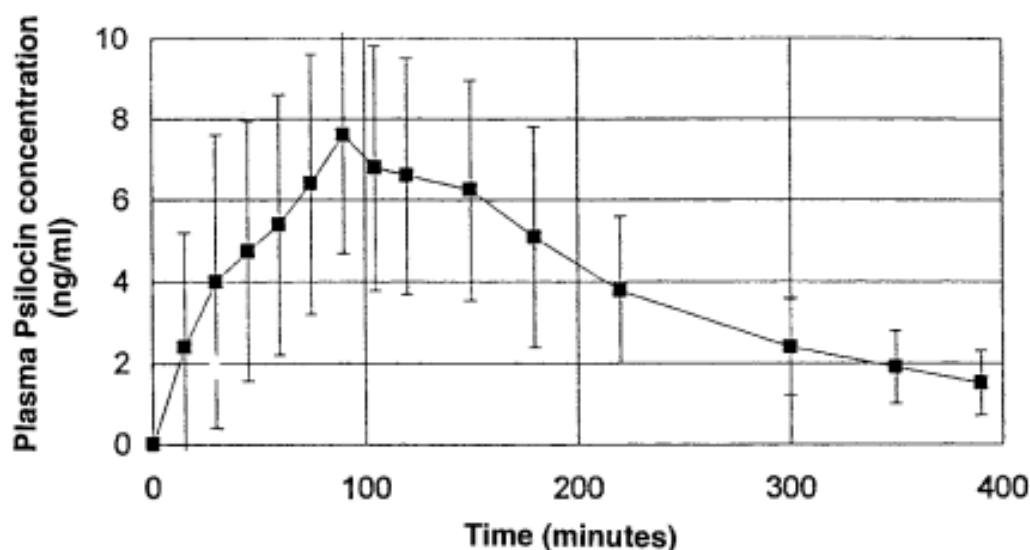


Figura 7. Curva dosis-tiempo psilocina.

Nota: Tomado de Halama et al. (148).

Los efectos de la psilocina, cuando se da la administración por vía oral, empiezan a manifestarse al cabo de unos 20 a 40 minutos, alcanzan su punto álgido al cabo de unos 60 a 90 minutos, y duran frecuentemente en total entre 4 y 6 horas (**Fig 7**), no obstante, el metabolismo de la psilocina puede cambiar a partir de diversos factores como la dosis, las variaciones individuales en el metabolismo y la química cerebral y los niveles de monoaminoxidasa (MAO) (162,168). Finalmente, la psilocibina y sus compuestos continúan metabolizándose hasta que los niveles de psilocibina en el plasma se reducen lo suficiente como para hacerlos incapaces de producir efecto alguno (169).

En los ensayos clínicos, 0,3 mg/kg es una dosis típica, y su $C_{m\acute{a}x}$ y AUC para una concentración constante de 25 mg serían comparables, y aunque las dosis de 0.6 mg/kg son superiores en cuanto a las probablemente terapéuticas, no se produjeron acontecimientos adversos físicos o psicológicos durante ninguna dosis ni en los 30 días posteriores a ella (166). En la **Tabla 3** se muestran en dependencia de la dosis, los diferentes parámetros farmacocinéticos.

Tabla 3. Parámetros farmacocinéticos, AUC y $C_{\max}$ de psilocina en plasma por nivel de dosis.

Dosis	0.3 mg/kg	0.45 mg/kg	0.6 mg/kg
Área bajo la curva concentración-tiempo (AUC)	140 $\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$ (102 -175)	213 $\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$ (150–261)	267 $\mu\text{g}\cdot\text{h/L}$ (201-175)
Tiempo para alcanzar la concentración máxima ($T_{\max}$)	2.03 h (1.15-2.07)	2.03 h (1.3–3)	2.05 h (1.55-2.08)
Concentración máxima ($C_{\max}$)	16 $\mu\text{g/L}$ (14.5-17.2)	26 $\mu\text{g/L}$ (22.7–35.1)	37.6 $\mu\text{g/L}$ (27.7-43.2)

Nota: Datos expresados en mediana y percentil 25 y 75. Tomado de Brown et al. (166).

La psilocibina sigue un modelo farmacocinético lineal unicompartmental y un compartimento bidireccional para el glucurónido de la psilocina (**Fig 8**). No obstante, en voluntarios sanos la concentración plasmática de psilocina varía mucho de una sesión a otra. Esto se debe principalmente a dos factores no farmacológicos: el estado mental previo al consumo y el entorno de apoyo tanto físico como psicológico (166).

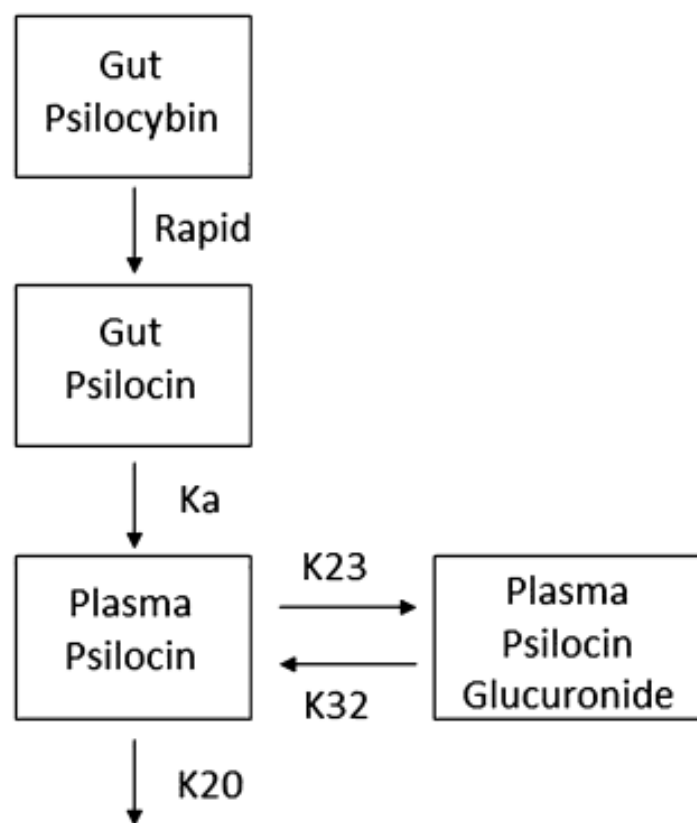


Figura 8. Modelo farmacocinético de psilocibina.

Nota: Tomado de Brown et al. (166).

La psilocibina tiene una biodistribución similar en todos los órganos, incluido el cerebro, tras la administración intravenosa; sin embargo, en esta vía, la psilocibina sufre una rápida desfosforilación y desaparece rápidamente del sistema circulatorio en comparación con la administración oral; los efectos comienzan entre uno y dos minutos después de la administración intravenosa, alcanzan su pico máximo entre cuatro y cinco minutos y duran aproximadamente 20 minutos (162).

La psilocina tiene un tiempo de vida media fisiológico de unas dos o tres horas en el cuerpo humano. Enzimas que se encuentran en el hígado, como el aldehído deshidrogenasa y la monoamino oxidasa, son responsables de los procesos de desaminación y desmetilación que conducen a la degradación de esta molécula (169).

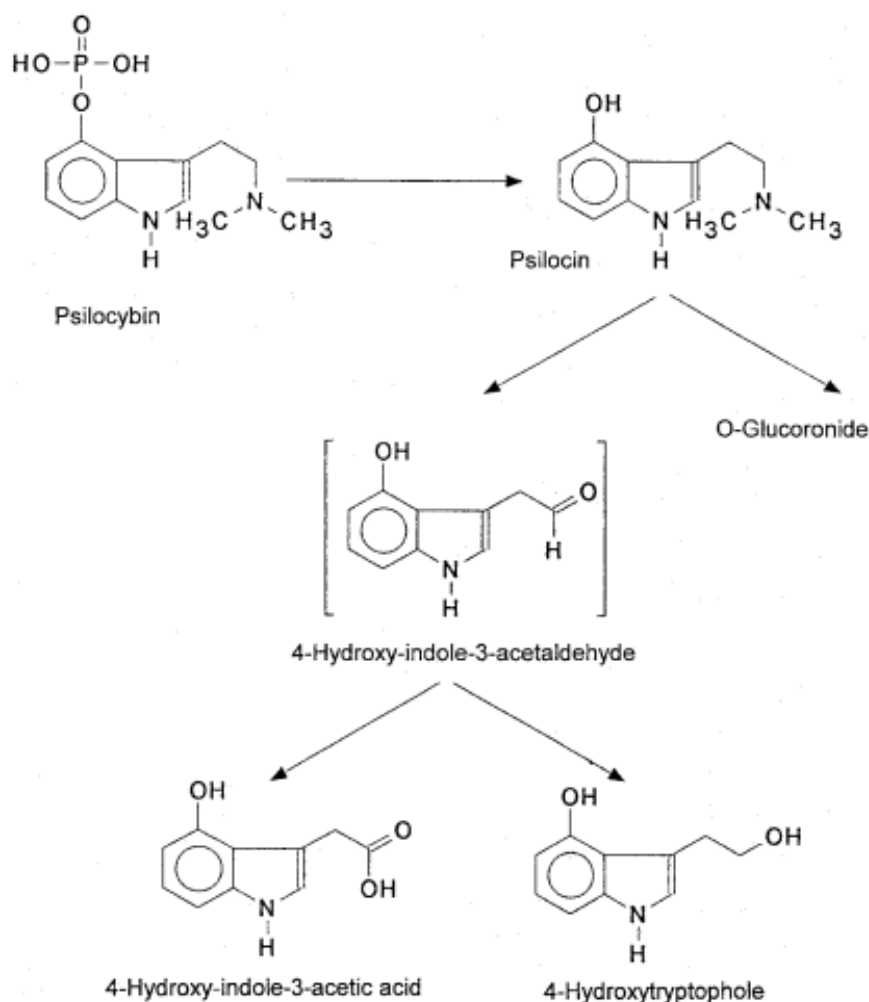


Figura 9. Metabolismo de la psilocibina.

