



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**“LA NEUROBIOLOGÍA SUBYACENTE A LOS EFECTOS
TERAPÉUTICOS DE LA PSILOCIBINA”**

**TESIS
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
LICENCIADO EN NEUROCIENCIAS**

**P R E S E N T A
JAVIER FRANCISCO CASTILLA JIMÉNEZ**

**DIRECTOR DE TESIS
DR. ROBERTO EMMANUELE MERCADILLO CABALLERO**

Ciudad Universitaria, CD. MX.,

2023



**NEUROCIENCIAS
UNAM**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Índice

Dedicatoria	3
Agradecimientos	4
Resumen	5
Abstract	6
Problema y justificación	9
Objetivos	10
Objetivo general	10
Objetivos específicos	10
Metodología	11
Búsqueda sistemática	11
Identificación de artículos mediante búsqueda manual	13
Clasificación de los artículos con eje procesos salud-enfermedad	14
Clasificación de los artículos con eje efectos sobre el sistema nervioso	15
Aproximación cualitativa	17
Resultados cuantitativos	20
Procesos salud-enfermedad	20
Efectos sobre el SN	25
Discusión de resultados cuantitativos	31
Resultados cualitativos	37
Efectos terapéuticos	37
Efectos terapéuticos sobre depresión	37
Efectos terapéuticos sobre ansiedad	43
Efectos terapéuticos sobre trastornos por consumo de sustancias	44
Tabaco	44
Alcohol	45
Cocaína	46
Efectos terapéuticos sobre trastorno obsesivo compulsivo	46
Efectos terapéuticos sobre migraña	47
Efectos terapéuticos sobre otros padecimientos	47
Desmoralización en pacientes sobrevivientes de SIDA	47
Trastorno de estrés postraumático	48
Anorexia	48
Dolor de miembro fantasma	49
Trastorno del espectro autista	49
Acción de la psilocibina sobre el sistema nervioso	53
Receptores serotoninérgicos	54
Receptor 5-HT _{2A}	54

Receptor 5-HT _{2C}	57
Receptor 5-HT _{1A}	58
Receptores 5-HT _{5,6,7}	58
Receptores Dopaminérgicos	59
Estudios por neuroimagen	59
Estudios sobre efectos agudos en seres humanos	65
Tomografía por Emisión de Positrones (TEP)	65
Imágenes por Resonancia Magnética funcional (IRMf)	67
Electroencefalografía (EEG) y Magnetoencefalografía (MEG)	71
Estudios sobre efectos agudos en modelos animales	72
Estudios sobre efectos post-tratamiento o a largo plazo en seres humanos	73
Imágenes por Resonancia Magnética funcional (IRMf)	73
Polisomnografía (PSG)	75
Estudios a nivel celular y molecular	76
Discusión de la revisión cualitativa	86
Efectos terapéuticos	86
Receptores	87
Estudios de neuroimagen	87
Estudios a nivel celular y molecular	88
Conclusiones: visión integrativa y perspectivas	89
Explicación integrativa de los efectos de la psilocibina sobre el cerebro.	89
Efectos agudos	90
Efectos a largo plazo	91
Mecanismos subyacentes a los efectos terapéuticos sobre depresión	93
Mecanismos subyacentes a los efectos terapéuticos sobre ansiedad	95
Mecanismos subyacentes a los efectos terapéuticos sobre trastornos por consumo de sustancias	95
Mecanismos subyacentes a los efectos terapéuticos sobre trastorno obsesivo compulsivo	97
Mecanismos subyacentes a los efectos terapéuticos sobre migrañas	97
Mecanismos subyacentes a posibles efectos terapéuticos sobre otros padecimientos	98
Reflexiones finales	100
Referencias	108

“If you get the message, hang up the phone. For psychedelic drugs are simply instruments like microscopes, telescopes, and telephones. The biologist does not sit with the eye permanently glued to the microscope, he goes away and works on what he has seen.”
-Alan Watts

Dedicatoria

Para mi madre Patricia Jiménez quién me enseñó a cuestionar todo oficialismo y a no aceptar respuestas canónicas, sembrando en mí interior la duda metódica como semilla de todo pensamiento científico que ha emanado después en mí.

Para mi hermano Arturo Sánchez quién me enseñó a leer, a usar la computadora y que me introdujo por primera vez al mundo de las neurociencias.

Para las y los neurocientíficos mexicanos del futuro: que esta sea una senda más para abrirnos camino.

Agradecimientos

Gracias a la Universidad Nacional Autónoma de México y a todos los involucrados en el programa de la licenciatura en neurociencias C.U., por hacer posible el acceso a la educación universitaria sobre neurociencias en México.

Gracias a mi tutor el Dr. Roberto Mercadillo quién confió en mí como su alumno, qué con la paciencia del buen docente me ayudó hasta el final en la escritura de esta tesis y quién además como un gran mentor me guió a re-conectar con mi vocación como neurocientífico incluso cuando me sentía desorientado frente al futuro.

Gracias a mis compañeras tesisistas Vania Capistrán y Aranzazu Zacarías del seminario de neurociencias del proyecto teonanácatl, por su retroalimentación y sus comentarios siempre críticos.

Gracias a los integrantes de mi jurado de examen profesional: el Dr. Carlos Viesca, el Dr. Roberto Mercadillo, el Dr. Eduardo Garza, la Dra. Claudia Rafful y el Dr. Roberto Campos. Gracias por el tiempo que dedicaron a leer con detenimiento mi tesis, así como por los valiosos comentarios y retroalimentación que me brindaron a partir de su vasta experiencia en la investigación científica, todo lo cual me permitió fortalecer y afinar mi trabajo de tesis.

Esta tesis se realizó como parte del Proyecto Ciencia de Frontera “Diálogo de saberes en torno a las potencialidades terapéuticas de los hongos que contienen psilocibina. Un estudio transdisciplinario a través de la neurociencia, la psicología, la antropología, la historia y el conocimiento tradicional indígena”, del CONACYT, No. 1560311.

Resumen

Antecedentes: La psilocibina es un alcaloide triptamínico que funciona como profármaco y es responsable de notables efectos psicoactivos. Actualmente se ha producido un renacimiento del área de estudio conocida como "medicina psicodélica", y la psilocibina está desempeñando un papel central. Particularmente durante la última década ha habido un ingente aumento en la cantidad de investigaciones clínicas sobre el uso terapéutico de esta sustancia. Estas han mostrado resultados prometedores para tratar la depresión, el trastorno por uso de sustancias, la ansiedad, el trastorno obsesivo compulsivo e incluso la migraña. A su vez, en conjunto estos estudios ponen de manifiesto que la psilocibina provoca una gran diversidad de reacciones y efectos aparentemente diferentes según la patología tratada. Sin embargo, los mecanismos neuronales, fisiológicos y farmacológicos que subyacen estos diferentes efectos terapéuticos están aún lejos de ser completamente desentrañados.

Métodos: Se utilizó el método PRISMA para realizar una revisión sistemática y crítica de la literatura científica asociada tanto a los diferentes efectos terapéuticos de la psilocibina como a los efectos de la psilocibina sobre el sistema nervioso. Esta revisión tuvo como objetivo responder: ¿Cuáles son los componentes neurobiológicos, moleculares, celulares, anatómicos y funcionales que subyacen a los efectos de la psilocibina? y ¿cómo tales componentes explican los efectos terapéuticos de la psilocibina observados en el tratamiento de múltiples trastornos neuropsiquiátricos y padecimientos clínicos.

Resultados: El resurgimiento de la medicina psicodélica con psilocibina hasta el momento solo está respaldado por 13 ensayos clínicos con aplicaciones terapéuticas —con sus respectivos seguimientos y reanálisis— así como por algunos estudios adicionales realizados en poblaciones sanas. Sin embargo, esto no resta importancia a los resultados comunicados, ya que en muchos casos los efectos terapéuticos de la psilocibina prometen resultados muy superiores a los obtenidos con los tratamientos conductuales y farmacológicos imperantes hasta la fecha. Los estudios por neuroimagen han proporcionado un panorama bastante claro de cómo se altera la dinámica funcional durante los efectos agudos de la psilocibina y qué áreas cerebrales se ven más afectadas durante este proceso. No obstante, en el caso de los efectos a largo plazo, aún queda mucho camino por recorrer. Los estudios preclínicos que utilizan técnicas celulares y moleculares han proporcionado hallazgos específicos sobre los mecanismos por los que la psilocibina crea cambios a largo plazo en el cerebro. Ahora bien, el principal defecto de estos estudios es que se han centrado en el estudio de los cambios que se producen en el córtex prefrontal y el hipocampo, cuando los estudios por neuroimagen han demostrado que también se producen cambios en zonas como la ínsula o la amígdala que podrían ser un reflejo de la dinámica microscópica a largo plazo. Por otro lado, la distribución geográfica de los artículos del área de investigación, está claramente dominada por países de ingresos altos del hemisferio norte, lo cual nos permite cuestionarnos el papel que juega el móvil económico en este tipo de estudios, así como las limitaciones de diseños experimentales cuyos participantes no presentan casi diversidad étnica.

Conclusiones: Los efectos psicoactivos de la psilocibina, tanto agudos como a largo plazo, parecen generar una disrupción en patrones emocionales y de pensamiento repetitivos, rígidos y patológicos, como los observados en ansiedad, depresión, trastorno obsesivo-compulsivo y trastorno por consumo de sustancias, entre otros. Es en esta disrupción unida a claros efectos anti-anhedónicos y antidepresivos donde reside la clave de la relevancia terapéutica de la psilocibina en la clínica neuropsiquiátrica moderna.

Abstract

Background: Psilocybin is a tryptamine alkaloid that functions as a prodrug and is responsible for remarkable psychoactive effects. There is currently a renaissance in the area of study known as "psychedelic medicine", and psilocybin is playing a central role. Particularly during the last decade there has been a tremendous increase in the amount of clinical research on the therapeutic use of this substance. These have shown promising results in treating depression, substance use disorder, anxiety, obsessive compulsive disorder and even migraine. In turn, these studies as a whole showed that psilocybin provokes a great diversity of reactions and effects apparently different according to the pathology treated. However, the neuronal, physiological and pharmacological mechanisms underlying these different therapeutic effects are still far from being completely unraveled.

Methods: The PRISMA method was used to perform a systematic and critical review of the scientific literature associated with both the different therapeutic effects of psilocybin and the effects of psilocybin on the nervous system. This review aimed to answer: What are the neurobiological, molecular, cellular, anatomical, and functional components underlying the effects of psilocybin?, and how do these components explain the therapeutic effects of psilocybin observed in the treatment of multiple neuropsychiatric disorders and clinical conditions?

Results: The resurgence of psychedelic medicine with psilocybin is so far only supported by 13 clinical trials with therapeutic applications —with their respective follow-ups and reanalysis— as well as some additional studies conducted in healthy populations. However, this does not detract from the importance of the reported results, since in many cases the therapeutic effects of psilocybin promise results far superior to those obtained with the behavioral and pharmacological treatments prevailing to date. Neuroimaging studies have provided a fairly clear picture of how functional dynamics are altered during the acute effects of psilocybin and which brain areas are most affected during this process. However, in the case of long-term effects, there is still a long way to go. Preclinical studies using cellular and molecular techniques have provided specific findings on the mechanisms by which psilocybin creates long-term changes in the brain. However, the main shortcoming of these studies is that they have focused mainly on the study of changes occurring in the prefrontal cortex and hippocampus, when neuroimaging studies have shown that changes also occur in areas such as the insula or amygdala that could be a reflection of long-term microscopic dynamics. On the other hand, the geographical distribution of the articles in the research area is clearly dominated by high-income countries in the northern hemisphere, which allows us to question the role played by the economic motive in this type of studies as well as the limitations of experimental designs whose participants present almost no ethnic diversity.

Conclusions: The psychoactive effects of psilocybin, both acute and long-term, appear to generate a disruption in repetitive, rigid and pathological emotional and thought patterns, such as those observed in anxiety, depression, obsessive-compulsive disorder and substance use disorder, among others. It is in this disruption coupled with clear anti-anhedonic and antidepressant effects that lies the key to the therapeutic relevance of psilocybin in modern neuropsychiatric clinical practice.

Introducción

En 1957, Robert Gordon Wasson publicó el reportaje “Seeking the Magic Mushroom” en *LIFE magazine*. Ahí, dio a conocer al mundo que los indígenas oriundos de la Sierra Mazateca, en Oaxaca, usaban hongos alucinógenos en rituales de medicina tradicional (Guzmán, 2008; Wasson, 1957). Este reportaje generó un interés inusitado y controversial por los llamados “hongos sagrados”, lo cual llevó a que poco después, en 1958, el químico suizo Albert Hofmann aislara el principio activo de la *Psilocybe mexicana*, al cual denominó psilocibina (Geiger et al., 2018). La psilocibina (Figura 1) es un alcaloide triptamínico (4-fosforiloxi-N, N-dimetiltriptamina) que funciona como profármaco y que, mediante desfosforilación, se metaboliza a psilocina, responsable del efecto psicoactivo a mediante su acción en el sistema serotoninérgico 5-HT_{2A} (Nef, 2009).

Figura 1. Estructura química de la psilocibina (izquierda) y de la psilocina (derecha)



El aislamiento de la psilocibina, junto con el entonces reciente descubrimiento del LSD, impulsó la investigación y el uso clínico de los psicodélicos en el ámbito psiquiátrico a tal punto que, entre 1950 y mediados de 1960, se publicaron más de 1000 artículos clínicos sobre psicodélicos clásicos en los cuales participaron alrededor de 40,000 pacientes (Grinspoon & Balakar, 1997). En términos generales, todas estas investigaciones mostraron una emocionante evidencia preliminar que auguraba una revolución en el campo de la salud mental. No obstante, durante la convención sobre drogas de la Organización de las Naciones Unidas (ONU) en 1967, se acordó la prohibición de los psicodélicos, incluida la psilocibina, en la mayoría de los países del mundo (Nutt, 2019). Esto fue producto de una agenda política prohibicionista que utilizó un discurso sin base científica, particularmente en el caso de la psilocibina y la mescalina, alegando que estas sustancias eran potencialmente adictivas y dañinas para la salud y que, por tanto, no eran aptas para su uso médico (Nutt, 2019). Previo a su prohibición, la psilocibina fue utilizada para el estudio de la etiología de distintos padecimientos psiquiátricos y mostró un interesante potencial terapéutico; sin embargo, su prohibición frenó la mayor parte de la investigación durante casi 40 años (Nutt, 2019; Geiger et al., 2018).