Nota: Tomado de Passie et al. (162).

Los grupos hidroxilo de la psilocina se degradan por glucuronidación, y los residuos resultantes son excretados por los riñones; además se han encontrado metabolitos (**Fig 9**) como el 4-hidroxi-indol-3-acetaldehído, el ácido 4-hidroxi-indol-3-acético y el 4-hidroxitriptofol como productos de los procesos de desaminación y oxidación. Así como, el procedimiento de metilación también produce derivados N-metilados, como la 1-metil-psilocibina y la 1-metil-psilocina (168,169).

3.2.6 Mecanismo de acción de la psilocibina

En el sistema nervioso central, los receptores de serotonina, son estimulados por la psilocina, que actúa a través de este mecanismo. Aunque los receptores 5-HT_{2A} son más abundantes en las células piramidales de la capa V del neocórtex, también se han encontrado en los núcleos talámicos, el hipocampo, los cuerpos mamilares y el cuerpo estriado (170).

La tomografía por emisión de positrones (PET) ha confirmado linealidad sobre la conexión entre psilocina y el receptor 5-HT_{2A}, también con los receptores 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B} y 5-HT_{1D} mostrando una correlación entre los niveles en sangre, la ocupación del receptor y la experiencia subjetiva del consumidor (171).

Así mismo, la incidencia de los efectos puede mitigarse mediante el uso del antagonista del receptor 5-HT_{2A} ketanserina o el antipsicótico atípico, risperidona, que inhibe tanto el receptor 5-HT_{2A} como la actividad inhibitoria de la recaptación de serotonina. Por otra parte, el haloperidol acentúa los efectos visuales al tiempo que reduce las sensaciones eufóricas, así como los de desrealización y despersonalización (172).

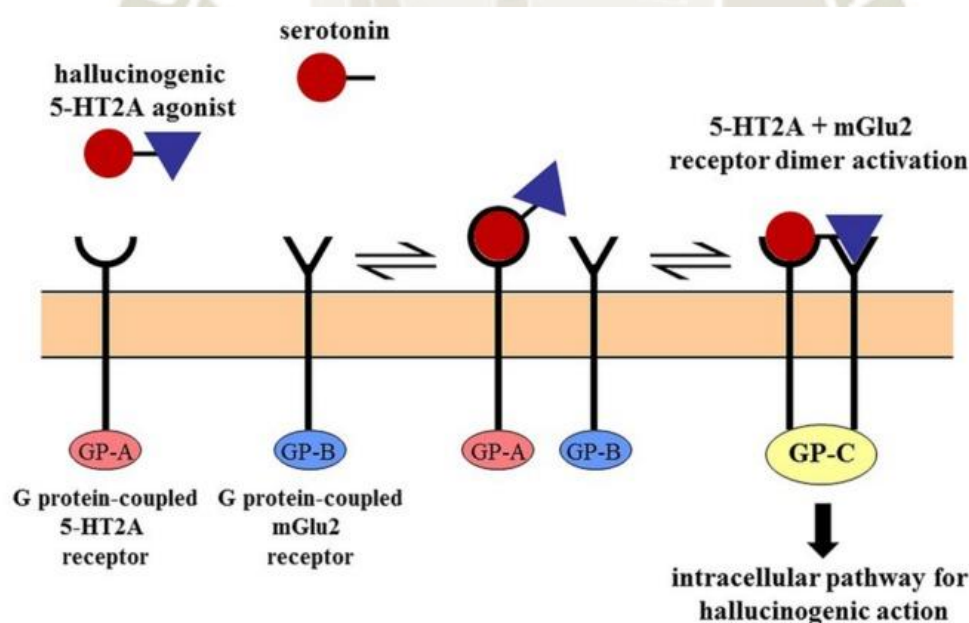


Figura 10. Receptor heterodimérico 5-HT_{2A}/mGlu2.

Nota: Tomado de Frecska et al. (173)

La proteína G-heterotrimérica participa en la vía de transducción de señales que implica al receptor 5-HT_{2A} (**Fig. 10**) y muchos alucinógenos serotoninérgicos se centran en el

dímero 5-HT_{2A}-mGlu₂ como diana principal (173). La unión de la psilocibina disocia las subunidades β - γ y G α q, permitiendo que el receptor 5-HT_{2A} se acople a G α q, lo que da como resultado la estimulación de la fosfolipasa C (PLC) (174,175), enzima que hidroliza los lípidos de la membrana de fosfatidilinositol generando inositol-1,4,5-trifosfato y diacilglicerol (176,177). La PKC se activa cuando el diacilglicerol se adhiere a la membrana, y los fosfatos de inositol provocan la liberación de Ca⁺² de las reservas intracelulares (163).

La activación de los receptores 5-HT_{2A} también genera una estimulación en la fosfolipasa A₂ (PLA₂), que hidroliza selectivamente los fosfolípidos que contienen ácido araquidónico (AA) en la posición *sn* -2 para generar AA libre y lisofosfolípido (163). Esta vía PLA₂ es independiente de la señalización mediada por PLC (178).

En la Universidad del País Vasco, el equipo encargado de Neuropsicofarmacología ejecutó un estudio en el que se evaluó en detalle el mecanismo de acción del alucinógeno psilocibina en ratones y los resultados reportaron que el perfil farmacológico de la psilocina tanto en humanos como el de roedores es bastante comparable. Así mismo, estudiaron la respuesta a la dosis de psilocibina para respaldar la búsqueda de dosis para la investigación y la terapia asistida por psilocibina. Estos hallazgos tienen implicaciones importantes para la teoría de que no solo el 5HT_{2AR} sino también el agonismo de 5HT_{2CR} y 5HT_{1AR} son componentes importantes de las acciones farmacológicas de la psilocibina *in vivo* (179).

3.2.7 Efectos psicofarmacológicos

Los efectos del fármaco en participantes sanos incluyen cambios en la percepción, la atención, la afectividad y las funciones del ego, estos cambios pueden observarse después de tomar la medicación. Se ha afirmado que dosis excesivas de la sustancia provocan una pérdida subjetiva de los límites entre el "yo" y el mundo exterior, esta pérdida de límites es algo que puede experimentarse junto con episodios fugaces de ansiedad (180).

Calor, dolor físico, náuseas, vómitos, debilidad y cansancio son algunos de los primeros signos somáticos. Estos síntomas somáticos pueden ir seguidos de efectos simpáticos, que pueden incluir midriasis, congestión facial, mareos, temblores, visión borrosa, parestesias, sudoración, taquicardia, hipertensión arterial e hiperreflexia; sin embargo, los casos en su mayoría reportan síntomas leves. En el entorno clínico, se produjo una elevación de la

presión arterial y frecuencia cardíaca del paciente, aunque los incrementos no fueron clínicamente significativos y no perduraron una vez finalizada la sesión (180).

Se manifiestan alteraciones de la coordinación y el equilibrio, con periodos de actividad motora y verbal reducida que alternan con periodos de locuacidad y agitación. Es posible que se produzca un leve aumento de GGT, AST, prolactina; así como, en grandes dosis, una elevación en el cortisol y ACTH; no obstante, los valores normales volverán a sus niveles anteriores en unas 5 horas y no se registran alteraciones en los niveles de glucosa, colesterol, equilibrio iónico, LDH, ALT o fosfatasa alcalina (142).

Las distorsiones perceptivas incluyen una saturación exagerada del color, la definición de la textura y la variación del timbre, así como rasgos faciales y proporciones corporales distorsionados; pueden producirse fenómenos entópticos, sinestesia, alucinosis e incluso dosis bajas, pueden aparecer círculos brillantes y patrones geométricos caleidoscópicos en rápido movimiento, mientras que a dosis mayores, pueden producirse alucinaciones complejas con una arquitectura complicada, como paisajes, ciudades y galaxias, entre otros (181).

Los cambios de humor, la dilatación del tiempo y los déjà vu, la dificultad para expresar pensamientos, el aumento de la creatividad, el predominio del proceso de pensamiento psicoanalítico primario, experiencias y cogniciones olvidadas, la despersonalización, la desrealización y una mayor sensibilidad a la música son ejemplos de posibles síntomas psíquicos (181,182).

Así mismo, los efectos farmacológicos agudos asociados a la administración de psilocibina/psilocina se han atribuido tradicionalmente a sus propiedades de unión a los receptores 5-HT_{2A} (162).