En 1992, la colaboración entre el National Institute on Drug Abuse (NIDA) de Estados Unidos, un grupo de investigadores preclínicos y un comité asesor de la Food and Drugs Administration (FDA),

también en Estados Unidos, permitió la reanudación de la investigación de agentes psicodélicos (Nichols, 2014). Esto, aunado al uso de la neuroimagen no invasiva en la investigación neurocientífica, ha permitido que desde finales de la década de 1990 hasta la actualidad se gestó un renacimiento de esta área de estudio conocida como “medicina psicodélica”. Dentro de este campo, la psilocibina juega un papel central; y en particular, durante la última década, ha ocurrido un notable aumento en la cantidad de investigaciones sobre su uso clínico (Nutt, 2019). De esta forma, el uso de psilocibina ha mostrado resultados prometedores para el tratamiento de la depresión, los trastornos por consumo de sustancias, la ansiedad en enfermedades terminales, el trastorno obsesivo compulsivo e incluso la migraña (Nutt, 2019; Geiger et al., 2018; Schindler et al., 2021). Gracias a estos hallazgos y bajo un ambiente de gran interés por parte del público general y las autoridades sanitarias, a finales del año 2020 el estado de Oregón en Estados Unidos se convirtió en la primera entidad política del continente americano en legalizar el uso terapéutico de la psilocibina (Roberts, 2020; Oregon Health Authority, s.f.).

Los estudios sobre psilocibina en contexto clínico han puesto en manifiesto un gran potencial terapéutico, pero también han mostrado que la psilocibina desencadena una gran diversidad de reacciones y efectos en apariencia distintos, de acuerdo con la patología tratada. Además, los mecanismos neuronales, fisiológicos y farmacológicos que subyacen sus distintos efectos terapéuticos son altamente complejos y aún están lejos de ser completamente desentrañados (Geiger et al., 2018). Es por esto que, dadas las condiciones actuales del campo, y manifestada la relevancia sanitaria e histórica de la psilocibina, la presente tesis busca responder: ¿Cuáles son los componentes neurobiológicos moleculares, celulares, anatómicos y funcionales que subyacen a los efectos de la psilocibina? y ¿cómo tales componentes explican los efectos terapéuticos de la psilocibina observados en el tratamiento de múltiples trastornos neuropsiquiátricos y padecimientos clínicos.

Problema y justificación

En la actualidad, algunos rubros de la terapéutica médica están proponiendo, o incluso comenzando a implementar, el uso de la psilocibina como alternativa farmacológica para el tratamiento de una gran variedad de padecimientos psiquiátricos y físicos. Sin embargo, esto contrasta con la aún falta de claridad y consenso dentro de la comunidad científica sobre los mecanismos neuronales, moleculares y funcionales mediante los cuales la psilocibina ejerce los identificados y buscados efectos terapéuticos.

Lo anterior urge a que la biomedicina experimental busque responder incógnitas y llenar brechas en el conocimiento actual sobre la acción cerebral de la psilocibina. Para abordar esa urgencia, es necesario tener cabal claridad sobre qué exactamente es lo que se sabe y lo que se ignora con respecto a los mecanismos de acción de esta sustancia.

En atención a esa urgencia, el presente trabajo expone una revisión sistemática, profunda y crítica para delimitar los alcances del conocimiento actual en esta área y, más importante aún, para establecer líneas de investigación y pautas de trabajo experimental y analítico sobre los mecanismos de acción de la psilocibina con la meta de desarrollar una terapéutica fundamentada y segura.

Objetivos

Objetivo general

Integrar el conocimiento actual de los efectos de la psilocibina en el sistema nervioso para esclarecer la actividad y procesos neurobiológicos que subyacen los distintos efectos terapéuticos que ha mostrado la psilocibina en el contexto del tratamiento de distintos padecimientos neuropsiquiátricos y clínicos.

Objetivos específicos

1. Buscar, clasificar y categorizar la literatura científica sobre psilocibina reportada en bases de datos nacionales e internacionales.
2. Revisar de forma crítica las perspectivas terapéuticas de la psilocibina sobre distintas patologías.
3. Revisar de forma crítica la literatura científica de los efectos de la psilocibina sobre el sistema nervioso.
4. Analizar e interpretar los hallazgos desde un punto de vista integrativo y crítico para relacionar los mecanismos neurobiológicos descritos en la literatura científica con los distintos efectos terapéuticos de la psilocibina.
5. Identificar y exponer las fortalezas, debilidades y áreas de oportunidad de la investigación clínica y preclínica sobre psilocibina, con el objetivo de marcar pautas temáticas y sugerir líneas de investigación futuras.

Metodología

En este trabajo se llevó a cabo una revisión sistemática de la literatura científica publicada sobre los distintos efectos terapéuticos de la psilocibina, así como de los efectos de la psilocibina sobre el sistema nervioso. Para esto, se han seguido las directrices marcadas por la declaración *Preferred Reporting Items of Systematic reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) en cinco bases de datos de publicaciones científicas internacionales y nacionales (Moher et al., 2009; Urrutia and Bonfill, 2013).

La Declaración PRISMA consta de una lista de comprobación de 27 elementos y un diagrama de flujo de cuatro fases. El objetivo de la Declaración PRISMA es ayudar a los autores a mejorar el informe de las revisiones sistemáticas y los metanálisis. Sin embargo, la lista de verificación PRISMA no es un instrumento de evaluación para medir la calidad de una revisión sistemática sino un instrumento de pautas para realizar una revisión sistemática correctamente.

Búsqueda sistemática

La búsqueda sistemática se realizó en las bases PubMed, ScienceDirect, Redalyc, ProQuest y LILACS. Se acotaron las publicaciones realizadas hasta el año 2021, sin establecer una cota inferior. Esta búsqueda se hizo con las palabras clave “Psilocybin”, “Psilocybine”, “Psylocibin”, “Psilocibine”, “Psilocibina”, “Magic mushroom”, “Mazatec+Psilocybin” y “Psilocybe mexicana”. A partir de estos resultados, se realizó una limpieza de la base de datos utilizando los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de exclusión

- Repetidos entre las bases de datos.
- Artículos donde la psilocibina no es eje central.
- Artículos sin acceso en formato digital.

Criterios de inclusión

- Psilocibina en título o resumen.
- Psilocibina como eje central.
- Disponible en *Internet*.

A partir de la búsqueda en las cinco bases de datos se identificaron 9643 artículos. Sin embargo, a partir de los criterios de exclusión e inclusión, se eliminaron 8034 artículos por no tener a la psilocibina como eje central, 558 artículos por ser no accesibles por medios digitales y 351 artículos por estar repetidos entre las bases de datos (utilizando las bibliotecas digitales de la UNAM y la UAM). Esto dejó un total de 700 artículos como proyectados para ser revisados. De estos 700 artículos, 404 provenían de Pubmed, 261 de ScienceDirect, 26 de Proquest, seis de Lilacs y tan solo

tres de Redalyc. Sin embargo, de estos 700 artículos, 160 resultaron inaccesibles y no se pudieron recuperar a través de internet. Así, se evaluaron para su elegibilidad 540 publicaciones. Para la elegibilidad de estos 540 artículos se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión previamente definidos, pero se agregaron también los siguientes criterios de exclusión:

- Artículos repetidos.
- Artículos de opinión que no aportan ideas o conceptos nuevos.
- Artículos en idiomas distintos a español, inglés, alemán, portugués y francés, es decir, en idiomas no dominados por el equipo de trabajo para su correcta interpretación (sueco, polaco, e italiano entre otros).
- Artículos incompletos (que son sólo *resumen*).

Resultado de la evaluación de elegibilidad sólo quedaron incluidos 349 artículos para ser revisados. Posteriormente, los 349 artículos se clasificaron según su año, país, idioma, metodología y principales subtemas para obtener un panorama general acerca de lo que se ha investigado hasta la fecha en torno a la psilocibina. Esta búsqueda sistemática arrojó una cantidad considerable de resultados, bastantes de ellos poco útiles para esta revisión particular por no tener cómo eje temático central los temas de interés del presente trabajo. Sin embargo, permitió una visión global de la amplitud de la temática e hizo notar la ausencia de una revisión sistemática amplia e integradora.

A partir de los resultados de esta primera limpieza, se tomaron en cuenta para su revisión sólo aquellas publicaciones cuyos ejes temáticos fueran “el papel de la psilocibina en los procesos salud-enfermedad” y “los efectos de la psilocibina sobre el sistema nervioso (SN)”. Para la selección de estos subgrupos de artículos se utilizaron los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión

- Estudios clínicos y preclínicos sobre uso terapéutico.
- Estudios neurocientíficos.
- Reportes clínicos asociados al consumo de psilocibina.
- Eje temático central en procesos salud-enfermedad.
- Eje temático central en efectos de la psilocibina sobre el sistema nervioso.
- Uso de técnicas de neuroimagen, neurofisiología, microscopía e inmunohistoquímica para identificar regiones cerebrales implicadas, procesos a nivel neuronal y dinámicas funcionales.
- Artículos de revisión.
- Publicación en revista científica revisada por pares.

Criterios de exclusión

- Artículos de opinión que no aportan una idea no mencionada antes.
- No tener como eje central los temas de interés.
- No publicado en revista científica revisada por pares.

De esta forma, como resultado de la segunda limpieza, se excluyeron 207 artículos y se incluyeron 142 artículos para su revisión. De esta muestra de artículos incluidos para su revisión, 88 artículos tenían como eje central el “papel de la psilocibina en los procesos salud-enfermedad” y 54 artículos “efectos de la psilocibina sobre el sistema nervioso”.

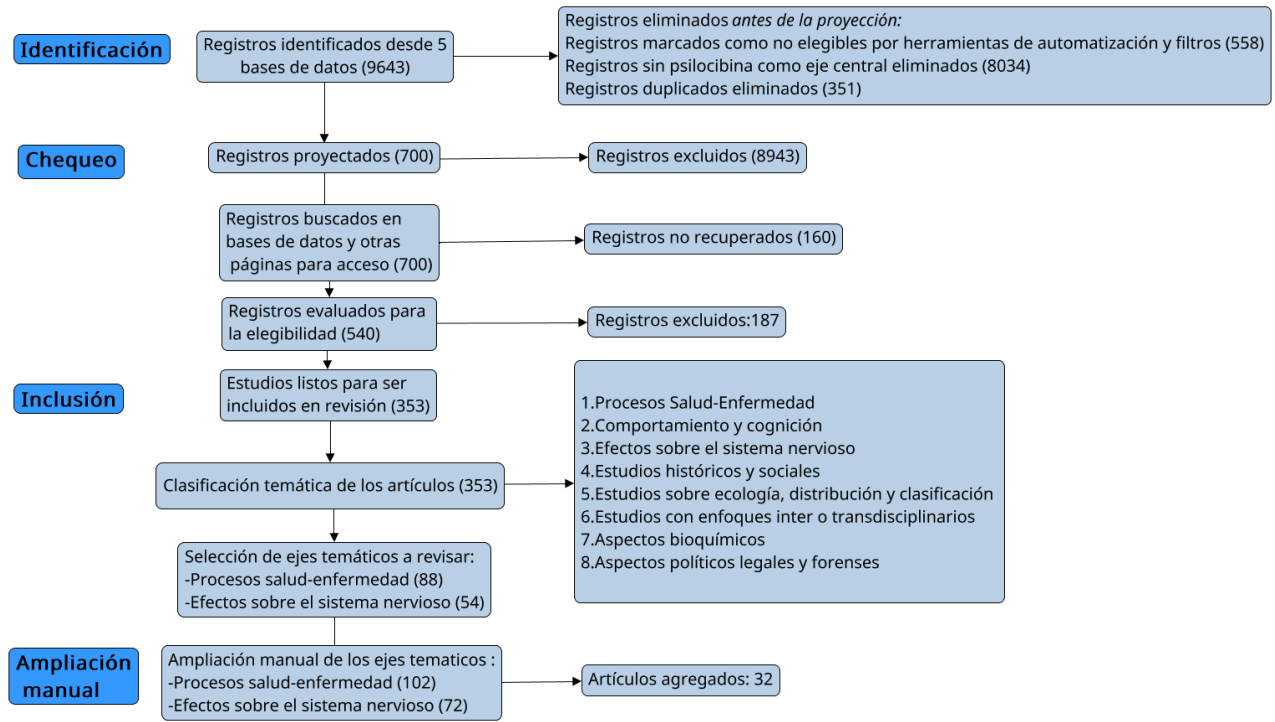
Identificación de artículos mediante búsqueda manual

Tras haber seleccionado los 142 artículos, posterior a su lectura en profundidad y con base en sus referencias, se incluyeron 20 artículos más (7 con eje en procesos salud-enfermedad y 13 con eje en efectos sobre el SN). Aunque estos 20 artículos, no fueron detectados mediante los criterios de búsqueda originales; se incluyeron por considerarlos de relevancia histórica y ser citados en otros estudios, ya sea por haber sentado precedentes metodológicos de especial relevancia o por haber hallado resultados de gran interés. Por último, con el objetivo de actualizar la base de datos, dado el tiempo transcurrido durante las primeras fases de selección, se utilizaron Semantic Scholar y Pubmed (con distintas combinaciones de los términos de búsqueda mencionados al principio) para comprobar si podía haber quedado fuera algún artículo publicado durante el periodo de selección que debiera ser incluido de acuerdo con todos los criterios de inclusión y exclusión previamente mencionados (durante los dos filtros). De esta forma se amplió la cota superior de año de la selección de artículos para incluir también aquellos publicados hasta noviembre de 2022, periodo en que se realizó la actualización manual de la base. Estas búsquedas revelaron 12 nuevos estudios (siete con eje en procesos salud-enfermedad y cinco con eje en efectos sobre el sistema nervioso) de reciente publicación y que habían quedado excluidos de la búsqueda inicial. Así, finalmente, se incluyeron 174 artículos en la revisión sistemática, publicados entre 1960 y noviembre del 2022.

Resultado de la segunda limpieza de artículos quedaron para su revisión únicamente 174 artículos. De estos 174 artículos, 102 artículos tienen como eje temático central el “papel de la psilocibina en procesos salud-enfermedad” y 72 los “efectos de la psilocibina sobre el SN”.

Todo el proceso de búsqueda sistemática y manual, expuesto anteriormente, se resume en el diagrama de flujo mostrado en la Figura 2.