En la **Tabla 2** se resumen los principales efectos secundarios notificados con el uso de psilocibina para tratar la depresión, entre los que destacan: A nivel emocional, ganas de llorar, desesperación, aislamiento, ansiedad transitoria y soledad. A nivel físico, dolor de cabeza, náuseas malestar físico y distorsión visual. Sin embargo, no se reportaron efectos adversos graves.

4 PERPECTIVAS FUTURAS

Las investigaciones clínicas mencionadas están allanando el camino para un resurgimiento de la investigación fundamental y clínica sobre los psicodélicos. Debido a sus efectos únicos y dependientes de la dosis en áreas tan diversas como la percepción, la emoción y el yo, en los últimos años ha habido un movimiento creciente dentro del campo de la investigación neurocientífica para incluir los psicodélicos como un componente esencial del conjunto de herramientas de investigación.

Los efectos de la psilocibina fuera del cerebro son aún poco conocidos teniendo en cuenta que solo un 1-2% de la serotonina se encuentra en el cerebro (170). Se ha demostrado que el receptor 5-HT_{2A} desempeña un papel en el sistema cardiovascular, en la regeneración del hígado y en las contracciones uterinas mediante la serotonina derivada de las plaquetas (183).

La comprensión de cómo afectan los psicodélicos al cuerpo y a la mente se vería muy favorecida por una investigación más profunda sobre los cambios físicos y su representación cerebral que se producen tras la ingestión (184). Así como, se ha investigado que la anorexia y otros problemas de imagen corporal pueden beneficiarse de su administración (185).

Además, sería útil disponer de datos adicionales sobre los efectos a largo plazo de la psilocibina para establecer la cantidad ideal de tiempo que se debe esperar entre sesiones. El estudio podría ampliarse conectando los puntos entre las correlaciones de imágenes de diferentes estados cerebrales y realizando un análisis exhaustivo de las fenomenologías de cada experiencia, prestando especial atención a cómo estas fenomenologías se relacionan con la propiocepción somática y la interpretación cerebral de la misma. Incluso investigaciones que evalúen a mayor profundidad su mecanismo de acción.

5 CONCLUSIONES

La psilocibina es un profármaco que, una vez desfosforilado, produce el principio activo psilocina. Su función en el sistema nervioso central está relacionada y significativamente depende de los receptores 5-HT_{2A}.

La psilocibina posee un conjunto único de propiedades que la diferencian de otros medicamentos psiquiátricos, y también tiene un perfil de seguridad superior al de muchos otros medicamentos y fármacos de uso frecuente. Se necesita más estudios contundentes para asegurar a largo plazo una seguridad en la administración de psilocibina, no obstante, hasta el momento se conoce que no puede clasificarse como droga adictiva.

No se recomienda el uso de psilocibina en personas con antecedentes de síntomas psicóticos, también se ha investigado que tiene un perfil de seguridad alto en entornos controlados y un perfil de seguridad moderado-alto fuera de entornos controlados si se ingiere con objetivos claros y se realiza una preparación e integración previa. La experiencia varía mucho de una persona a otra, y sus efectos pueden dividirse en tres categorías: físicos, perceptivos y psicológicos; no obstante, generalmente se reportan efectos secundarios leves.

La psilocibina se muestra prometedora como medicamento eficaz para tratar diversos trastornos mentales, y cada vez hay más pruebas que respaldan esta afirmación. De hecho, las investigaciones preliminares indican una eficacia sorprendente, superando a todos los demás tratamientos para la ansiedad y la depresión.

6 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Retamal P. Depresión: Guía para el paciente y la familia. 2ª ed. Santiago: Editorial Universitaria; 1999. .
2. Organización Mundial de la Salud. Depresión [Internet]. Ginebra: OMS; 2021 [citado 15 feb 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/depression>. .
3. Ministerio de Salud. Mas de 300 mil casos de depresión fueron atendidos en el 2021. Nota de prensa [Internet]. Lima: MINSA; 2022 [citado 15 feb 2023]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/noticias/575899-minsa-mas-de-300-mil-casos-de-depresion-fueron-atendidos-durante-el-2021>.
4. Brigitta B. Pathophysiology of depression and mechanisms of treatment. Dialogues Clin Neurosci [Online]. 2002 [cited 15 feb 2023]; 4(1):7-20. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3181668/>.
5. Alba JC, Robert RG. Estrategias farmacológicas en el tratamiento de la depresión mayor resistente. Universitas Médica [Internet]. 2007 [citado 15 feb 2023]; 48(3):291-309. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/2310/231018668009.pdf>.
6. Nichols DE. Psychedelics. Pharmacol Rev [Online]. 2016 [cited 15 feb 2023];68(2):264-355. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4813425/>
7. Carhart-Harris RL, Roseman L, Haijen E, Erritzoe D, Watts R, Branchi I, et al. Psychedelics and the essential importance of context. J Psychopharmacol [Online]. 2018 [cited 15 feb 2023]; 32(7):725-731. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29446697/>.
8. Kargbo RB. Psilocybin Therapeutic Research: The Present and Future Paradigm. ACS Med Chem Lett [Online]. 2020 [cited 15 feb 2023]; 11(4):399-402. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32292538/>.
9. Kuypers KP. The therapeutic potential of microdosing psychedelics in depression. Ther Adv Psychopharmacol [Online]. 2020 [cited 15 feb 2023]; 10:1.15. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2045125320950567>
10. Timmermann C. Neurociencias y aplicaciones psicoterapéuticas en el renacimiento de la investigación con psicodélicos. Rev Chil Neuro-Psiquiat [Internet]. 2014 [citado 15 feb 2023]; 52 (2): 93-102. Disponible en:

- https://www.researchgate.net/publication/287238561_Neurosciences_and_psychotherapeutic_applications_in_the_psychedellic_research_renaissance.
11. Johnson MW, Griffiths RR. Potential Therapeutic Effects of Psilocybin. *Neurotherapeutics* [Online]. 2017 [cited 15 feb 2023]; 14(3):734-740. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28585222/>.
 12. Carhart-Harris RL, Bolstridge M, Rucker J, Day CM, Erritzoe D, Kaelen M, et al. Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study. *Lancet Psychiatry* [Online]. 2016 [cited 15 feb 2023]; 3(7):619-27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27210031/>.
 13. Estebas AC. Psilocibina: revisión farmacológica y potencial uso clínico. Zaragoza: Universidad de Zaragoza; 2020. Disponible en: <https://zaguan.unizar.es/record/111433/files/TAZ-TFG-2020-759.pdf?version=1>
 14. Hodge AT, Sukpraput-Braaten S, Narlesky M, Strayhan RC. The Use of Psilocybin in the Treatment of Psychiatric Disorders with Attention to Relative Safety Profile: A Systematic Review. *J Psychoactive Drugs* [Online]. 2023 [cited 15 feb 2023]; 55(1):40-50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35225726/>.
 15. Linartevichi VF, Froza MG, Cury RdM, Nascimento FPD. Potential use of psilocybin in the depression treatment: a review. *Brazilian Journal of Development* [Online]. 2021 [cited 15 feb 2023]; 7(3): 32270–32288. Available from: <https://ojs.brazilianjournals.com.br/ojs/index.php/BRJD/article/view/27303>.
 16. Munn Z, Peters MDJ, Stern C, Tufanaru C, McArthur A, Aromataris E. Systematic review or scoping review? Guidance for authors when choosing between a systematic or scoping review approach. *BMC Med Res Methodol* [Online]. 2018 [cited 15 feb 2023]; 18(1):143. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30453902/>
 17. Higgins JP, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.3 (updated February 2022) [Online]. John Wiley & Sons; 2019 [cited 09 may 2023]. Available from: <https://training.cochrane.org/handbook>.
 18. Munn Z, Porritt K, Lockwood C, Aromataris E, Pearson A. Establishing confidence in the output of qualitative research synthesis: the ConQual approach. *BMC Med Res Methodol* [Online]. 2014 [cited 09 may 2023]; 14(1):108. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25927294/>.

19. Staples M, Niazi M. Experiences using systematic review guidelines. *J Syst Softw* [Online]. 2007 [cited 09 may 2023]; 80(9):1425–37. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0164121206002962>
20. Gasparyan AY, Ayvazyan L, Kitas GD. Multidisciplinary bibliographic databases. *J Korean Med Sci* [Online]. 2013 [cited 09 may 2023]; 28(9):1270-5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3763098/>.
21. Martín-Martín A, Orduna-Malea E, Thelwall M, Delgado López-Cózar E. Google Scholar, Web of Science, and Scopus: A systematic comparison of citations in 252 subject categories. *J Informetr* [Online]. 2018 [cited 09 may 2023]; 12(4):1160–77. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1751157718303249>.
22. Mongeon P, Paul-Hus A. The journal coverage of Web of Science and Scopus: a comparative analysis. *Scientometrics* [Online]. 2016 [cited 09 may 2023]; 106(1):213–28. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11192-015-1765-5>.
23. Springer [Online]. About Springer;
24. Cañedo R, Rodríguez R, Montejó M. Scopus: la mayor base de datos de literatura científica arbitrada al alcance de los países subdesarrollados. *Revista Cubana de ACIMED* [Internet]. 2010 [citado 09 may 2023];21(3):270-282. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/acimed/aci-2010/aci103b.pdf>
25. Tirado-Gallego P, Lopera-Álvarez A, Ríos-Osorio L. Strategies for Control of *Moniliophthora roreri* and *Moniliophthora perniciosa* in *Theobroma cacao* L.: A Systematic Review. *Corpoica Cienc Tecnol Agropecuaria* [Online]. 2016 [cited 09 may 2023]; 17(3): 417-430. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0122-87062016000300009.
26. Rojas-Solís J, Guzmán-Pimentel M, Jiménez-Castro M, Martínez-Ruiz L, Flores-Hernández B. Violence towards men in the heterosexual couple: A review. *Ciencia y Sociedad* [Online]. 2019 [cited 09 may 2023]; 44(1):57-70. Available from: <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/7076238.pdf>.
27. Araújo J, Arencibia R. Informetría, bibliometría y cienciometría: aspectos teórico-prácticos. *ACIMED* [Internet]. 2002 [citado 10 may 2023]; 10(4): 5-6. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1024-94352002000400004&lng=es.

28. Pacheco-Mendoza J, Alhuay-Quispe J. Unidades de Bibliometría, espacios necesarios para el monitoreo de producción científica en la universidad moderna. *Rev haban cienc méd* [Internet]. 2019 [citado 10 may 2023]; 18(3):376-380. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2019000300376.
29. Pérez N. La bibliografía, bibliometría y las ciencias afines. *ACIMED* [Internet]. 2002 [citado 10 may 2023]; 10(3):1-2. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1024-94352002000300001&lng=es.
30. Zacca G. La bibliometría responsable, una disciplina relevante en la actualidad. *Rev. cuba. inf. cienc. salud* [Internet]. 2021 [citado 10 may 2023]; 32(4): e2142. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2307-21132021000400001.
31. Chen X, Chen J, Wu D, Xie Y, Li J. Mapping the Research Trends by Co-word Analysis Based on Keywords from Funded Project. *Procedia Comput Sci* [Online]. 2016 [cited 10 may 2023]; 91:547–55. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1877050916313333>.
32. Van N, Waltman L. Software survey: VOSviewer, a computer program for bibliometric mapping. *Scientometrics* [Online]. 2010 [cited 10 may 2023]; 84:523–538. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11192-009-0146-3>.
33. Moreira P, Riveiro A, Tsunoda D. Qual ferramenta bibliométrica escolher? Um estudo comparativo entre softwares. *P2P E INOVAÇÃO* [Internet]. 2020 [citado 10 may 2023]; 6(2):140–158. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/340319285_QUAL_FERRAMENTA_BIBLIOMETRICA_ESCOLHER_um_estudo_comparativo_entre_softwares.
34. Van N, Waltman L. Citation-based clustering of publications using CitNetExplorer and VOSviewer. *Scientometrics* [Online]. 2017 [cited 10 may 2023]; 111:1053-1070. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11192-017-2300-7>.
35. Rivera-Arroyo J, Araya-Castillo L, Ganga-Contreras F, Torres J, Sánchez F. Análisis bibliométrico de la investigación en calidad de servicio. *Interciencia* [Internet]. 2021 [citado 10 may 2023]; 46(11):404-415. Disponible en: <https://www.redalyc.org/journal/339/33969826002/33969826002.pdf>
36. Huang T, Wu H, Yang S, Su B, Tang K, Quan Z, Zhong W, Luo X. Global Trends of Researches on Sacral Fracture Surgery: A Bibliometric Study Based on VOSviewer.

- Spine (Phila Pa 1976). 2020 [cited 10 may 2023];45(12): E721-E728. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31972744/>.
37. Contreras F, Abid G. Social sustainability studies in the 21st century: A bibliometric mapping analysis using VOSviewer Software. Pak J Commer Soc Sci [Online]. 2022 [cited 10 may 2023]; 16(1):167-203. Available from: <https://www.econstor.eu/bitstream/10419/261309/1/1808746260.pdf>
 38. Nanda D, Irwandani, Anggraini W, Jatmiko A, Rahmayanti H, Zajuli I, et al. Bibliometric analysis of scientific literacy using VOS viewer: Analysis of science education. J. Phys.: Conf. Ser [Online]. 2020 [cited 10 may 2023]; 2021. Available from: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/1742-6596/1796/1/012096/pdf>.
 39. Nandiyanto A, Husaeni N, Husaeni F. A bibliometric analysis of chemical engineering research using VOS viewer and its correlation with covid-19 pandemic condition. Journal of Engineering Science and Technology [Online]. 2021 [cited 10 may 2023]; 16 (6):4414 – 4422. Available from: https://jestec.taylors.edu.my/Vol%2016%20Issue%206%20December%20%202021/16_6_4.pdf
 40. Li J, Mao Y, Ouyang J, Zheng S. A Review of Urban Microclimate Research Based on CiteSpace and VOSviewer Analysis. Int J Environ Res Public Health [Online]. 2022 [cited 10 may 2023]; 19(8):4741. Available from: <https://www.mdpi.com/1660-4601/19/8/4741>.
 41. Johnstad PG. Powerful substances in tiny amounts: an interview study of psychedelic [Online]. 2018 [citado 24 jun 2023]; 35(1): 39-51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32934512/>.
 42. Polito V, Stevenson RJ. A systematic study of microdosing psychedelics. PloS [Internet]. 2019 [citado 10 may 2023]; 14(2): e0211023. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30726251/>.
 43. Cameron LP, Nazarian A, Olson, DE. Psychedelic microdosing: prevalence and Subjective Effects [Online]. 2020 [citado 24 jun 2023]; 52(2): 113-122. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31973684/>.
 44. Ona G, Bouso JC. Potential safety, benefits, and influence of the placebo effect in microdosing psychedelic drugs: A systematic review [Online]. 2020 [citado 24 jun 2023]; 119: 194-203. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33031815/>.

45. Ross S, Bossis A, Guss J, Agin-Liebes G, Malone T, Cohen B, et al. Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for [Online]. 2016 [citado 24 jun 2023]; 30(12): 1165-1180. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27909164/>.
46. Hong C, Tsai T. The Genomic Approachesto Major Depression. Current Pharmacogenomics [Online]. 2003 [cited 15 may 2023]; 1: 67-74. Available from: <https://www.eurekaselect.com/article/26090>.
47. Caspi A, Sugden K, Moffitt T, Taylor A, Craig I, Harrington H, et al. Influence of Life Stress on Depression: Moderation by a Polymorphism in the 5-HTT Gene. Science [Online]. 2003 [cited 15 may 2023]; 301(5631): 386-9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12869766/>.
48. Austin MP, Mitchell PH, Goodwin G. Cognitive deficits in depression: Possible implications for functional neuropathology. Br J Psychiatry [Online]. 2001 [cited 15 may 2023]; 178: 200-6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11230029/>.
49. Heim C, Nemeroff C. The Role of Childhood Trauma in the Neurobiology of Mood and Anxiety Disorders: Preclinical and Clinical Studies. Biol Psychiatry [Online]. 2001 [cited 15 may 2023]; 49: 1023-39. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S000632230101157X..>
50. Risch N, Herrell R, Lehner T, Liang K, Eaves L, Hoh J, et al. Interaction Between the Serotonin Transporter Gene (5-HTTLPR), Stressful Life Events, and Risk of Depression: A Meta-analysis. JAMA [Online]. 2009 [cited 15 may 2023]; 301 (23): 2462-71. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19531786/>.
51. Toro R, Yepes L. Fundamentos de Medicina: Psiquiatría. Corporación para investigaciones Biológicas. Medellín: Colombia; 1998.
52. Villa DX. Principales tipos de depresión: el desafío médico que no encuentra consuelo. AEMPPI Ecuador [Internet]. 2019 [citado 24 jun 2023]. Disponible en: <https://www.elsevier.com/es-es/connect/actualidad-sanitaria/principales-tipos-de-depresion-el-desaf>.
53. Díaz BA, González C. Actualidades en neurobiología de la depresión. Rev Latinoam Psiquiatría [Internet]. 2012 [citado 24 jun 2023]; 11(3): 106-115. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/psiquiatria/rp-2012/rp123i.pdf>