Figura 2. Diagrama de flujo de metodología de selección de artículos



Clasificación de los artículos con eje procesos salud-enfermedad

Para la clasificación de los artículos con eje temático central en el papel de la psilocibina en procesos salud-enfermedad, se utilizaron las siguientes categorías de subtemas:

- Método:
 - ◆ Comparación entre psicoactivos
- Aplicaciones terapéuticas:
 - ◆ Depresión
 - ◆ Ansiedad
 - ◆ Cuidados paliativos (cáncer y enfermedades terminales)
 - ◆ Trastornos por consumo de sustancias
 - ◆ Otros padecimientos (trastorno obsesivo-compulsivo, anorexia, migraña, dolor fantasma)
- Temas de interés:
 - ◆ Efectos adversos
 - ◆ Similitudes con esquizofrenia
 - ◆ Otros subtemas
 - ◆ Efectos terapéuticos

Estos subtemas no se eligieron arbitrariamente, sino que fueron elegidos por aparecer de forma recurrente en los artículos y para poder clasificar el mayor número de artículos por subtema, es decir, si un subtema no aparecía en más de un artículo, éste no se incluía de forma independiente, sino que se clasificaba como dentro de “otros subtemas”. Al momento de clasificar los artículos en subtemas y dado que la mayoría de los subtemas no son mutuamente excluyentes, se tomó en cuenta que un mismo artículo podría pertenecer a más de un subtema, por lo cual cada artículo se clasificó hasta en cuatro subtemas diferentes simultáneamente.

Para la clasificación de las metodologías de los artículos con eje temático central en el papel de la psilocibina en procesos salud-enfermedad, se utilizaron las siguientes categorías:

- Diseño experimental:
 - ◆ Doble ciego
 - ◆ Placebo/control
 - ◆ Pre/post
 - ◆ Ensayo abierto (*open label*)
- Tipo de artículo:
 - ◆ Revisión narrativa
 - ◆ Revisión sistemática
 - ◆ Opinión
 - ◆ Estudio preclínico (modelo animal)
 - ◆ Ensayo clínico (modelo humano)
 - ◆ Reporte de caso u otro tipo de artículo
- Técnicas:
 - ◆ Autoevaluación
 - ◆ Entrevistas y psicometría
 - ◆ Evaluación cognitiva/conductual
 - ◆ Electroencefalografía
 - ◆ Medidas fisiológicas

Estas metodologías fueron elegidas por aparecer de forma recurrente en los artículos. Dado que gran parte de las metodologías no son mutuamente excluyentes, se tomó en cuenta que un mismo artículo podría pertenecer a más de una metodología, por lo cual cada artículo se clasificó hasta en cinco metodologías distintas simultáneamente.

Clasificación de los artículos con eje efectos sobre el sistema nervioso

Para la clasificación de los artículos con eje temático central en efectos sobre el sistema nervioso, se utilizaron las siguientes categorías de subtemas:

- Método de estudio:
 - ◆ Comparación entre psicoactivos

- Temas de interés:
 - ◆ Dinámicas funcionales (macroestructurales)
 - ◆ Neuroplasticidad y neurogénesis
 - ◆ Bases celulares, moleculares y metabolismo
- Blancos:
 - ◆ Serotonina
 - ◆ Catecolaminas
 - ◆ Glutamato

Estos subtemas fueron elegidos por aparecer de forma recurrente en los artículos, para poder clasificar el mayor número de artículos por subtema y para que cada artículo se pudiera clasificar al menos dentro de uno de los subtemas. Dado que ninguno de estos subtemas es mutuamente excluyente, se tomó en cuenta que un mismo artículo podría pertenecer a más de un subtema, por lo cual cada artículo se clasificó hasta en cinco subtemas distintos simultáneamente.

Para la clasificación de las metodologías de los artículos con eje temático central en efectos sobre el sistema nervioso, se utilizaron las siguientes categorías:

- Técnicas:
 - ◆ PET
 - ◆ EEG
 - ◆ MRI
 - ◆ MEG
 - ◆ Registro *in vitro*
 - ◆ Modelado computacional
- Tipo de artículo:
 - ◆ Revisión narrativa
 - ◆ Revisión sistemática
 - ◆ Ensayo clínico (modelo humano)
 - ◆ Estudio preclínico (modelo animal o cultivo)
- Diseño experimental:
 - ◆ Control o placebo
 - ◆ Pre/post (medición)
 - ◆ Estudio cruzado
 - ◆ Doble ciego

Estas metodologías fueron elegidas por aparecer de forma recurrente en los distintos artículos. Dado que gran parte de las metodologías no son mutuamente excluyentes, se tomó en cuenta que un mismo artículo podría pertenecer a más de una metodología por lo cual cada artículo se clasificó hasta en cinco metodologías distintas, simultáneamente.

Con base en la clasificación, los artículos se ordenaron y se analizaron estadísticamente por subtemas, metodologías y país de origen. El resultado de este análisis se muestra en el correspondiente apartado de resultados cuantitativos.

Aproximación cualitativa

El objetivo de realizar un análisis cuantitativo fue mostrar una visión global de las ideas, grupos y metodologías que dominan la investigación del área (efectos de la psilocibina sobre el SN y su aplicación en los procesos salud-enfermedad) para, con base en ello, establecer cuáles son los artículos o temas clave que se deben analizar en profundidad para contestar las preguntas de investigación. Bajo esta lógica, a partir del análisis cuantitativo identifiqué 44 artículos clave (Tabla 1 y Tabla 2) sobre los cuales enfoqué mis esfuerzos en su análisis a profundidad.

Tabla 1. Artículos elegidos para su análisis a profundidad con eje temático “Procesos salud-enfermedad”

#	Cita APA	Observaciones
1	Moreno et al., 2006	Único ensayo clínico publicado hasta la fecha sobre efectos terapéuticos de la psilocibina en pacientes con trastorno obsesivo compulsivo.
2	Grob et al., 2011	Primer ensayo clínico moderno publicado sobre el uso de la psilocibina para el tratamiento de ansiedad.
3	Johnson et al., 2014	Único ensayo clínico sobre el uso de psilocibina para el tratamiento del trastorno por consumo de tabaco.
4	Bogenschutz et al., 2015	Único ensayo clínico sobre el uso de psilocibina para el tratamiento del trastorno por consumo de alcohol.
5	Griffiths et al., 2016	Ensayo clínico clave sobre el uso de psilocibina en el tratamiento de ansiedad y depresión en pacientes con cáncer.
6	Ross et al., 2016	Ensayo clínico clave sobre el uso de psilocibina en el tratamiento de ansiedad y depresión en pacientes con cáncer. Publicado en la misma edición del " <i>Journal of Psychopharmacology</i> " que el estudio del grupo de Griffiths et al., ayudó a reavivar el interés de la comunidad científica por investigar el uso terapéutico de la psilocibina.
7	Carhart-Harris et al., 2016	Primer ensayo clínico sobre el uso de psilocibina para el tratamiento de depresión resistente a tratamiento.
8	Carhart-Harris et al., 2018	Segundo ensayo clínico sobre el uso de psilocibina para el tratamiento de depresión resistente a tratamiento. Notablemente implementó seguimiento de hasta seis meses.
9	Anderson et al., 2020	Único ensayo clínico sobre el uso de psilocibina para el tratamiento de desmoralización en pacientes sobrevivientes de SIDA. Notablemente, es el primer artículo centrado en el tratamiento de un padecimiento exclusivamente psicológico y no psiquiátrico.
10	Davis et al., 2021	Primer ensayo clínico sobre el uso de psilocibina para el tratamiento de depresión mayor no resistente a tratamiento en pacientes sin cáncer u otra condición adicional a la depresión.
11	Carhart-Harris et al., 2021	Primer ensayo clínico comparando los efectos de la psilocibina en el tratamiento de la depresión con los efectos de un antidepresivo clásico (escitalopram).
12	Schindler et al., 2021	Único ensayo clínico sobre los efectos de la psilocibina en el tratamiento de migrañas. Notablemente, este estudio utilizó microdosis y no dosis alucinógenas.
13	Goodwin et al. 2022	Ensayo clínico (fase 2b) sobre el uso de psilocibina para el tratamiento de depresión resistente a tratamiento, notablemente es el ensayo clínico con el tamaño de muestra más robusto (n= 233) de entre todos los ensayos con psilocibina. Además, incluye seguimiento a medio plazo y en muchos casos reporta notables efectos adversos.

Tabla 2. Artículos elegidos para su análisis a profundidad con eje temático “Efectos sobre el sistema nervioso”

#	Cita APA	Observaciones
1	Vollenweider et al., 1997	Primer estudio en utilizar tomografía por emisión de positrones (TEP) para investigar exclusivamente los efectos agudos de la psilocibina en personas sanas. Notablemente, es el primer estudio que utilizó técnicas modernas de neuroimagen para estudiar los efectos de la psilocibina.
2	Vollenweider et al., 1999	Estudio que utilizó TEP para investigar los efectos agudos de la psilocibina en personas sanas. Este estudio usó radiomarcadores para estudiar particularmente la unión a receptores dopaminérgicos. Notablemente, este estudio también incorporó un grupo control y diseño cruzado.
3	Gouzoulis-Mayfrank et al., 1999	Estudio que utilizó TEP para investigar los efectos agudos de la psilocibina en personas sanas. Este estudio consiguió una muestra notablemente mayor (n=32) frente a los dos estudios previos que también utilizaron TEP.
4	Carhart-Harris et al., 2012a	Primer estudio en utilizar imagen por resonancia magnética funcional (IRMf) para investigar los efectos agudos de la psilocibina en personas sanas. Este artículo fue sumamente influyente y los datos de su muestra se re-analizaron en seis artículos posteriores a la publicación del artículo original. De forma notoria, al ser un estudio piloto, contó con 15 voluntarios.
5	Carhart-Harris et al., 2012b	Primer re-análisis de parte de la muestra de Carhart-Harris et al. 2012a.
6	Catlow et al., 2013	Estudio sobre el efecto (dependiente de dosis) de la psilocibina en la extinción del miedo y la neurogénesis en modelo murino.
7	Carhart-Harris et al., 2013	Segundo re-análisis de la muestra de Carhart-Harris et al. 2012a. Mostró dinámicas de interés que involucran a la Red Neuronal por Defecto (<i>Default Mode Network</i>).
8	Kometer et al., 2013	Primer estudio en utilizar electroencefalografía (EEG) para investigar los efectos agudos de la psilocibina en personas sanas.
9	Muthukumaraswamy et al., 2013	Primer estudio en utilizar magnetoencefalografía (MEG) para investigar los efectos agudos de la psilocibina en personas sanas.
10	Petri et al., 2014	Re-análisis de la muestra de Carhart-Harris et al. 2012a.
11	Roseman et al., 2014	Re-análisis de la muestra de Carhart-Harris et al. 2012a.
12	Tagliazucchi et al., 2014	Re-análisis de la muestra de Carhart-Harris et al. 2012a.
13	Kraehenmann et al., 2015a	Segundo estudio en utilizar IRMf y generar datos originales para investigar los efectos agudos de la psilocibina en personas sanas.
14	Kraehenmann et al., 2015b	Re-análisis de la muestra de Kraehenmann et al., 2015a.
15	Lebedev et al., 2015	Sexto re-análisis de la muestra de Carhart-Harris et al. 2012a.
16	Lewis et al., 2017	Tercer estudio en utilizar IRMf y generar datos originales para investigar los efectos agudos de la psilocibina en personas sanas.
17	Carhart-Harris et al., 2017	Primer estudio en utilizar IRMf para investigar los efectos post-tratamiento de la psilocibina. Notablemente, este estudio se realizó sobre pacientes con diagnóstico de depresión resistente a tratamiento y no en personas sanas, como artículos previos.
18	Roseman et al., 2018	Estudio con IRMf que investigó los efectos de la psilocibina al día siguiente del tratamiento, particularmente sobre la amígdala. Este estudio se realizó con una muestra de pacientes con depresión resistente al tratamiento.

Metodología

19	Lord et al., 2019	Séptimo y más reciente re-análisis de la muestra de Carhart-Harris et al. 2012a, para investigar los efectos agudos de la psilocibina en personas sanas. Notablemente es el primer y único estudio en utilizar el enfoque LEiDA.
20	Preller et al., 2020	Estudio con IRMf para investigar los efectos agudos de la psilocibina en personas sanas.
21	Barrett et al., 2020a	Este estudio utilizó IRMf para investigar los efectos agudos de la psilocibina en personas sanas. La muestra de este estudio es particularmente rara porque consistió en personas practicantes de meditación y que ya habían participado en un experimento con dosis altas de psilocibina.
22	Barrett et al., 2020b	Segundo estudio en utilizar IRMf para investigar los efectos post-tratamiento de la psilocibina. Este estudio se realizó sobre una muestra de voluntarios sanos y se evaluó vía IRMf hasta 1 mes post-tratamiento.
23	Dudysová et al., 2020	Único estudio que investiga los efectos post-administración de la psilocibina sobre el sueño.
24	Jefsen et al., 2020	Estudio sobre la expresión genética en tiempo real durante los efectos agudos de la psilocibina. Este estudio utilizó rata como modelo animal.
25	Grandjean et al., 2021	Primer y único estudio en utilizar IRMf para investigar los efectos agudos de la psilocibina en modelo murino en vez de humano.
26	Raval et al., 2021	Estudio sobre los efectos post-intervención de la psilocibina en la densidad de SV2A y 5-HT2AR. Este estudio utilizó al cerdo como modelo animal.
27	Shao et al., 2021	Estudio sobre los efectos post-intervención de la psilocibina en la plasticidad sináptica, en modelo murino.
28	Hesselgrave et al., 2021	Estudio de efectos post-intervención de la psilocibina sobre síntomas anhedónicos y fuerza sináptica excitatoria. Este estudio utilizó un modelo murino.
29	Meinhardt et al., 2021	Estudio sobre modelo animal de trastorno por consumo de alcohol y los mecanismos moleculares y genéticos por los cuales la psilocibina disminuye el consumo de alcohol. Este estudio utilizó rata como modelo animal.
30	Daws et al., 2022	Este estudio re-analizó los datos de Carhart-Harris et al., 2017. Sin embargo, también analizó por primera vez los datos IRMf tomados durante el ensayo clínico de Carhart-Harris et al., 2021, donde se comparó psilocibina vs. escitalopram. En ambos casos, el análisis buscó los efectos post-tratamiento de la psilocibina en pacientes con depresión.
31	McCulloch et al., 2022	Último estudio publicado en utilizar IRMf para investigar los efectos post-tratamiento de la psilocibina. Notablemente, es el primer estudio en investigar los efectos a los tres meses post-tratamiento.

Resultados cuantitativos

Procesos salud-enfermedad

Los dos países que lideran la publicación de artículos con eje en procesos salud-enfermedad son Estados Unidos y Reino Unido. En contraste, solamente existe una publicación de origen mexicano en la literatura científica del tema y éste no es de investigación experimental sino un reporte de caso (Figuras 3 y 4).

Figura 3. Artículos por país sobre procesos salud-enfermedad. Porcentaje según el país de procedencia de la publicación de los 102 artículos que abordan efectos de la psilocibina sobre procesos de salud-enfermedad.

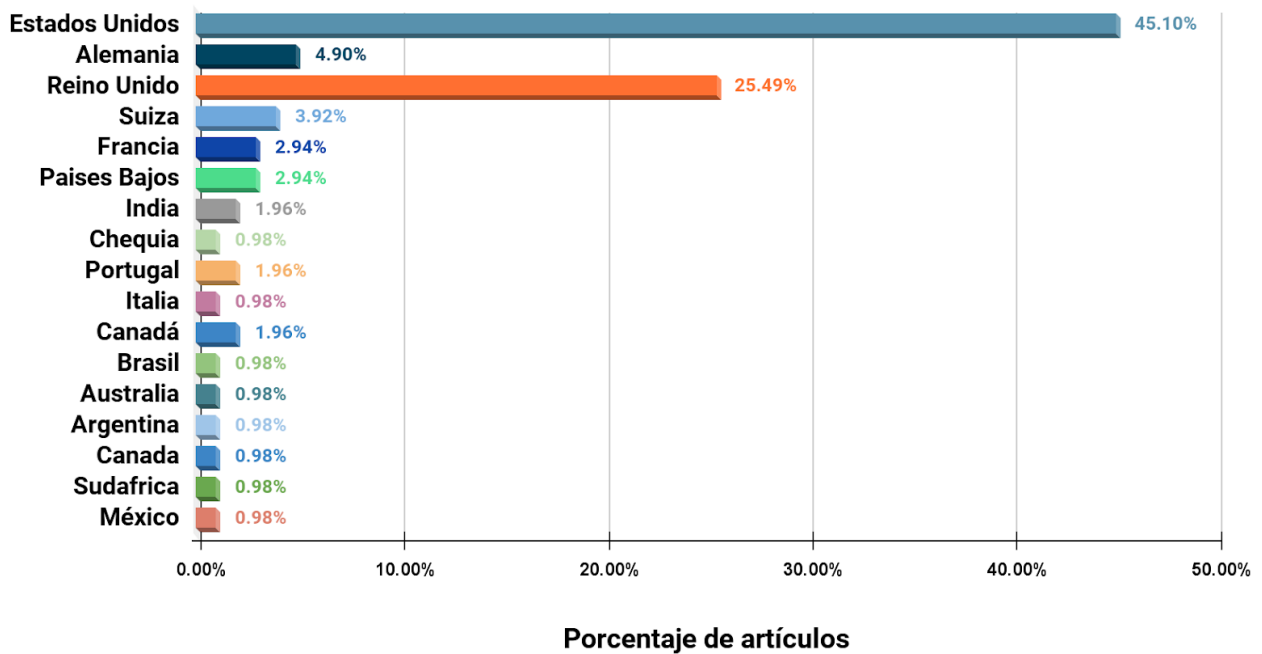
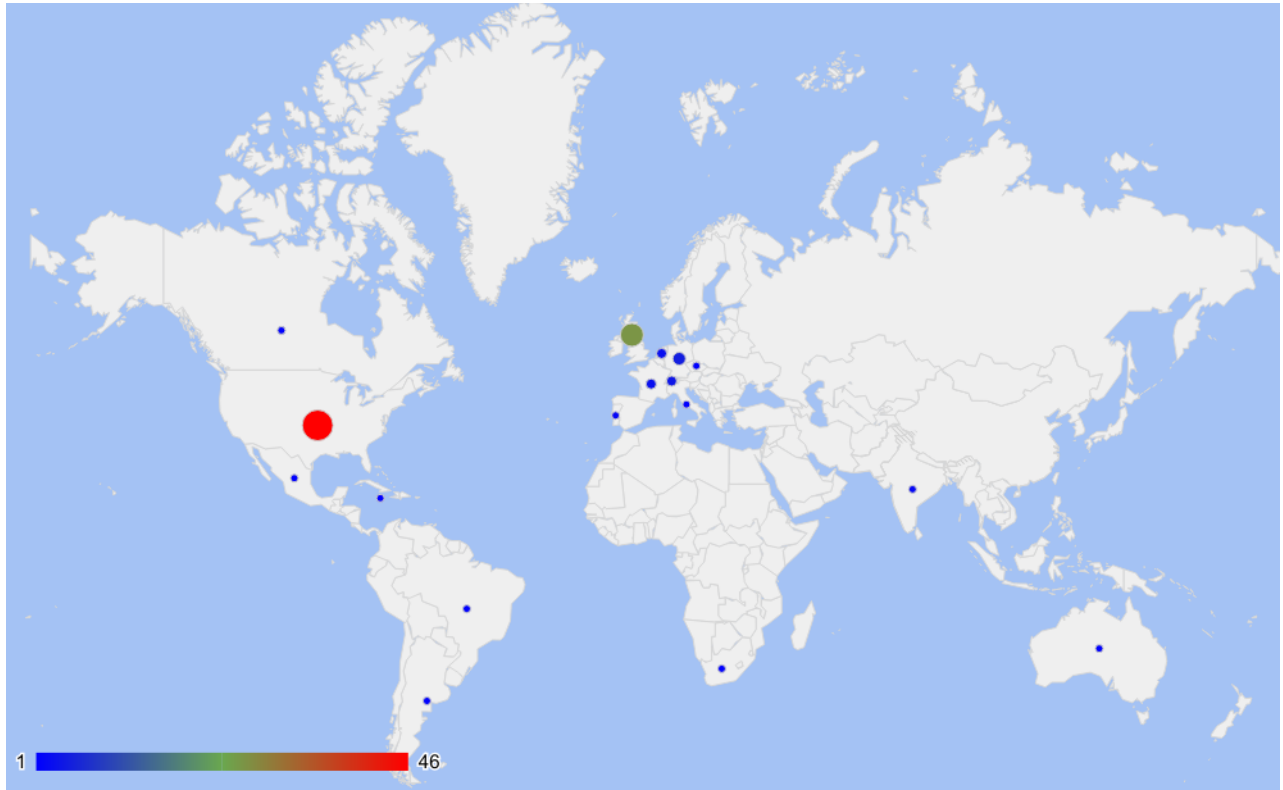
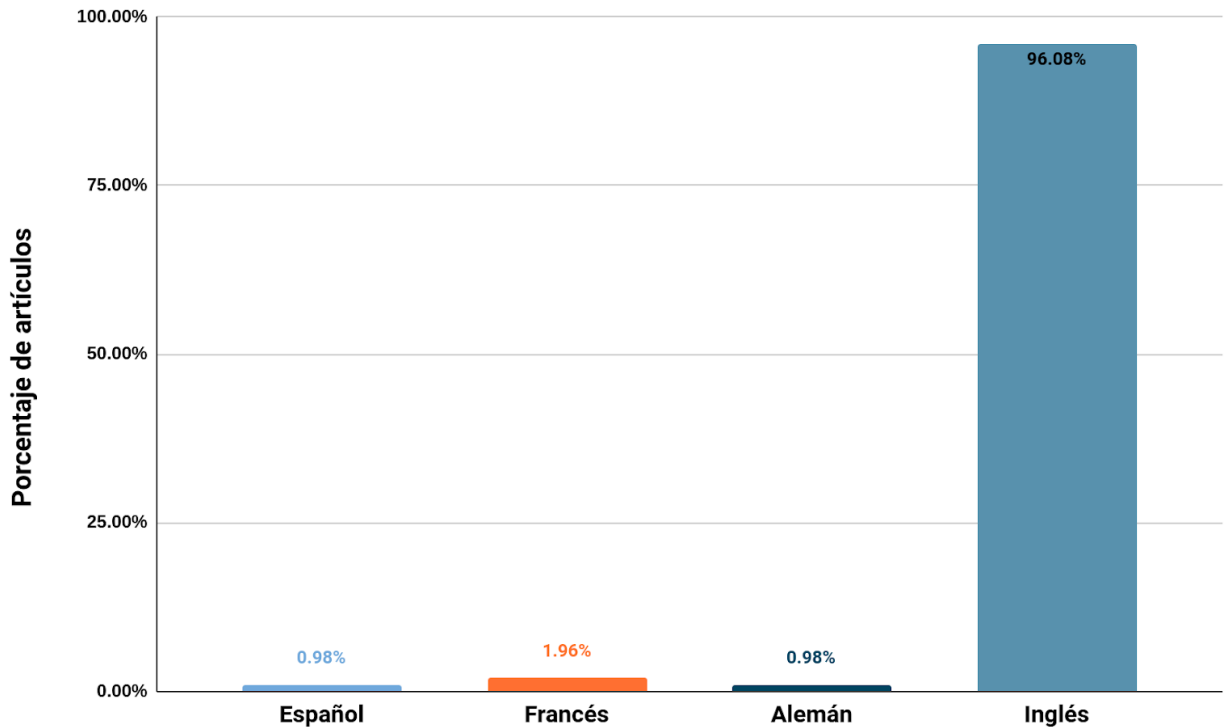


Figura 4. Distribución geográfica de artículos sobre procesos salud-enfermedad. Mapa de calor de acuerdo con el número de artículos publicados por país, contabilizando los 102 artículos que abordan efectos de la psilocibina sobre procesos de salud-enfermedad.



El inglés es el idioma que domina la publicación de artículos en esta área, con 96% de las publicaciones en este idioma, mientras que tan solo 4% de los artículos está escrito en francés, español o alemán (Figura 5). Notablemente, solo se ha publicado un artículo en español.

Figura 5. Artículos por idioma sobre procesos salud-enfermedad. Porcentaje según el idioma de publicación de los 102 artículos que abordan efectos de la psilocibina sobre procesos de salud-enfermedad.



Con respecto a la publicación de artículos a lo largo de las décadas, si bien la mayoría se concentra en la década de 2010 (Figura 6), la década de 2020 se perfila para ser aquella con mayor número de publicaciones pues concentra un promedio de 7.3 publicaciones por año durante los tres años que han transcurrido, contra un promedio de 6.9 publicaciones por año en la década de 2010. En ambos casos, esto no es más que un reflejo del aumento en el interés por el tema de investigación, el cual explotó en la segunda mitad de la década de 2010, más específicamente, a partir del año 2016 (Figura 7).

Resultados cuantitativos

Figura 6. Artículos publicados por décadas sobre procesos salud-enfermedad. Frecuencia de artículos por década para los 102 artículos que abordan efectos de la psilocibina sobre procesos de salud-enfermedad.

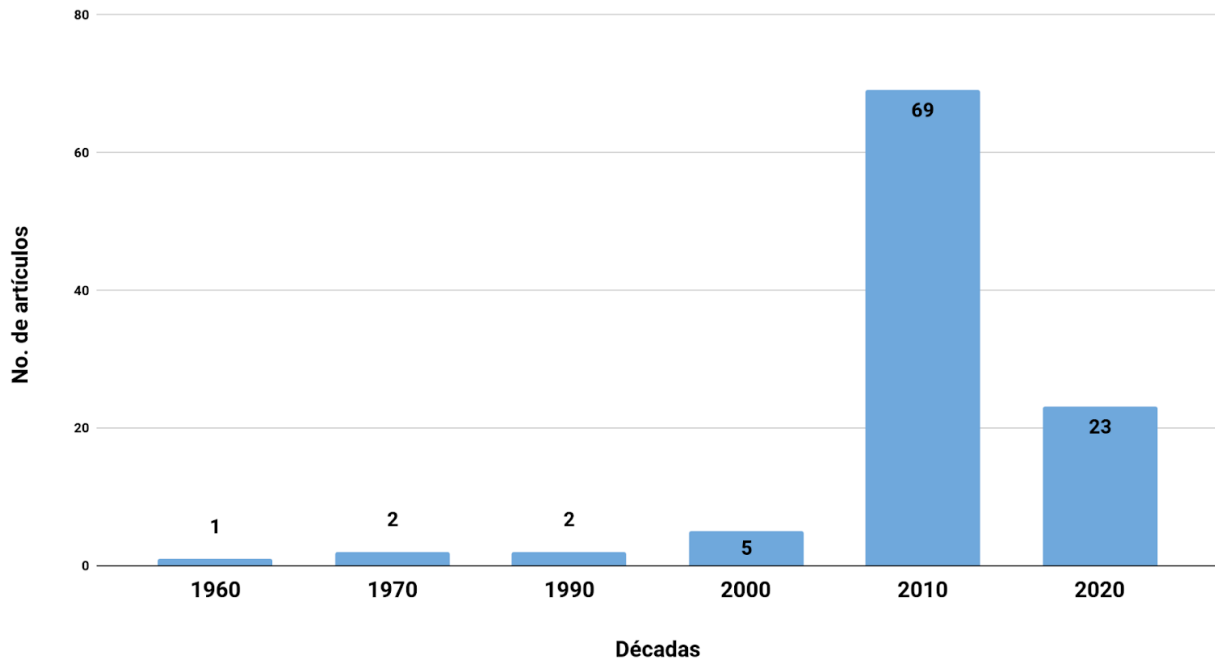


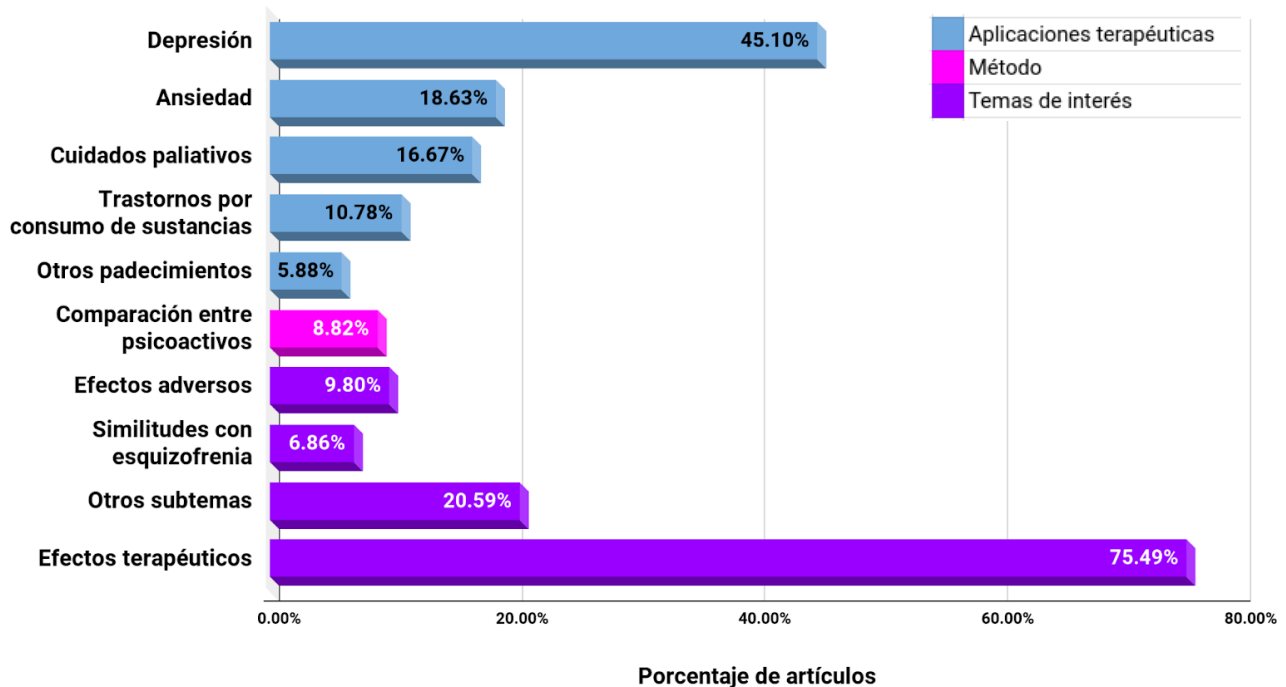
Figura 7. Artículos publicados por año contabilizado sobre procesos salud-enfermedad. Frecuencia de artículos por cada año contabilizado para los 102 artículos que abordan efectos de la psilocibina sobre procesos de salud-enfermedad.