54. Frodl T, Meisenzahl EM, Zetzsche T, et al. Hippocampal changes in patients with a first episode of major depression. *Am J* [Online]. 2002 [cited 24 jun 2023]; 159: 1112-1118. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12091188/>
55. Campbell S, Marriott M, Nahmias C, McQueen GM. Lower hippocampal volume in patients suffering from depression: a meta-analysis. *Am J Psychiatry* [Online]. 2004 [cited 24 jul 2023]; 161: 598-607. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15056502/>
56. Hamilton JP, Siemer M, Gotlib IH. Amygdala volume in major depressive disorder: a meta-analysis of magnetic resonance imaging studies [Online]. 2008 [cited 24 jul 2023]; 13(11): 993-1000. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18504424/>
57. Bremner JD, Vythilingam M, Vermetten, et al. Reduced volume of orbitofrontal cortex in major depression [Online]. 2002 [cited 24 jul 2023]; 51: 273-279. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11958777/>
58. Cotter D, Mackay D, Landau S, et al. Reduced glial cell density and neuronal size in the anterior cingulate cortex in major depressive disorder [Online]. 2001 [cited 24 jul 2023]; 58: 545-553. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11386983/>
59. Milak MS, Parsey RV, Keilp J, et al. Neuroanatomic correlates of psychopathologic components of major depressive disorder [Online]. 2005 [cited 24 jul 2023]; 62: 397-408. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15809407/>
60. Reus V. Mental Disorders. Harrison's. Principles of internal medicine. International edition. 14 ed. McGraw Hill; 1998 [cited 15 may 2023]. Available from: <https://accessmedicine.mhmedical.com/content.aspx?bookid=3095§ionid=265468363>
61. Heim C, Owens M. Endocrine Factors in the Pathophysiology of Mental Disorders. *Psychopharmacology bulletin*. 1997; 33(2): 185-192.
62. Romeo E, Strohle A. Effects of Antidepressant Treatment on Neuroactive Steroids in Major Depression. *Am J Psychiatry* [Online]. 1998 [cited 15 may 2023]; 155: 910-911. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9659856/>.
63. Maes M, Verkerk R. Serum Levels of Excitatory Amino Acids, Serine, Glycine, Histidine, Threonine, Taurine, Alanine and Arginine in Treatment-Resistant Depression: Modulation by Treatment with Antidepressants and Prediction of Clinical Responsivity. *Acta Psychiatr Scand* [Online]. 1998 [cited 15 may 2023]; 97(4):302-8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9570492/>

64. Salín R. Neurobioquímica de la Depresión. Bases bioquímicas y Farmacológicas de la Neuropsiquiatría. México: MacGraw Hill Interamericana; 1997.
65. Ezquiaga E, García A, Díaz M, García M. "Depresión": Imprecisión diagnóstica y terapéutica. Importantes consecuencias en la práctica clínica. Rev. Asoc. Esp. Neuropsiq [Internet]. 2011 [citado 15 may 2023]; 31(3): 457-475. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0211-57352011000300005
66. Wells KB, Stewart A, Hays RD, Burnam MA, Rogers W, Daniels M, et al. The functioning and well-being of depressed patients. Results from the Medical Outcomes Study. JAMA [Online]. 1989 [cited 15 may 2023]; 262(7):914-9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2754791/>
67. Ayuso JL. Depression: a priority in public health. Med Clin (Barc) [Online]. 2004 [cited 15 may 2023]; 123(5):181-6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15274797/>
68. Moussavi S, Chatterji S, Verdes E, Tandon A, Patel V, Ustun B. Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys. Lancet [Online]. 2007 [cited 15 may 2023]; 370,9590:851-8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17826170/>
69. Ustun TB, Ayuso-Mateos JL, Chatterji S, Mathers C, Murray CJ. Global burden of depressive disorders in the year 2000. Br J Psychiatry [Online]. 2004 [cited 10 jun 2023]; 184,386-92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15123501/>
70. Lothgren M. Economic evidence in affective disorders: a review. Eur J Health Econ [Online]. 2004 [cited 10 jun 2023]; 5 (Suppl 1): S12-20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15754066/>
71. Botto A, Acuña J, Jiménez JP. La depresión como un diagnóstico complejo: Implicancias para el desarrollo de recomendaciones clínicas. Rev. méd. Chile [Internet]. 2014 [citado 10 may 2023]; 142(10): 1297-1305. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872014001000010
72. Cuesta E, Picón J, Pineida P. Tendencias actuales sobre la depresión, factores de riesgo y abuso de sustancias. Journal of American Health [Internet]. 2022 [citado 15 may 2023]; 5(1). Disponible en: <https://jah-journal.com/index.php/jah/article/view/114>

73. Bogaert H. La depresión: Etiología y tratamiento. Ciencia y Sociedad [Internet]. 2012 [citado 15 may 2023]; 37(2):183-197. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/870/87024179002.pdf>.
74. Morales C. La depresión: Un reto para toda la sociedad del que debemos hablar. Rev Cubana de Salud Pública [Internet]. 2017 [citado 15 may 2023];43(2): 136-138. Disponible en: <https://www.scielosp.org/pdf/rcsp/2017.v43n2/136-138>.
75. Beers M, Berkow R. Manual Merck de Diagnóstico y terapéutica. Décima edición. Merck and Co Inc: Ediciones Harcourt; 1999 .
76. Casquero R. Diagnóstico de la depresión. SEMERGEN [Internet]. 2006 [citado 10 jun 2023]; 32: 19-25. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-familia-semergen-40-pdf-X113835930690814X>.
77. Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 3. Pharmacological Treatments. Can J Psychiatry [Online]. 2016 [cited 10 jun 2023]; 61(9):540-60. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27486148/>
78. Stahl SM. Stahls Essential Psychopharmacology: Neuroserentific Basis and Practical Applications. New York, United States of America: Cambridge University Press; 2013.
79. Pérez R. Tratamiento farmacológico de la depresión: actualidades y futuras direcciones. Rev. Fac. Med. (Méx.) [Internet]. 2017 [citado 10 jun 2023]; 60(5): 7-16. Disponible en: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0026-17422017000500007
80. Pérez-Padilla E, Cervantes-Ramírez V, Hijuelos-García N, Pineda-Cortés J, Salgado-Burgos H. Prevalencia, causas y tratamiento de la depresión Mayor. Rev. Biomédica [Internet]. 2017 [citado 10 jun 2023]; 28(2): 73-98. Disponible en: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2007-84472017000200073
81. Luna M, Hamana Z, Colmenares Y, Maestre C. Ansiedad y Depresión. AVFT [Internet]. 2001 [citado 10 jun 2023]; 20(2):111-122. Disponible en: https://ve.scielo.org/scielo.php?pid=S0798-02642001000200002&script=sci_abstract

82. Black DW, Bell S, Hulbert J. The importance of axis II in patients with major depression: A controlled study. *J Affect Disord* [Online]. 1998 [cited 10 jun 2023]; 14:115-122. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/016503278890053>.
83. Victor I, Reus MD: "Managemente of treatment-resistant unipolar and chronically depressed patients". *Psychiatric Clin of North Am* [Online]. 1996 [cited 10 jun 2023]; 19 (2): 201-213. Available from: [https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0. .](https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0.)
84. Hansen CR, Malecha M, Mackenzie TB. Copper and zinc deficiencies in association with depression and neurological findings. *Biol Psychiatry* [Online]. 1983 [cited 10 jun 2023]; 18:395-401. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0006322389902667>.
85. Levitt AJ, Joffe RT. Folate, B12, and life course of depressive illness. *Biol Psychiatry* [Online]. 1989 [cited 10 jun 2023]; 25:867-872. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2720001/>
86. Stewart JW, Harrison W, Quitkin F. Low B6 levels in depressed outpatients. *Biol Psychiatry* [Online]. 1994 [cited 10 jun 2023]; 19:613-616. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6733177/>.
87. Daws RE, Timmermann C, Giribaldi B, Sexton JD, Wall MB, Erritzoe D, et al. Increased global integration in the brain after psilocybin therapy for depression. *Nature Medicine* [Online]. 2022 [cited 10 jun 2023]; 22(4):844-851. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41591-022-01744-z>.
88. Gukasyan N, Davis AK, Barrett FS, Cosimano MP, Sepeda ND, Johnson MW, et al. Efficacy and safety of psilocybin-assisted treatment for major depressive disorder: Prospective 12-month follow-up. *Journal of Psychopharmacology* [Online]. 2022 [cited 10 jun 2023]; 36(2):151-158. Available from: [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35166158/#:~:text=Treatment%20response%20\(%E2%A9%BE50%25%20reduction,the%20context%20of%20the%20study](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35166158/#:~:text=Treatment%20response%20(%E2%A9%BE50%25%20reduction,the%20context%20of%20the%20study).
89. Doss MK, Povazan M, Rosenberg MD, Sepeda ND, Sepeda ND, Davis AK, et al. Psilocybin therapy increases cognitive and neural flexibility in patients with major depressive disorder. *Translational Psychiatry* [Online]. 2021 [cited 10 jun 2023]; 11:574. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34750350/>.
90. Davis AK, Barrett FS, May DG, Cosimano MP, Sepeda ND, Johnson MW, et al. Effects of Psilocybin-Assisted Therapy on Major Depressive Disorder: A Randomized Clinical