Resultados cuantitativos

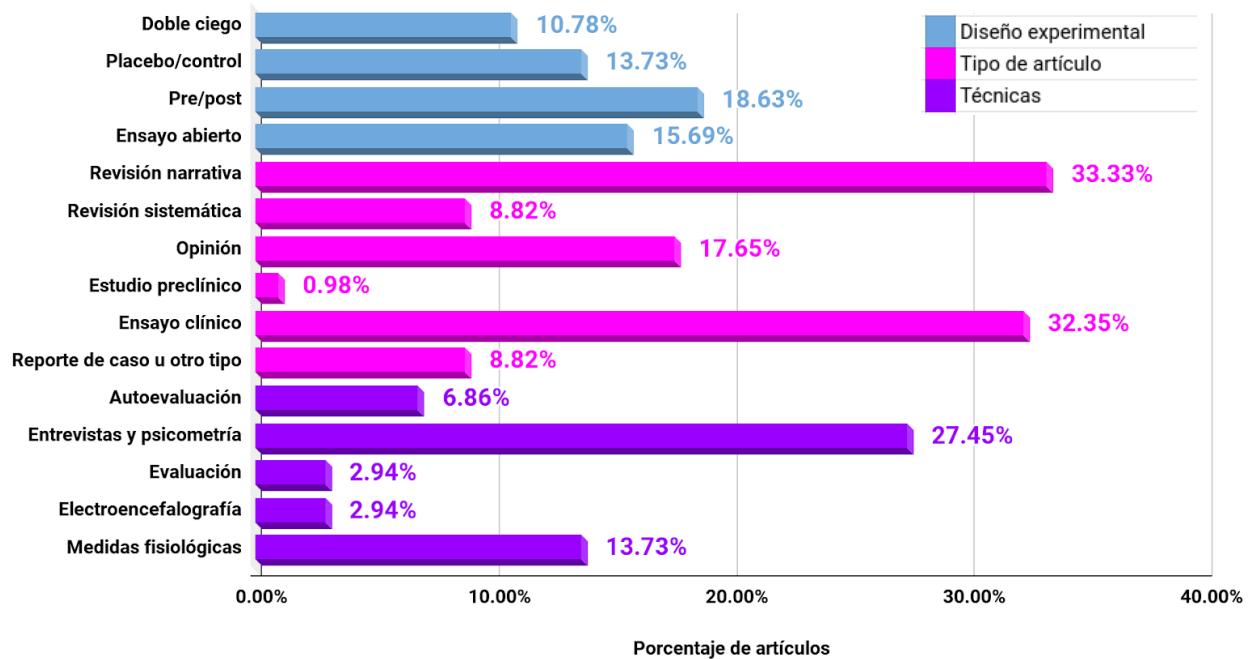
La mayoría de los artículos publicados muestran, como subtema central, efectos terapéuticos (75.49%). Entre las aplicaciones terapéuticas, las que acumulan el mayor número de publicaciones son la depresión (45.1%) y la ansiedad (18.63%) en primer y segundo lugar, respectivamente, mientras que en tercer lugar se encuentran los cuidados paliativos (Figura 8).

Figura 8. Subtemas de artículos sobre procesos Salud-Enfermedad. Porcentaje por subtema de los 102 artículos que abordan efectos de la psilocibina sobre procesos de Salud-Enfermedad.



El análisis sobre las metodologías (Figura 9) permitió descubrir que el tipo de artículo más publicado es la revisión narrativa (33.33%), aún por encima de los ensayos clínicos (32.35%). También es importante notar que en este eje temático los artículos no experimentales, es decir, las revisiones de cualquier tipo y los artículos de opinión, ascienden al 60% de la producción total de los artículos (lo que se comprueba al sumar el porcentaje de revisiones narrativas, sistemáticas y artículos de opinión). Otro punto clave es que casi la mitad de los ensayos clínicos utilizaron un diseño experimental de ensayo abierto y no un diseño ciego o doble ciego, lo cual puede ser un punto débil de la producción de ensayos clínicos en esta área. Por último, es clave observar que menos del 1% de los artículos fueron estudios preclínicos (con modelo animal), lo cual equivale a sólo un artículo y deja claro que los enfoques experimentales en esta área están centrados en seres humanos.

Figura 9. Metodologías de artículos sobre procesos Salud-Enfermedad. Porcentaje por metodología de los 102 artículos que abordan efectos de la psilocibina sobre procesos de Salud-Enfermedad.



Efectos sobre el SN

Al igual que en el eje temático de procesos salud-enfermedad, los dos países que lideran la publicación de artículos son Estados Unidos y Reino Unido (Figura 10 y 11). Sin embargo, es importante notar que, bajo este eje temático, también Suiza ha publicado un número considerable de artículos (15.7%), mientras que los grupos de investigación en México no han publicado ni un sólo artículo bajo este eje temático (Figura 10 y 11). Interesantemente, Chequia, Suecia y Dinamarca en conjunto aportan casi un 15% de las publicaciones (4.2% cada uno respectivamente), lo cual es consistente con la tendencia a que los países del hemisferio norte aportan la mayor cantidad de publicaciones al eje temático. El dominio de la publicación por parte de países anglosajones también es consistente con el idioma predominante, pues en este eje temático el 100% de los artículos publicados están escritos en inglés.

Resultados cuantitativos

Figura 10. Artículos por país de efectos sobre el sistema nervioso. Porcentaje según el país de procedencia de publicación de los 72 artículos que abordan efectos de la psilocibina sobre el sistema nervioso.

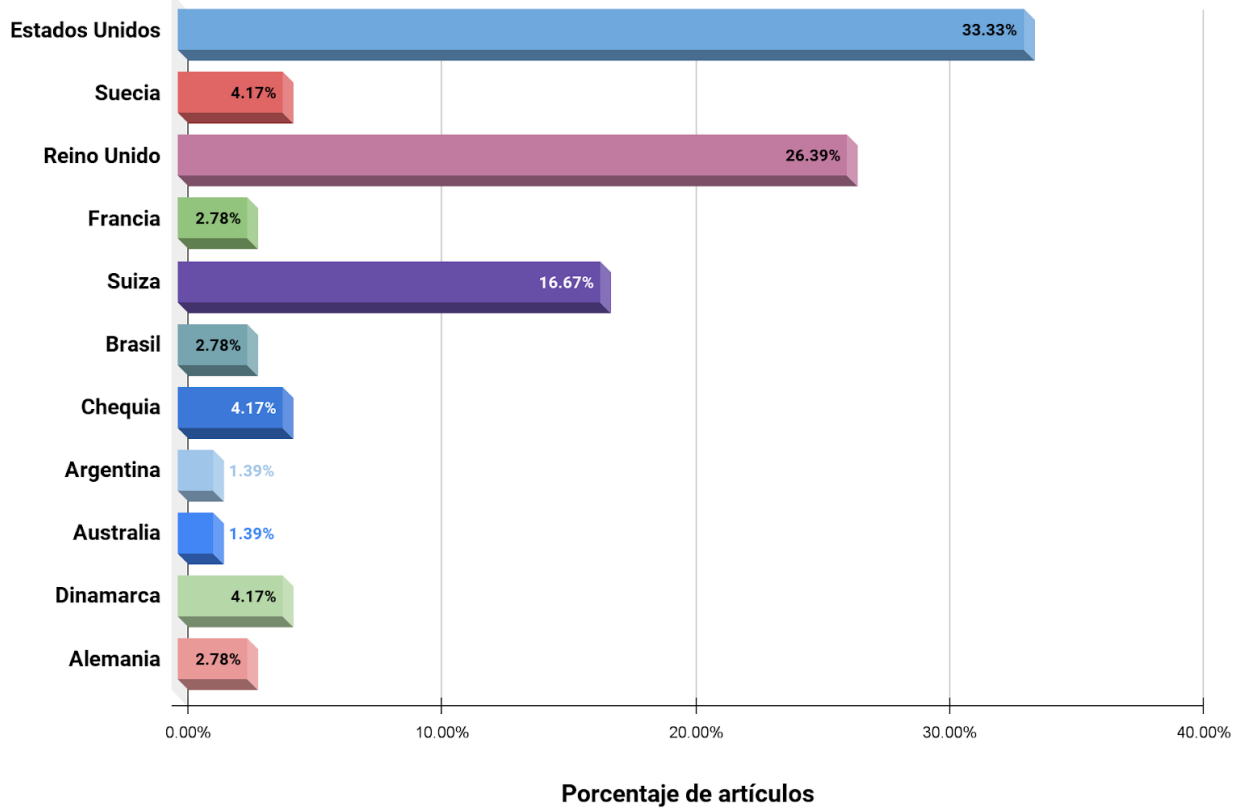
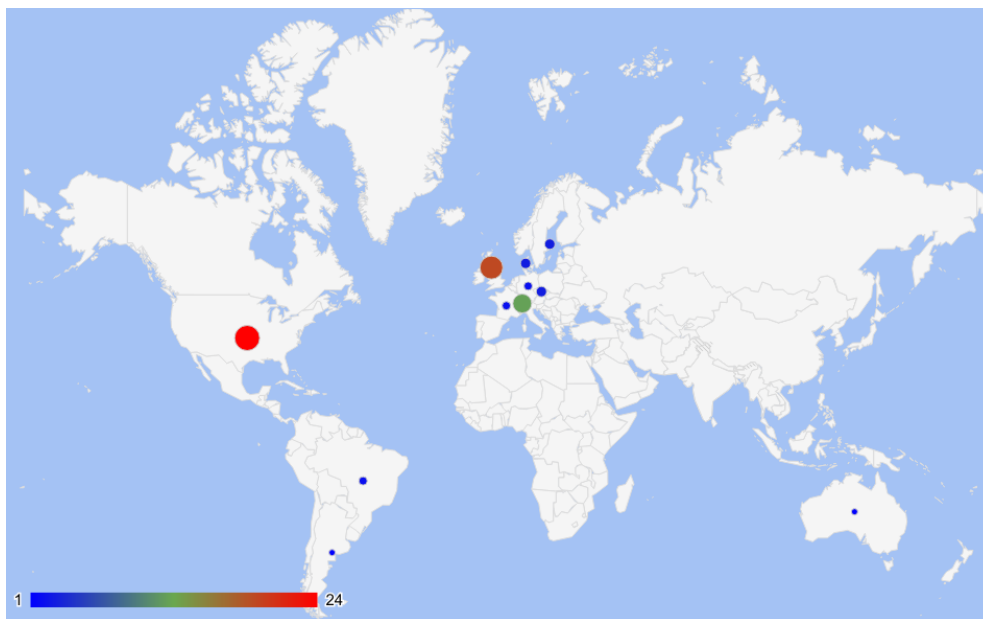


Figura 11. Distribución geográfica de la publicación de artículos de efectos sobre el sistema nervioso. Mapa de calor de acuerdo con el número de artículos publicados por país de los 72 artículos que abordan efectos de la psilocibina sobre el sistema nervioso.



Con respecto a la publicación de artículos a lo largo de las décadas, la mayoría se concentra en la década de 2010 (Figura 12). Sin embargo, tan solo en los tres años que van de la década de 2020 ya se han publicado la mitad del número de artículos publicados en la década de 2010. Ahora bien, si solo miramos las estadísticas por década, podría parecer que la tendencia de publicación bajo este eje temático es muy parecida a la observada en “procesos salud-enfermedad”, pero si observamos las publicaciones en cada año contabilizado (Figura 13) podemos notar que el pico de publicación llegó en 2020, es decir, cuatro años después que en el eje de procesos salud-enfermedad y, por tanto, en una década diferente. Además, mientras que en el eje de procesos salud-enfermedad realmente la media de publicaciones por año aumentó drásticamente (en promedio) después del pico de publicaciones (en 2016), esto no ocurrió en el eje de efectos sobre el sistema nervioso después de su respectivo pico de publicaciones en 2020.

Figura 12. Artículos publicados por décadas de “efectos sobre el sistema nervioso”. Frecuencia de artículos por cada año contabilizado para los 72 artículos que abordan efectos de la psilocibina sobre el sistema nervioso.

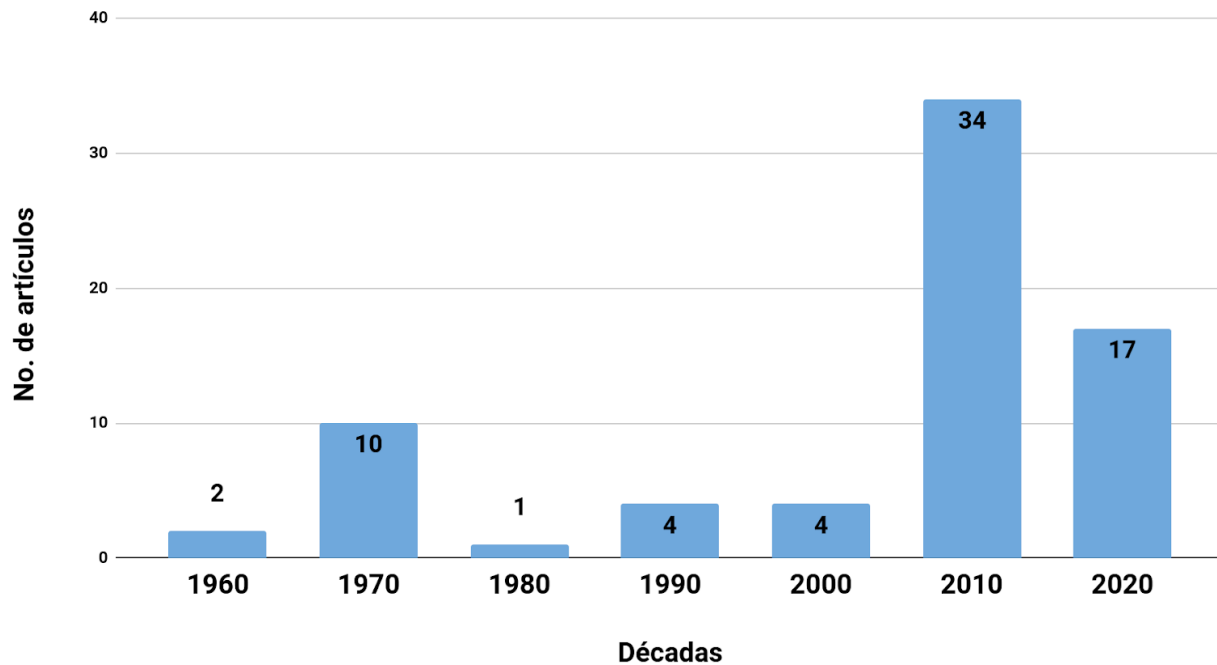
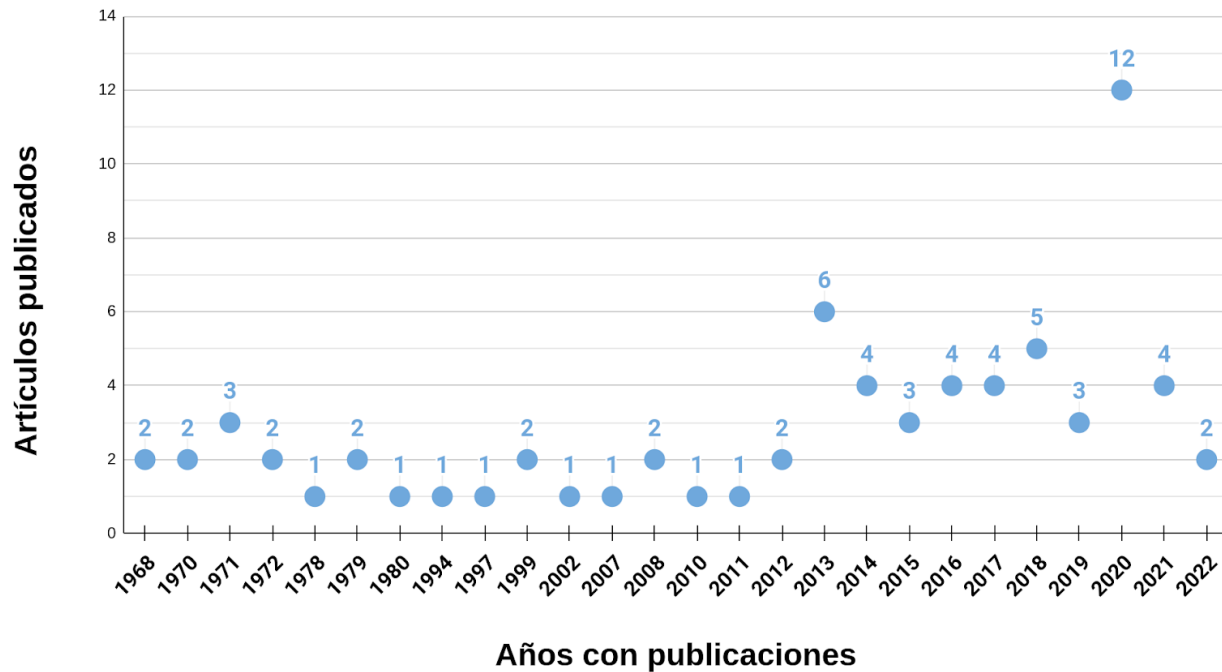
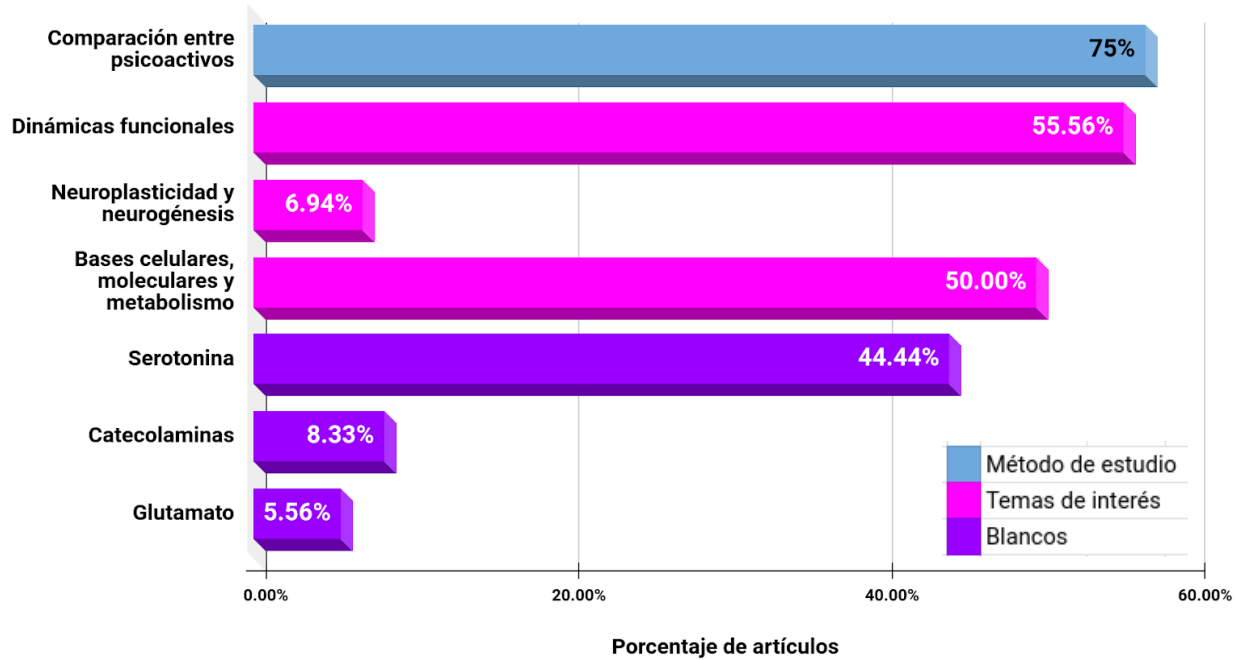


Figura 13. Artículos publicados por año contabilizado de “efectos sobre el sistema nervioso”. Frecuencia de artículos por década contabilizado para los 72 artículos que abordan efectos de la psilocibina sobre el sistema nervioso.



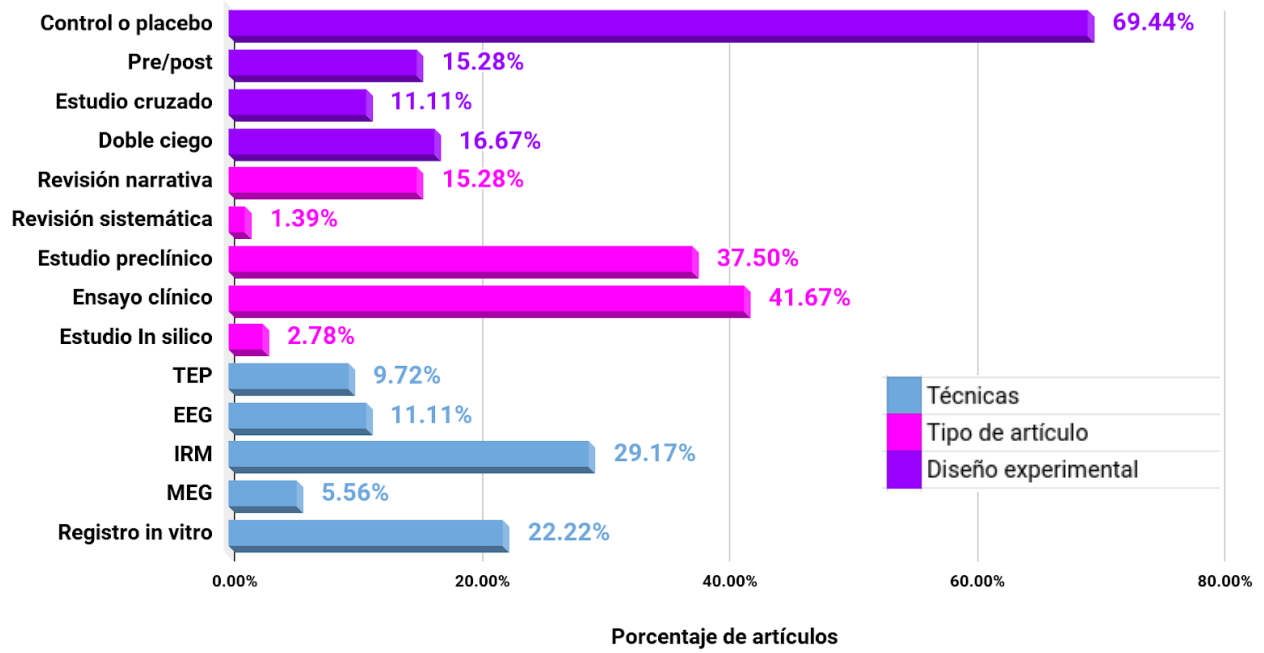
El subtema más abordado por la mayoría de los artículos es el método de comparación con otros psicoactivos (75%), seguido por los temas de interés de dinámicas funcionales (55.56%) y bases celulares, moleculares y metabolismo (50%). Con respecto a los blancos, el más abordado es por mucho la serotonina (Figura 14). En conjunto, esto nos permite caracterizar el tipo de contenido temático como artículos que investigan las dinámicas funcionales o las bases celulares de los efectos de la psilocibina, comparando esto con lo que se sabe de otros psicoactivos y asociando los efectos observados, en la mayoría de las veces, por la acción sobre sistemas serotoninérgicos.

Figura 14. Subtemas de artículos de “efectos sobre el SN”. Porcentaje por subtema de los 72 artículos que abordan efectos de la psilocibina sobre el sistema nervioso.



Respecto a las metodologías (Figura 15), el análisis permitió descubrir que el tipo de artículo más publicado es el ensayo clínico (41.67%), seguido por los estudios preclínicos (37.50%). También es importante notar que mientras 15.28% de los artículos son de revisión narrativa, tan sólo 1.39% son de revisión sistemática. En cuanto a las técnicas, las dos más utilizadas son las Imágenes por Resonancia Magnética (RM) (29.17%) y el registro *in vitro* (22.22%). En cuanto diseño experimental, por mucho la característica más extendida es el uso de grupo control o placebo con 69.44%, frente a 16.67% de estudios que utilizan doble ciego. La poca utilización del diseño doble-ciego puede ser un punto débil de la experimentación clínica en este eje temático y además es una carencia compartida también con el eje de procesos salud enfermedad.

Figura 15. Metodologías de artículos de “efectos sobre el sistema nervioso”. Porcentaje por metodología de los 72 artículos que abordan efectos de la psilocibina sobre el sistema nervioso. TEP: tomografía por emisión de positrones, EEG: Electroencefalografía, IRM: Imagen por resonancia magnética, MEG: Magnetoencefalografía.



Discusión de resultados cuantitativos

El análisis de los artículos publicados por país permite situar la importancia de un trabajo como el presente en México, dado que desde la academia mexicana sólo se ha publicado un único artículo sobre psilocibina que se inserta dentro de los artículos con eje central en los procesos salud-enfermedad. Hasta la fecha, no se ha publicado ni un sólo artículo mexicano sobre los efectos de la psilocibina sobre el sistema nervioso. El rezago en la incorporación de México en la investigación y publicación sobre psilocibina resulta particularmente preocupante si a la luz de los descubrimientos actuales recordamos que el interés inicial por los efectos de la psilocibina tiene su origen en el uso ritual y medicinal que las comunidades Mazatecas de la sierra de Oaxaca dan al consumo de hongos que contienen psilocibina.

El inglés domina las publicaciones abarcando casi el 100% de los artículos publicados en ambos ejes temáticos, y esto sin duda es consistente con el hecho de que dos países anglosajones (EE.UU. y R.U.), desarrollados (FTSE-Russell, 2022) y del hemisferio norte son los que más publicaciones aportan al área. Si bien la dominancia del inglés en las publicaciones del área puede explicarse parcialmente por el proceso histórico de adopción internacional de esta lengua para la investigación científica (Niño-Puello, 2013; Valkimadi et al., 2008), no deberíamos ignorar el hecho de que en países de América Latina el porcentaje de publicación en inglés es mucho menor. Por ejemplo, en 2016, en Brasil, 84% de los artículos se publicaron en inglés, en Colombia el 29%, en México el 26% y en Argentina tan solo el 24% (Rosselli, 2016). Por lo que quizá la dominancia del inglés en las publicaciones sobre psilocibina es también un reflejo de la poca participación que países de ingresos medios y bajos, como los de América Latina (incluido México), tienen en el área.