- Trial. JAMA Psychiatry [Online]. 2021 [cited 10 jun 2023]; 78(5):481-489. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33146667/>.
91. Erritzoe D, Roseman L, Nour MM, MacLean K, Kaelen M, Nutt DJ, et al. Effects of psilocybin therapy on personality structure. Acta Psychiatrica Scandinavica [Online]. 2018 [cited 10 jun 2023]; 138(5): 368-378. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29923178/>.
92. Roseman L, Demetriou L, Wall Matthew B, Nutt DJ, Carhart RL. Increased amygdala responses to emotional faces after psilocybin for treatment-resistant depression. Neuropharmacology [Online]. 2018 [cited 10 jun 2023]; 142: 263-269. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0028390817306391>.
93. Carhart RL, Bolstridge M, Day CMJ, Rucker J, Watts R, Erritzoe DE, et al. Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: six-month follow-up. Psychopharmacology [Online]. 2018 [cited 10 jun 2023]; 235(2): 399-408. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00213-017-4771-x>.
94. Roseman L, Nutt DJ, Carhart RL. Quality of acute psychedelic experience predicts therapeutic efficacy of psilocybin for treatment-resistant depression. Front Pharmacol [Online]. 2018 [cited 10 jun 2023]; 8(974). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29387009/>.
95. 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. Therapeutic Alliance and Rapport Modulate Responses to Psilocybin Assisted Therapy for Depression. Front Pharmacol [Online]. 2022 [cited 10 jun 2023]; 12:788155. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2021.788155/full>.
96. Shukuroglou M, Roseman L, Wall M, Nutt D, Kaelen M, Carhart-Harris R. Changes in music-evoked emotion and ventral striatal functional connectivity after psilocybin therapy for depression. J Psychopharmacol [Online]. 2023 [cited 10 jun 2023]; 37(1):70-79. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36433778/>.
97. Rucker J, Jafari H, Mantingh T, Bird, C, Modlin NL, Knight G, Reinholdt F, Day C, Carter B, Young A. Psilocybin-assisted therapy for the treatment of resistant major depressive disorder (PsiDeR): protocol for a randomised, placebo-controlled feasibility trial. BMJ Open [Online]. 2021 [cited 10 jun 2023]; 11(12): e056091. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34853114/>.

98. Carhart-Harris RL, Roseman L, Bolstridge M, Demetriou L, Pannekoek JN, Wall MB, et al. Psilocybin for treatment-resistant depression: fMRI-measured brain mechanisms. *Sci Rep* [Online]. 2017 [cited 10 jun 2023]; 7(1): 13187. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1038/s41598-017-13282-7>
99. Stroud JB, Freeman TP, Leech R, Hindocha C, Lawn W, Nutt DJ, et al. Psilocybin with psychological support improves emotional face recognition in treatment-resistant depression. *Psychopharmacology (Berl)* [Online]. 2018 [cited 10 jun 2023]; 235: 459–466. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00213-017-4754-y>.
100. Mertens LJ, Koslowski M, Betzler F, Evens R, Gilles M, Jungaberle A, et al. Methodological challenges in psychedelic drug trials: Efficacy and safety of psilocybin in treatment-resistant major depression (EPIsoDE) – Rationale and study design. *Neuroscience Applied* [Online]. 2022 [cited 10 jun 2023]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2772408522001041>.
101. Goodwin G, Aaronson ST, Dunlop BW, Feifel D, Hellerstein DJ, Marwood L, et al. The efficacy of COMP360 psilocybin therapy in treatment-resistant depression: exploratory results from a phase IIb randomised controlled trial. *Neuroscience Applied* [Online]. 2022 [cited 10 jun 2023]; 1(2). Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2772408522002137>.
102. Anderson BT, Danforth A, Daroff PR, Stauffer C, Ekman E, Agin-Liebes G, et al. Psilocybin-assisted group therapy for demoralized older long-term AIDS survivor men: An open-label safety and feasibility pilot study. *EClinicalMedicine* [Online]. 2020 [cited 10 jun 2023]; 27:100538. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2589537020302820>.
103. Osmond H. A review of the clinical effects of psychotomimetic agents. *Ann N Y Acad Sci* [Online]. 1957 [cited 19 jun 2023]; 66(3):418-34. doi: 10.1111/j.1749-6632.1957.tb40738.x.
104. Apud I, Carrera I, Scuro J, Montero F. ¿Es posible desarrollar investigaciones clínicas utilizando sustancias psicodélicas en Uruguay?. *Rev Psiquiatr Urug* [Online]. 2021 [cited 19 jun 2023]; 85(1):63-76. doi: 10.46706/PSI/85.1.4.
105. Vollenweider FX, Preller KH. Psychedelic drugs: neurobiology and potential for treatment of psychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci* [Online]. 2020 [cited 19 jun 2023]; 21(11): 611-24. doi: 10.1038/s41583-020-0367-2.
106. Naranjo C. The healing journey. New York: Pantheon Books; 1973.
107. Naranjo C. Exploraciones psicodélicas. Barcelona: Ediciones La Llave; 2016.

108. Nichols DE. Psychedelics. *Pharmacol Rev* [Online]. 2016 [cited 19 jun 2023];68(2):264-355. doi: 10.1124/pr.115.011478
109. Naranjo C, Shulgin AT, Sargent T. Evaluation of 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDA) as an adjunct to psychotherapy. *Med Pharmacol Exp Int J Exp Med* [Online]. 1967 [cited 19 jun 2023];17(4):359-64. doi: 10.1159/000137100.
110. Nichols DE. Differences between the mechanism of action of MDMA, MBDB, and the classic hallucinogens. Identification of a new therapeutic class: entactogens. *J Psychoactive Drugs* [Online]. 1986 [cited 19 jun 2023];18(4):305-13. doi: 10.1080/02791072.1986.10472362.
111. Alper KR. Ibogaine: a review. *Alkaloids Chem Biol*. 2001; 56:1-38. doi: 10.1016/s0099-9598(01)56005-8.
112. Andrade EN, Brito GS, Andrade EO, Neves ES, McKenna DJ, Cavalcante JW, et al. Farmacologia humana da hoasca: estudos clínicos. In: Labate BC, Araújo WS (eds.). *O uso ritual da ayahuasca*. Campinas: Mercado de Letras; 2004.
113. Apud I. Ayahuasca: between cognition and culture: perspectives from an interdisciplinary and reflexive ethnography. Tarragona: Publicacions URV; 2020. doi: 10.17345/9788484248347
114. Hofmann A. The Discovery of LSD and Subsequent Investigations on Naturally Occurring Hallucinogens In: *Discoveries in Biological Psychiatry* Ayd FJ, Blackwell B, editors. J.B. Lippincott; 1970.
115. Grof S. Psychedelic research: past, present, and future. In: Ellens JH (ed.). *Seeking the sacred with psychoactive substances: chemical paths to spirituality and to God*. Santa Barbara: Praeger; 2014.
116. Busch AK, Johnson WC. LSD 25 as an aid in psychotherapy; preliminary report of a new drug. *Dis Nerv Syst* [Online]. 1950 [cited 19 jun 2023]; 11(8)241-3. Available from: [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14793387/-](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14793387/)
117. Hoffer A, Osmond H. *The hallucinogens*. New York: Academic Press; 1967.
118. Nichols DE, Chemel BR. The neuropharmacology of religious experience: hallucinogens and the experience of the divine. In: McNamara P (ed.). *Where God and science meet. How brain and evolutionary studies alter our understanding of religion Vol. III*. Connecticut: Praeger; 2006.
119. Dyck E. Who is keeping tabs? LSD lessons from the past for the future. In: Labate BC, Cavnar C (eds.). *Plant medicines, healing and psychedelic science*. Springer International Publishing; 2018. doi: 10.1007/978-3-319-76720-8.

120. Cheung T, Strutt C. COMPASS Pathways receives FDA breakthrough therapy designation for psilocybin therapy for treatment-resistant depression. PR Newswire; 2018.
121. Carhart-Harris RL, Bolstridge M, Day CM, Rucker J, Watts R, Erritzoe D, et al. Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: six-month follow-up. *Psychopharmacology (Berl)* [Online]. 2018 [cited 19 jun 2023];235(2):399-408. doi: 10.1007/s00213-017-4771-x.
122. Carhart-Harris RL, Bolstridge M, Rucker J, Day CM, Erritzoe D, Kaelen M, et al. Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study. *The Lancet Psychiatry* [Online]. 2016 [cited 19 jun 2023]; 3(7):619-27. doi: 10.1016/S2215-0366(16)30065-7.
123. Davis AK, Barrett FS, May DG, Cosimano MP, Sepeda ND, Johnson MW, et al. Effects of psilocybin-assisted therapy on major depressive disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* [Online]. 2021 [cited 19 jun 2023]; 78(5):481-489. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2020.3285.
124. Ly C, Greb AC, Cameron LP, Wong JM, Barragan EV, Wilson PC, et al. Psychedelics promote structural and functional neural plasticity. *Cell Rep* [Online]. 2018 [cited 19 jun 2023]; 23(11):3170-82. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6082376/>.
125. Carhart-Harris R, Giribaldi B, Watts R, Baker-Jones M, Murphy-Beiner A, Murphy R, et al. Trial of psilocybin versus escitalopram for depression. *N Engl J Med.* [Online]. 2021 [cited 19 jun 2023];384(15):1402-11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33852780/>.
126. Mitchell JM, Bogenschutz M, Lilienstein A, Harrison C, Kleiman S, Parker-Guilbert K, et al. MDMA-assisted therapy for severe PTSD: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Nat Med.* [Online]. 2021 [cited 19 jun 2023];27(6):1025-33. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41591-021-01336-3>.
127. Vollenweider FX, Liechti ME, Gamma A, Greer G, Geyer M. Acute psychological and neurophysiological effects of MDMA in humans. *J Psychoactive Drugs* [Online]. 2002 [cited 19 jun 2023]; 34: 171-84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12691207/>.
128. Bedi G, Phan KL, Angstadt M, de Wit H. Effects of MDMA on sociability and neural response to social threat and social reward. *Psychopharmacology (Berl)* [Online]. 2009 [cited 19 jun 2023]; 207: 73-83. Available from:

- <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3328967/#:~:text=CONCLUSIONS,resp onses%20to%20rewarding%20social%20signals>.
129. Carhart-Harris RL, Wall MB, Erritzoe D, Kaelen M, Ferguson B, De Meer I, et al. The effect of acutely administered MDMA on subjective and BOLD-fMRI responses to favourite and worst autobiographical memories. *Int J Neuropsychopharmacol* [Online]. 2014 [cited 20 jun 2023]; 17: 527-40. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24345398/>.
 130. Dumont GJ, Sweep FC, Van der Steen R, Hermesen R, Donders AR, Touw D, et al. Increased oxytocin concentrations and prosocial feelings in humans after ecstasy (3,4-methylenedioxy-methamphetamine) administration. *Soc Neurosci* [Online]. 2009 [cited 20 jun 2023]; 4: 359-66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19562632/>.
 131. Johansen PØ, Krebs TS. How could MDMA (ecstasy) help anxiety disorders? A neurobiological rationale. *J Psychopharmacol* [Online]. 2009 [cited 20 jun 2023]; 23: 389-91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19273493/>.
 132. Brecksema JJ, Niemeijer AR, Krediet E, Vermetten E, Schoevers RA. Psychedelic treatments for psychiatric disorders: a systematic review and thematic synthesis of patient experiences in qualitative studies. *CNS Drugs* [Online]. 2020 [cited 20 jun 2023]; 34(9):925-46. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32803732/>.
 133. Dos Santos RG, Osório FL, Crippa JA, Riba J, Zuardi AW, Hallak JE. Antidepressive, anxiolytic, and antiaddictive effects of ayahuasca, psilocybin and lysergic acid diethylamide (LSD): a systematic review of clinical trials published in the last 25 years. *Ther Adv Psychopharmacol* [Online]. 2016 [cited 20 jun 2023]; 6(3):193- 213. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4910400/>.
 134. Dobkin M. A note on the use of ayahuasca among urban mestizo populations in the peruvian amazon. *Am Anthropol* [Online]. 1970 [cited 20 jun 2023]; 72: 1419-22. Available from: <https://www.jstor.org/stable/672859>.
 135. Brierley DI, Davidson C. Developments in harmine pharmacology-implications for ayahuasca use and drug-dependence treatment. *Prog Neuro-psychopharmacol Biol Psychiatry* [Online]. 2012 [cited 20 jun 2023]; 39: 263-72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22691716/>.
 136. Strassman RJ, Qualls CR, Uhlenhuth EH, Kellner R. Dose response study of N, N-dimethyltryptamine in humans. II. Subjective effects and preliminary results of a new rating scale. *Arch Gen Psychiatry* [Online]. 1994 [cited 20 jun 2023]; 51: 98-108. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8297217/>.

137. Timmermann S. Neurociencias y aplicaciones psicoterapéuticas en el renacimiento de la investigación con psicodélicos. *Rev. chil. neuro-psiquiatr* [Internet]. 2014 [cited 20 jun 2023]; 52(2): 93-102. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-92272014000200005.
138. Gouzoulis-Mayfrank E, Heekeren K, Neukirch A, Stoll M, Stock C, Obradovic M, et al. Psychological effects of (S)-Ketamine and N, N-Dimethyltryptamine (DMT): A double-blind, cross-over study in healthy volunteers. *Pharmacopsychiatry* [Online]. 2005 [cited 20 jun 2023]; 38: 301-11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16342002/>.
139. Morgan HL, Turner DC, Corlett PR, Absalom AR, Adapa R, Arana FS, et al. Exploring the Impact of Ketamine on the Experience of Illusory Body Ownership. *Biol Psychiatry* [Online]. 2011 [cited 20 jun 2023]; 69: 35-41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20947068/>.
140. Krupitsky E, Burakov A, Romanova T, Dunaevsky I, Strassman R, Grinenko A. Ketamine psychotherapy for heroin addiction: immediate effects and two-year follow-up. *J Subst Abuse Treat* [Online]. 2002 [cited 20 jun 2023]; 23: 273-83. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12495789/>.
141. Krupitsky EM, Burakov AM, Dunaevsky IV, Romanova TN, Slavina TY, Grinenko AY. Single versus repeated sessions of ketamine-assisted psychotherapy for people with heroin dependence. *J Psychoactive Drugs* [Online]. 2007 [cited 21 jun 2023]; 39: 13-9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17523581/>.
142. Tylš F, Páleníček T, Horáček J. Psilocybin - Summary of knowledge and new perspectives. *Eur Neuropsychopharmacol* [Online]. 2014 [cited 21 jun 2023]; 24(3):342–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24444771/>.
143. Hernandez Santiago F, Martínez Reyes M, Perez Moreno J, Mata G. Pictographic Representation of the First Dawn and its Association with Entheogenic Mushrooms in a 16th Century Mixtec Mesoamerican Code, 46. *Scientia Fungorum* [Online]. 2017 [cited 21 jun 2023]. Available from: https://www.researchgate.net/publication/328093880_Pictographic_representation_of_the_first_dawn_and_its_association_with_entheogenic_mushrooms_in_a_16th_century_Mixtec_Mesoamerican_Codex.
144. Guzmán G. Hallucinogenic mushrooms in Mexico: An overview. *Econ. Bot* [Online]. 2008 [cited 21 jun 2023]; 62 (3): 404e412. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12231-008-9033-8>.
145. Ramírez-Cruz V, Guzmán G, Ramírez F. Las especies del género *Psilocybe* conocidas

- del estado de Oaxaca, su distribución y relaciones étnicas. *Rev Mexicana de Micología* [Internet]. 2006 [citado 21 jun 2023]; (23): 27-36. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/883/88302305.pdf>.
146. Guzmán G. Las especies de *Psilocybe* (Fungi, Basidiomycotina, Agaricales) conocidas de Jalisco (México) y descripción de dos nuevas para la ciencia. *Rev Mexicana de Micología* [Internet]. 1998 [citado 21 jun 2023]; (43): 23-32. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/574/57404303.pdf>.
 147. Bautista JA, Moreno A. Los hongos medicinales de México. La Etnomicología en México, estado del arte. Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT), Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo (UAEH). México: Universidad Nacional Autónoma de México; 2014.
 148. Halama M, Poliwoda A, Jasicka I, Wieczorek PP, Rutkowski R. *Pholiotina cyanopus*, a rare fungus producing psychoactive tryptamines. *Open Life Sciences* [Online]. 2014 [cited 21 jun 2023]; 10(1): 40-51. Available from: https://www.researchgate.net/publication/268806843_Pholiotina_cyanopus_a_rare_fungus_producing_psychoactive_tryptamines.
 149. Reingardiene D, Vilcinskaite J, Lazauskas R. Haliucinogeniniai grybai [Hallucinogenic mushrooms]. *Medicina (Kaunas)* [Online]. 2005 [cited 21 jun 2023]; 41(12):1067-70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16401965/>.
 150. Reynolds HT, Vijayakumar V, Gluck E, Korotkin HB, Matheny PB, Slot JC. Horizontal gene cluster transfer increased hallucinogenic mushroom diversity. *Evol Lett* [Online]. 2018 [cited 21 jun 2023]; 2(2):88-101. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30283667/>.
 151. Hofmann A, Heim R, Brack A., Kobel H. (Psilocybin, ein psychotroper Wirkstoff aus dem mexikanischen Rauschpilz *Psilocybe mexicana* Heim [*Psilocybin*, a psychotropic substance from the Mexican mushroom *Psilocybe mexicana* Heim]. *Experientia* [Online]. 1958 [cited 21 jun 2023];14(3):107-9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13537892/>.
 152. Norvell LL, Hawksworth DL, Petersen RH, Redhead SA. IMC9 Edinburgh Nomenclature Sessions. *IMA Fungus* [Online]. 2010 [cited 21 jun 2023]; 1: 143–147. Available from: <https://imafungus.biomedcentral.com/articles/10.5598/imafungus.2010.01.02.05>.
 153. Li YK, Yuan Y, Liang JF. Morphological and molecular evidence for a new species of *Psilocybe* from southern China. *Mycotaxon* [Online]. 2014 [cited 21 jun 2023]; 129: 215–