Por otro lado, si bien Suiza, Suecia, Dinamarca y Alemania, que en conjunto aportan una cantidad considerable de artículos, no son países anglosajones, sí son países de ingresos altos del hemisferio norte (FTSE-Russell, 2022). Así, el hecho de que los países ya mencionados dominen la publicación de artículos en el área de estudios sobre psilocibina puede imponer una deficiencia significativa para el ojo crítico: la falta de diversidad étnica entre los equipos de investigación y los participantes de los estudios. Con respecto a este último punto, un artículo de revisión enfocado en la inclusión de las muestras de participantes de estudios con psicodélicos, publicado por el equipo de Michael et al. (2018), reportó que el 82.3% de los participantes eran blancos no hispanos, 2.5% eran afroamericanos, 4.6% eran de origen indígena, 1.8% eran de origen asiático, 4.6% eran de etnias mixtas, 1.8% identificaron su etnia como "otra", y tan solo el 2.1% eran de origen latino (Michaels et al., 2018). Aunque en la presente tesis no se evaluó directamente la distribución étnica de las muestras (pues eso está fuera de los objetivos y alcances), el simple análisis de la distribución geográfica de los artículos sugiere fuertemente que se puede estar presentando un sesgo similar al reportado por Michaels et al. (2018) en la mayoría de los artículos analizados e incluidos. Adicionalmente, el que la producción de artículos sobre psilocibina (y sobre psicodélicos en general) esté dominada por países de ingresos altos del hemisferio norte puede implicar que los

investigadores que dirigen los estudios (y las instituciones y empresas que los financian) son ajenos al contexto sociocultural de las tradiciones indígenas y contraculturales que dieron pauta al uso medicinal de los psicodélicos. Así, de manera sistemática ignoran, en sus diseños experimentales, el contexto sagrado y cultural de esas tradiciones originarias y, con ello, la importancia de las “actitudes” y “escenarios” (*set* y *setting*)¹, así como de los rituales que han acompañado al uso de psicodélicos durante mucho tiempo. Indefectiblemente, la visión científica está trazando el camino para un capitalismo de “empresas farmacéuticas psicodélicas” que pretenden obtener derechos exclusivos sobre estos tratamientos, bajo el contexto de la criminalización de los usos tradicionales (Devenot et al., 2022).

El que la mayoría de las publicaciones provengan de países de ingresos altos y tan pocas de países en vías de ingresos medios y bajos (8.4% para el eje efectos sobre el sistema nervioso y 8% para el eje procesos salud-enfermedad) y el que los artículos producidos por estos países sean no experimentales (con la notable excepción de Chequia), probablemente se debe a que los estudios clínicos con psicodélicos se enfrentan a los obstáculos prácticos, financieros y burocráticos causados por la clasificación de los psicodélicos dentro de la lista 1 (schedule 1) de la Organización de las Naciones Unidas (UN, n.d.). Por ejemplo, en el caso de la psilocibina, debido a las restricciones impuestas por la ONU, en 2015 tan sólo un fabricante en el mundo producía psilocibina con la calidad suficiente para su uso en ensayos clínicos, por lo cual su costo en ese año en Reino Unido alcanzó las £100,000 libras esterlinas (más de dos millones de pesos mexicanos) por cada gramo (Rucker, 2015). Además, habría que sumar los costos de las licencias que se imponen a las instituciones para poder manejar y experimentar con psilocibina. De esta forma, las restricciones y la burocracia asociada a ellas hacen que el costo de hacer investigación clínica con psicodélicos, como la psilocibina, sea entre 5 y 10 veces más grande que el de la investigación con drogas menos restringidas, pero más dañinas, como la heroína (Rucker, 2015). Todo lo cual hace prohibitivo para países de ingresos medios y bajos, como México, el realizar estudios clínicos con psilocibina, al menos en su variedad sintética.

¹ Por *set* (actitudes) se entiende todo aquello relacionado con el estado interno de una persona, de esta forma el término *set* engloba la personalidad, la preparación para la experiencia, la intención, el estado de ánimo, las expectativas, los miedos, y los deseos del individuo al momento de consumir la sustancia. Por su parte el *setting* (contexto) se entiende como aquello relacionado con el ambiente en el que tiene lugar la experiencia, pero no está limitado al entorno físico, sino que incluye también el entorno social y, el entorno cultural, a saber, las ideas y creencias que prevalecen a nivel social con respecto a los efectos de las drogas y al mundo en general (Hartogsohn, 2017). Si bien el concepto de *set* y *setting* surgió en el ámbito de la investigación sobre drogas psicodélicas en la década de 1960, sus raíces se remontan a la prehistoria de la medicina cuando el consumo de psicotrópicos estaba enmarcado exclusivamente por rituales chamánicos de curación (aún fundamentales en las prácticas de medicina tradicional) que fungían como esquemas elaborados para amplificar y controlar los efectos curativos de las sustancias, a través de manipular la decoración y ambientación mediante cantos rituales, silbidos, uso de humo, y muchas técnicas indígenas reportadas por los antropólogos y estudiosos de la religión (Hartogsohn, 2017). En la actualidad el concepto del *set* y *setting*, se utiliza para describir a los factores no farmacológicos que determinan los efectos de las drogas psicodélicas, pero también de otras sustancias psicoactivas (Hartogsohn, 2017).

Al observar la cantidad de artículos publicados por década (independientemente del eje temático central) es notable que el número de publicaciones sobre psilocibina ha aumentado notoriamente durante los últimos 20 años. Este aumento parece coincidir con el aumento en la incidencia de trastornos psiquiátricos, los cuales son el principal objetivo terapéutico de la psilocibina (World Health Organization, 2018; Geiger et al., 2018; Nutt, 2019). De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), la prevalencia de los trastornos psiquiátricos aumentó aproximadamente un 16% entre 2005 y 2015 y la tendencia en el aumento de estos padecimientos ha prevalecido hasta la actualidad (World Health Organization, 2018; World Health Organization, 2022). De esta forma mientras que en 2017 el estimado de personas que vivía con un trastorno psiquiátrico a nivel mundial era de 792 millones de personas (Dattani et al., 2021), en 2019, según datos de la OMS, una de cada ocho personas en todo el mundo vivía con un trastorno psiquiátrico, es decir, 970 millones de personas (World Health Organization, 2022). Para ilustrar esta tendencia con un ejemplo particular, en 2015 uno de cada seis adultos estadounidenses vivía con algún trastorno psiquiátrico (43.4 millones), pero en 2020, esta razón aumentó a casi uno de cada cinco adultos estadounidenses (52.9 millones) (NIMH, 2022).

En años recientes, el pico en el número de publicaciones, como el que se observa en el eje de efectos sobre el sistema nervioso, puede estar catalizado por la ola de relajamiento de restricciones sobre la psilocibina en Estados Unidos, la cual empezó en las ciudades de Oakland, Denver, Ann Arbor y Washington D.C., donde votaron para despenalizar la psilocibina, pero que tuvo su culmen en noviembre de 2020 cuando el estado de Oregón legalizó el uso terapéutico-medicinal de la psilocibina (Cormier, 2020). Además de esto, podríamos mencionar la entrada de la psilocibina y las empresas de psicodélicos al mercado de valores (Lango, 2020; Ferris, 2022) como otro incentivo para el aumento en el número de publicaciones sobre el tema.

El análisis de subtemas de los artículos con eje central en los procesos salud-enfermedad muestra que 75.49% tratan sobre efectos y aplicaciones terapéuticas. Esto puede indicar que la investigación biomédica, en general, tiene una visión positiva sobre la psilocibina y la postula como un posible tratamiento (o coadyuvante en el tratamiento) de distintas patologías y trastornos, más que un posible riesgo a la salud. Adicionalmente, el análisis de los subtemas en el apartado de temas de interés nos permite evitar caer en la idea de que si 75.49% de los artículos son acerca de los efectos terapéuticos, entonces el 24.61% restante hablan sobre efectos adversos, pues como podemos ver los artículos que hablan sobre efectos adversos constituyen sólo un 9.80% de todos los artículos. De esta forma, el 14.81% de artículos restantes puede incluir también los artículos que tratan a la psilocibina como un modelo para la esquizofrenia (6.93%) y los que utilizan algún otro enfoque, como el semántico, que no implica ni un efecto terapéutico ni un efecto adverso. Aunque esto parece abogar por la existencia de una visión predominantemente positiva sobre la psilocibina dentro del ámbito científico, vale la pena mencionar que aunque las publicaciones sobre psilocibina están centradas en sus efectos benéficos esto no necesariamente significa que la comunidad general, o que incluso quién realizó la investigación tenga una visión positiva al respecto de este objeto de investigación.

Más aún una posible explicación alternativa a este fenómeno podría ser el reflejar el sesgo de publicación² que aunque afecta distintas áreas de la ciencia es particularmente problemático en las investigaciones de corte clínico pues puede llevar sobre-estimar el valor terapéutico a una sustancia (Jooper, et al., 2012). Sin embargo hasta qué punto es una u otra situación la explica este fenómeno no es más que especulación.

En cualquier caso, el análisis de subtemas contrasta con que la psilocibina y la psilocina (junto con los hongos que las contienen) están incluidas en la lista 1 de drogas de la Convención de las Naciones Unidas sobre Sustancias Psicotrópicas, impuesta en 1971 y aún vigente (UN, s.f.). La inclusión de la psilocibina en la Lista 1 de la ONU se debe entender en el contexto sociopolítico de la guerra contra las drogas emprendida por el presidente estadounidense Richard Nixon, quien hoy se reconoce que utilizó la manipulación mediática para dar forma a la opinión pública (Johnson et al., 1996). El que la psilocibina continúe incluida carece de bases científicas ya que esta Lista está reservada para drogas que tienen un alto potencial de abuso, o que no tienen usos médicos reconocidos. De acuerdo con la literatura revisada, ambas afirmaciones son comprobadamente falsas para el caso de la psilocibina, pues su potencial de abuso es bajo comparado con otras drogas prototípicas (Johnson et al., 2018) y sus potenciales aplicaciones médicas son cada vez más comprobadas (Lowe et al., 2021).

El análisis de los subtemas también nos permite ver que el uso clínico de la psilocibina para el tratamiento de depresión es quizá el tema más relevante de las aplicaciones de la psilocibina, pues tan sólo este subtema comprende un 45.10% de los artículos. Este particular interés probablemente se debe a que, a diferencia de otros trastornos tratados con psilocibina, la depresión es la causa número uno de discapacidad a nivel mundial y el mayor contribuyente al número de muertes por suicidio, aportando alrededor de 800,000 muertes anuales (WHO, 2017), lo cual convierte al tratamiento de la depresión (particularmente la resistente a tratamiento), de entre todas las posibles aplicaciones terapéuticas de la psilocibina, en la socialmente más relevante. Sin embargo, esto no significa que debemos ignorar o tratar con poca importancia médica las investigaciones sobre el uso de la psilocibina en el tratamiento de ansiedad (18.63%), cuidados paliativos (16.67%), trastornos por consumo de sustancias (10.78%) y otros padecimientos (5.88%), pues los resultados de los estudios en estos campos también son alentadores. Por lo cual quizá en años venideros veamos un aumento en el número de publicaciones sobre estas potenciales aplicaciones.

El análisis de las metodologías de los artículos con eje central en los procesos salud-enfermedad permite ver que sólo alrededor del 33.33% (suma de ensayos clínicos más estudios preclínicos) de

² El sesgo de publicación se define como la publicación (o no publicación) selectiva de los resultados de un estudio en función de la magnitud o la dirección de los hallazgos del estudio (Montori et al., 2000; Nair, 2019). Esto puede significar que sólo se publiquen los estudios con resultados positivos estadísticamente significativos o que apuntan en la dirección dominante (Montori et al., 2000). El número de artículos que no se publican debido al sesgo de publicación es desconocido, pero se ha llegado a estimar que hasta un 50% de los estudios de investigación que se realizan en diferentes disciplinas nunca llegan a publicarse (Bosques & Gómez, 2009).

los artículos publicados son experimentales, mientras que el resto de los artículos está constituido por revisiones, artículos de opinión, reportes de caso u algún otro tipo de artículo. De hecho, un análisis un poco más fino (no presentado en las gráficas) permite identificar que de los 102 artículos que constituyen el eje temático, tan solo 12.74% (los 13 artículos del eje seleccionados para su análisis cualitativo a profundidad) son ensayos clínicos sobre la aplicación de la psilocibina sobre padecimientos médicos, pues en realidad la mayor parte de los artículos clasificados como ensayos clínicos son artículos de seguimiento, re-análisis de los datos de los 13 ensayos clínicos sobre padecimientos o ensayos realizados sobre personas sanas. El que existan más artículos de revisión o de prospectos que artículos experimentales probablemente es un reflejo de la ya mencionada dificultad económica, burocrática y logística que implica trabajar con psilocibina debido a su estatus ilegal (Rucker, 2015). No obstante, aunque esta cantidad tan baja de ensayos clínicos sobre padecimientos no ha sido un obstáculo para la ola de despenalización en Estados Unidos, sí puede serlo para la búsqueda de la aprobación del uso de médico de la psilocibina, tanto en Estados Unidos, como en el resto del mundo.

El análisis de subtemas de los artículos con eje central en los efectos sobre el sistema nervioso nos permite observar que uno de los enfoques más utilizados es la comparación de psicoactivos, pues es el subtema del 75% de los artículos. En cuanto a la notoria popularidad del enfoque comparativo, ésta se debe probablemente a que es una manera práctica de ampliar el entendimiento de la psilocibina dado el relativamente pequeño número de artículos que forman los distintos sub-enfoques de estudio de los efectos de la psilocibina sobre el sistema nervioso.

Después de la comparación de psicoactivos, el subtema más tratado son las dinámicas funcionales (55.56%) lo cual parece estar alineado con el conocimiento de que varios de los trastornos que son objetivo del tratamiento con psilocibina están asociados con alteraciones características en la dinámica funcional de redes como la Red Neuronal por Defecto (*Default Mode Network*) (Wise et al., 2017; Hamilton et al., 2015; Gonçalves et al., 2017; Koch et al., 2018; Akiki et al., 2018). Comprender cómo la psilocibina altera las dinámicas funcionales puede ser clave para entender cómo se originan los efectos terapéuticos.

El tercer subtema más tratado son las bases celulares, moleculares y el metabolismo, comprendiendo exactamente 50% de los artículos, lo cual sienta las bases para dibujar una imagen más o menos clara de la actividad celular, molecular y metabólica que suscita en el sistema nervioso el consumo de psilocibina. Un dato que no debe sorprendernos es que el 44.44% de los artículos toquen el subtema serotonina, pues al ser la psilocibina un psicodélico clásico se sabe que el origen principal de las alucinaciones es la actividad sobre el sistema serotoninérgico y se hipotetiza que es el principal mediador de los efectos terapéuticos (Geiger et al., 2018; Halberstadt & Nichols, 2020). Finalmente, podemos ver que sólo un 6.94% de los artículos tienen como subtema la neuroplasticidad y la neurogénesis; esto no debería disuadir de ver la importancia de los artículos que tocan este subtema, pues estos artículos son de muy reciente publicación y cuentan con el uso de

técnicas de vanguardia que podrían aportar o ser precursores de una nueva y más amplia comprensión de los mecanismos neuronales que despierta el consumo de psilocibina.