222. Available from:
https://www.researchgate.net/publication/270825127_Morphological_and_molecular_evidence_for_a_new_species_of_Psilocybe_from_Southern_China.
154. Dalefield R. Mycotoxins and Mushrooms. Vet. Toxicol. Aust [Online]. 2017 [cited 21 jun 2023]; NZ 373–419. Available from:
https://www.researchgate.net/publication/318064558_Mycotoxins_and_Mushrooms.
155. Estrada EM, Suárez ME, Maillard O. Checklist of Bolivian Agaricales. 1: Species with dark and pink spore prints. Mycotaxon [Online]. 2020 [cited 21 jun 2023]; 134, 739–761. Available from:
https://www.researchgate.net/publication/338633076_Checklist_of_Bolivian_Agaricales_1_Species_with_dark_and_pink_spore_prints.
156. Strauss D, Ghosh S, Murray Z, Gryzenhout M. Psilocybin containing mushrooms: a rapidly developing biotechnology industry in the psychiatry, biomedical and nutraceutical fields. 3 Biotech [Online]. 2022 [cited 21 jun 2023]; 12(12):339. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36340802/>.
157. Stamets P. Psilocybin mushrooms of the world. Berkeley: Ten Speed Press; 1996.
158. Ramírez-Cruz V, Guzmán G, Villalobos-Arámbula AR, Rodríguez A, Matheny PB, Sánchez-García M, et al. Phylogenetic inference and trait evolution of the psychedelic mushroom genus *Psilocybe* sensu lato (Agaricales). Botany [Online]. 2013 [cited 21 jun 2023]; 91:573–591. Available from:
https://www.researchgate.net/publication/256487261_Phylogenetic_inference_and_trait_evolution_of_the_psychedellic_mushroom_genus_Psilocybe_sensu_lato_Agaricales.
159. Lenz C, Wick J, Braga D, García-Altares M, Lackner G, Hertweck C, et al. Injury-Triggered Blueing Reactions of *Psilocybe* "Magic" Mushrooms. Angew Chem Int Ed Engl [Online]. 2020 [cited 21 jun 2023];59(4):1450-1454. Available from:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31725937/#:~:text=Upon%20injury%2C%20psychotropic%20psilocybin%2Dproducing,of%20which%20has%20remained%20elusive>.
160. Guzmán G, Guillén FR, Hyde KD, Karunarathna SC. *Psilocybe* s.s. in Thailand: Four new species and a review of previously recorded species. Mycotaxon [Online]. 2012 [cited 21 jun 2023]; 119:65–81. Available from:
https://www.researchgate.net/publication/278052519_Psilocybe_ss_in_Thailand_Four_new_species_and_a_review_of_previously_recorded_species.
161. Ma T, Feng Y, Lin XF, Karunarathna SC, Ding WF, Hyde KD. *Psilocybe chuxiongensis*, a new bluing species from subtropical China. Phytotaxa [Online]. 2014

- [cited 21 jun 2023]; 156:211–220. Available from: https://www.researchgate.net/publication/269412127_Psilocybe_chuxiongensis_a_new_bluing_species_from_subtropical_China.
162. Passie T, Seifert J, Schneider U, Emrich HM. The pharmacology of psilocybin. *Addict Biol* [Online]. 2002 [cited 21 jun 2023]; 7(4):357-64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14578010/>.
 163. Nichols DE. Psychedelics. *Pharmacol Rev* [Online]. 2016 [cited 21 jun 2023]; 68(2):264-355. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26841800/>.
 164. Matsushima Y, Eguchi F, Kikukawa T, Matsuda T. Historical overview of psychoactive mushrooms. *Inflammation and Regeneration* [Online]. 2009 [cited 22 jun 2023]; 29(1), 47-58. Available from: https://www.jstage.jst.go.jp/article/inflammregen/29/1/29_1_47/_article.
 165. Shirota O, Hakamata W, Goda Y. Concise large-scale synthesis of psilocin and psilocybin, principal hallucinogenic constituents of "magic mushroom". *J Nat Prod* [Online]. 2003 [cited 22 jun 2023]; 66(6):885-7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12828485/>.
 166. Brown RT, Nicholas CR, Cozzi NV, Gassman MC, Cooper KM, Muller D, Thomas CD, Hetzel SJ, Henriquez KM, Ribaud AS, Hutson PR. Pharmacokinetics of Escalating Doses of Oral Psilocybin in Healthy Adults. *Clin Pharmacokinet* [Online]. 2017 [cited 22 jun 2023]; 56(12):1543-1554. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28353056/>.
 167. Meyer MR, Maurer HH. Absorption, distribution, metabolism and excretion pharmacogenomics of drugs of abuse. *Pharmacogenomics* [Online]. 2011 [cited 22 jun 2023]; 12(2):215-33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21332315/>.
 168. Hasler F, Bourquin D, Brenneisen R, Bär T, Vollenweider FX. Determination of psilocin and 4-hydroxyindole-3-acetic acid in plasma by HPLC-ECD and pharmacokinetic profiles of oral and intravenous psilocybin in man. *Pharm Acta Helv* [Online]. 1997 [cited 22 jun 2023]; 72(3):175-84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9204776/>.
 169. Jerome L. Psilocybin Investigator's Brochure [Online]; 2007 [cited 22 jun 2023]. Available from: https://maps.org/research-archive/psilo/psilo_ib.pdf.
 170. López-Giménez JF, González-Maeso J. Hallucinogens and Serotonin 5-HT_{2A} Receptor-Mediated Signaling Pathways. *Curr Top Behav Neurosci* [Online]. 2018 [cited 22 jun 2023]; 36:45-73. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5756147/>.

171. Madsen MK, Fisher PM, Burmester D, Dyssegaard A, Stenbæk DS, Kristiansen S, et al. Psychedelic effects of psilocybin correlate with serotonin 2A receptor occupancy and plasma psilocin levels. *Neuropsychopharmacology* [Online]. 2019 [cited 22 jun 2023]; 44(7):1328–34. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41386-019-0324-9>
172. Vollenweider FX, Vollenweider-Scherpenhuyzen MFI, Bähler A, Vogel H, Hell D. Psilocybin induces schizophrenia-like psychosis in humans via a serotonin-2 agonist action. *Neuroreport* [Online]. 1998 [cited 22 jun 2023]; 9(17):3897–902. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9875725>
173. Frecska E, Bokor P, Winkelman M. The Therapeutic Potentials of Ayahuasca: Possible Effects against Various Diseases of Civilization. *Front Pharmacol* [Online]. 2016 [cited 22 jun 2023]; 7:35. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4773875/>.
174. Conn PJ, Sanders E. Selective 5HT-2 antagonists inhibit serotonin stimulated phosphatidylinositol metabolism in cerebral cortex. *Neuropharmacology* [Online]. 1984 [cited 22 jun 2023]; 23(8):993-6. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0028390884900170>.
175. Roth BL, Nakaki T, Chuang DM, Costa E. Aortic recognition sites for serotonin (5HT) are coupled to phospholipase C and modulate phosphatidylinositol turnover. *Neuropharmacology* [Online]. 1984 [cited 22 jun 2023]; 23(10):1223-5. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0028390884902442>.
176. Conn PJ, Sanders E. Regulation of serotonin-stimulated phosphoinositide hydrolysis: relation to the serotonin 5-HT-2 binding site. *J Neurosci* [Online]. 1986 [cited 22 jun 2023]; 6(12):3669-75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3025382/>.
177. Williams RL. Fosfolipasa C específica de fosfoinositido de mamíferos. *Biochim Biophys Acta* [Online]. 1999 [cited 22 jun 2023]; 1441 (2-3): 255-67. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S138819819900150X>.
178. Kurrasch DM, Watts VJ, Barker EL, Nichols DE. Serotonin 5-hydroxytryptamine 2A receptor-coupled phospholipase C and phospholipase A2 signaling pathways have different receptor reserves. *J Pharmacol Exp Ther* [Online]. 2003 [cited 22 jun 2023]; 304 (1): 229-37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12490596/>.
179. Erkizia-Santamaría I, Alles-Pascual R, Horrillo I, Meana JJ, Ortega JE. Serotonin 5-HT_{2A}, 5-HT_{2c} and 5-HT_{1A} receptor involvement in the acute effects of psilocybin in mice. In vitro pharmacological profile and modulation of thermoregulation and head-twitch response. *Biomed Pharmacother* [Online]. 2022 [cited 22 jun 2023]; 154:113612.

- Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332222010010>.
180. Breckenridge A, Grobbee DE. Psilocybin: Promising results in double-blind trials require confirmation by real-world evidence. *J Psychopharmacol* [Online]. 2016 [cited 22 jun 2023]; 30(12):1218–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27909175/>.
 181. Hasler F, Grimberg U, Benz MA, Huber T, Vollenweider FX. Acute psychological and physiological effects of psilocybin in healthy humans: a double-blind, placebo-controlled dose-effect study. *Psychopharmacology (Berl)* [Online]. 2004 [cited 22 jun 2023]; 172(2):145-56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14615876/>.
 182. Swanson LR. Unifying Theories of Psychedelic Drug Effects. *Front Pharmacol* [Online]. 2018 [cited 22 jun 2023]; 9:172. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5853825/>.
 183. Berger M, Gray JA, Roth BL. The Expanded Biology of Serotonin. *Annu Rev Med* [Online]. 2009 [cited 22 jun 2023]; 60(1):355–66. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5864293/>.
 184. Pace EF, Amole MC, Aue T, Balconi M, Bylsma LM, Critchley H, et al. Physiological feelings. *Neurosci Biobehav Rev* [Online]. 2019 [cited 22 jun 2023]; 103(March):267–304. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.05.002>
 185. Ho JT, Preller KH, Lenggenhager B. Neuropharmacological modulation of the aberrant bodily self through psychedelics. *Neurosci Biobehav Rev* [Online]. 2020 [cited 22 jun 2023]; 108:526–41. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.12.006>