En contraste con los artículos de procesos salud-enfermedad, 37.50% de los artículos con eje en los efectos sobre el sistema nervioso son estudios preclínicos. Esta diferencia se debe, probablemente, a que para comprender los mecanismos moleculares y sinápticos es necesario utilizar técnicas invasivas, como el registro *in vitro* (26.92%), que sólo son posibles cuando se utilizan modelos animales. En este eje temático, 41.67% de los artículos son ensayos clínicos, lo que hace de este eje uno eminentemente experimental (79.17% artículos experimentales) que también contrasta con el eje de procesos salud-enfermedad.

El uso de las imágenes funcionales por resonancia magnética (RMf) (29.17%), la electroencefalografía (EEG) (11.11%), la magnetoencefalografía (MEG) (5.56%) y la tomografía por emisión de positrones (TEP) (9.72%), que son técnicas que permiten investigar la dinámica funcional del cerebro, parece estar alineado con ese 55.56% de los artículos que exploran el subtema de dinámicas funcionales. Por último, el análisis de las metodologías de diseño experimental permite ver que casi 70% de los estudios utilizan un grupo control o placebo. Esta característica es fundamental en este tipo de investigación biomédica, pues en el caso de los ensayos clínicos es el requisito mínimo para lograr distinguir los efectos terapéuticos del efecto placebo (Gupta & Verma, 2013), mientras que en los estudios preclínicos es el prerrequisito básico para poder diferenciar los efectos farmacológicos de los efectos azarosos (Johnson & Besselsen, 2002).

Con base en esta discusión, es posible ver que el eje temático de efectos sobre el sistema nervioso es experimentalmente mucho más robusto que el eje de procesos salud-enfermedad. Es por esto que, ante la escasez de ensayos clínicos de corte terapéutico, quienes desean abogar por el cambio de estatus legal de la psilocibina con objeto de facilitar la experimentación o de llevarla a la clínica médica, pueden encontrar en la investigación neurocientífica de los efectos de la psilocibina sobre el sistema nervioso, a un gran aliado para mostrar el potencial terapéutico y la seguridad del consumo de psilocibina.

Resultados cualitativos

Es importante aclarar que, aunque el análisis cualitativo está basado en su mayoría en el análisis de los 44 artículos seleccionados como clave a partir de los ejes temáticos, para la realización de este trabajo se leyeron los 174 artículos pertenecientes a la selección final y otros artículos complementarios añadidos en la bibliografía final y citados a lo largo del trabajo. Durante la lectura de cada artículo se tomaron notas remarcando los siguientes aspectos de cada artículo: enfoque teórico, enfoque disciplinar, metodología, hallazgos reportados e interpretación de los autores. Estas notas sirvieron de base para elaborar una visión crítica de la investigación realizada.

Efectos terapéuticos

Una forma de entender el estado de la investigación clínica con psilocibina es referirse a datos del *National Institute for Health* (NIH) en Estado Unidos, pues al momento de escritura de las presentes líneas en el año 2022, de acuerdo con la base de datos de ensayos clínicos del NIH (clinicaltrials.gov) hay registrados 113 estudios de corte clínico que utilizan psilocibina (U.S. National Institutes of Health, 2022). Sin embargo, de estos 113 tan solo 23 están en estatus de completado, lo que nos permite esperar que en los próximos dos o tres años habrá una explosión en el número y relevancia de los artículos publicados en esta área. En particular, los 13 artículos elegidos para su revisión a profundidad en el eje temático procesos salud-enfermedad representan los únicos 13 estudios clínicos con un enfoque dirigido al tratamiento de algún padecimiento (Tabla 3.1).

Efectos terapéuticos sobre depresión

En 2016, se publicaron dos estudios clave por parte de grupos de la Universidad Johns Hopkins (JHU) y de la Universidad de Nueva York (NYU) que reavivaron el interés en el uso de psilocibina como tratamiento para la depresión. Ambos artículos fueron presentados en la misma edición del *Journal of Psychopharmacology* y expusieron resultados que demuestran disminuciones rápidas y sostenidas de la depresión y la ansiedad en pacientes con cáncer potencialmente mortal después de una única administración de psilocibina, resultados que se comprobaron en ambos casos con su comparación con el efecto de un placebo administrado en el mismo entorno clínico (Ross et al., 2016; Griffiths et al., 2016).

El grupo de Roland R. Griffiths en la Universidad Johns Hopkins estudió los efectos de la psilocibina en 51 pacientes con cáncer, diagnóstico de riesgo vital y síntomas de depresión o ansiedad (49% mujeres, 51% hombres; 94% etnicidad blanca; 98% con educación universitaria). Para esto, realizaron un ensayo aleatorio, doble-ciego, cruzado y controlado por grupo placebo para investigar los efectos de una dosis tipo placebo sub-alucinógena (1 o 3 mg/ 70 kg) frente a una dosis alta (22 o 30 mg/ 70 kg) de psilocibina administradas en secuencia contrabalanceada con cinco

semanas entre sesiones y seis meses de seguimiento. Este estudio mostró que la dosis alta de psilocibina produjo grandes disminuciones en las medidas de depresión y ansiedad, así como un aumento en el optimismo y la ansiedad ante la muerte, además de manera notable, a los seis meses de seguimiento los cambios positivos en las medidas de la depresión y la ansiedad se mantuvieron en cerca de 80% de los participantes que seguían mostrando cambios clínicamente significativos (Griffiths et al., 2016).

El grupo de Stephen Ross afiliado a la Universidad de Nueva York estudió los efectos de la psilocibina en conjunción con psicoterapia, en 29 pacientes con cáncer con síntomas de depresión y ansiedad (18 mujeres, 11 hombres; 90% etnicidad blanca; 48% con educación universitaria). Para esto, realizaron un ensayo cruzado, doble-ciego y controlado por placebo donde los pacientes fueron asignados aleatoriamente y recibieron tratamiento con una dosis única de psilocibina (0.3 mg/kg) o niacina a modo de placebo, ambas acompañadas por psicoterapia. El cruce entre grupos se realizó a las siete semanas y se realizaron 6.5 meses de seguimiento. Este estudio mostró que la dosis de psilocibina produjo mejoras inmediatas, significativas y sostenidas en las mediciones de depresión y ansiedad. Además, a los 6.5 meses de seguimiento aproximadamente entre el 60-80% de los participantes continuaron presentando reducciones clínicamente significativas de los síntomas medidos de ansiedad y depresión (Ross et al., 2016). De forma destacable en el año 2020 se publicaron los resultados de un seguimiento a largo plazo con duración de 4.5 años post-tratamiento, realizado sobre aquellos participantes que sobrevivieron al cáncer. Este seguimiento es el más largo realizado sobre pacientes participantes en un protocolo con psilocibina y mostró que incluso a los 4.5 años post-tratamiento entre el 60-80% de los participantes (n=15; 60% mujeres, 40% hombres; 93% etnicidad blanca; 86.67% con estudios universitarios) seguían cumpliendo los criterios de respuestas antidepresivas o ansiolíticas clínicamente significativas.

Por si fuera poco, en el mismo año 2016, el grupo de Robin Carhart-Harris afiliado al Colegio Imperial de Londres (Imperial College London) publicó los resultados de un ensayo abierto de viabilidad en el que se puso a prueba los efectos de la psilocibina para tratar depresión mayor unipolar resistente al tratamiento. En este ensayo, 12 pacientes (50% hombres y 50% mujeres; 75% etnicidad blanca; 83% con educación universitaria) recibieron dos dosis orales de psilocibina, de 10 mg y 25 mg respectivamente, con siete días de diferencia entre dosis y dentro de un entorno en el cual se proporcionó apoyo psicológico antes, durante y después de cada sesión. Además, se realizó un seguimiento de hasta tres meses. Como medidas primarias para la evaluación de la viabilidad y la eficacia se utilizaron el Inventario rápido de sintomatología depresiva (QIDS, *Quick Inventory of Depressive Symptomatology*) y el Inventario de depresión de Beck (BDI, *Beck Depression Inventory*). Este estudio mostró que en respuesta a la dosis alta de psilocibina ocho (67%) de los 12 participantes alcanzaron los criterios de respuesta a la semana, mientras que siete de estos (58%) alcanzaron la remisión completa de la depresión (según los criterios estándar para determinar remisión), mientras que a los tres meses siete pacientes (58%) seguían cumpliendo los criterios de

respuesta (reducción del 50% en la puntuación del BDI con respecto al inicio) y cinco de ellos (42%) seguían en remisión completa (Carhart-Harris et al., 2016).

Una breve consulta en el motor de búsqueda *semantic scholar* permitió saber que cada uno de los tres estudios previamente descritos (Griffiths et al., 2016; Ross et al., 2016; Carhart-Harris et al., 2016) ha sido citados más de 640 veces. Adicionalmente, en el análisis cuantitativo se mostró que en 2016 ocurrió el pico en el número de publicaciones bajo el eje temático de procesos salud-enfermedad. Con esto en mente, es probable que la publicación de estos tres artículos sea justamente el detonante que reavivó el área de los ensayos clínicos terapéuticos sobre psilocibina. Ahora bien, la relevancia de estos artículos consiste en que, en conjunto, constituyen la primera evidencia experimental del siglo XXI de que la psilocibina tiene un alto potencial terapéutico para tratar la depresión. Sin embargo, los tres artículos están limitados en los mismos dos aspectos centrales: sus muestras son relativamente pequeñas y están constituidas principalmente por personas de etnicidad blanca y altamente educadas (hasta 98% con estudios universitarios y hasta 53% con estudios de posgrado). Particularmente, el estudio de Carhart-Harris et al. (2016) es un ensayo abierto, por lo que sus resultados no se deben tomar como concluyentes sino como resultados preliminares que deben ser confirmados en muestras experimentales más amplias y bajo diseños doble-ciego. Todo esto limita la generalización de los resultados, pero no demerita su importancia como estudios precursores del área pues, en esencia, los tres artículos son ensayos piloto cuyo objetivo era investigar la viabilidad y la seguridad de la utilización de la psilocibina para tratar síntomas depresivos. En ese sentido, los estudios fueron sumamente exitosos y lograron establecer las bases para estudios posteriores.

Posteriormente, en el año 2018, el mismo grupo coordinado por Robin Carhart-Harris publicó los resultados de un ensayo abierto de uso de psilocibina para tratar trastorno de depresión mayor (TDM) severo (en su mayoría) y resistente a tratamiento, pero esta vez con una muestra ligeramente más grande que en el ensayo anterior y un seguimiento de seis meses en vez de tan solo tres meses. En este ensayo, 20 pacientes con depresión mayor unipolar resistente a tratamiento (30% mujeres, 60% hombres; 75% etnicidad blanca; 90% con estudios universitarios) siguieron el mismo protocolo clínico que en el ensayo de 2016. Cabe señalar que estos resultados no provienen de datos experimentales realmente nuevos, sino que este estudio es una versión extendida, en tiempo y tamaño de muestra, de Carhart-Harris et al. (2016) pues 12 de los 20 pacientes en este ensayo son los mismos pacientes previamente reportados en 2016. De esta forma la diferencia fundamental entre este artículo y el previo es el seguimiento a largo plazo por 6 meses y la adición de 8 sujetos experimentales. Sólo se analizaron los datos de los 19 pacientes que completaron todo el protocolo, incluido el seguimiento. De estos 19 pacientes, todos mostraron reducción en la severidad de la depresión en la semana uno post-tratamiento y, aunque los cambios se mantuvieron en su mayoría para las semanas tres y cinco, tan solo nueve pacientes cumplieron los criterios de respuesta (reducción del 50% en puntuación BDI) y cuatro pacientes alcanzaron los criterios para considerar remisión aún en la semana cinco. El seguimiento permitió observar que los resultados positivos generales sobre la severidad de la depresión (de acuerdo con los valores de la puntuación QIDS) se

mantuvieron como positivos a los tres y seis meses, respectivamente (Carhart-Harris et al., 2018). Adicionalmente este artículo reportó el tratamiento como bien tolerado en términos generales y sin producir acontecimientos adversos graves. Si bien este estudio respalda que el uso de psilocibina puede ser de gran utilidad en la disminución de sintomatología depresiva en personas con un diagnóstico de TDM, presenta las mismas limitaciones que su estudio predecesor de 2016, pues carece de diseño doble ciego y el tamaño de su muestra es de sólo siete participantes más que en el ensayo previo, lo cual limita la generalización de los resultados.

Más recientemente, en el año 2021, se publicaron dos nuevos estudios clínicos que examinaron más a profundidad las potencialidades terapéuticas de la psilocibina para el tratamiento de la depresión. Por un lado, el grupo de Alan K. Davis en la Universidad Johns Hopkins realizó un ensayo clínico aleatorizado, y controlado por lista de espera, es decir, por tratamiento inmediato o tratamiento postergado³ (con intervalo de retraso/postergación de ocho semanas) con 27 participantes adultos (entre 21-75 años) con diagnóstico de TDM (moderado o severo). En este ensayo se realizaron dos sesiones con administración de psilocibina (sesión 1: 20 mg/70 kg, sesión 2: 30 mg/70 kg), con una media de 1.6 semanas entre sesiones. Ambas sesiones se enmarcaron en el contexto de psicoterapia de apoyo (aproximadamente 11 horas por paciente). La línea temporal del estudio, incluyendo dos semanas de seguimiento para ambos grupos, sumó un total de 16 semanas. Se analizaron los datos de 24 participantes (67% mujeres, 33% hombres; 92% etnicidad blanca; 92% con estudios universitarios) que completaron todo el protocolo. Tanto el grupo de tratamiento inmediato como el grupo de tratamiento postergado empezaron con las mismas puntuaciones medias de síntomas de depresión, de acuerdo con la escala GRID-Hamilton (GRID-HAMD). Mientras que tras la intervención en el grupo de tratamiento inmediato las puntuaciones fueron significativamente más bajas, para el grupo de tratamiento postergado —que no había recibido intervención— se mantuvieron en la línea base. En la muestra global, 17 participantes (71%) tuvieron una respuesta clínicamente significativa a la intervención (50% de reducción en puntuación GRID-HAMD) en las semanas 1 y 4 post-intervención. De acuerdo con la escala GRID-HAMD, 14 participantes (58%) estaban en remisión en la primera semana 1 post-intervención y 13 participantes (54%) lo estaban en la cuarta semana post-intervención (Davis et al., 2021). Este estudio permite afianzar la noción de que la psilocibina tiene una alta tasa de respuesta, pues más del 50% de los pacientes responde en el tratamiento de TDM. No obstante, además de que el tamaño de muestra sigue siendo relativamente reducido, su mayor deficiencia es el corto plazo de seguimiento con respecto a experimentos previos.

También en el mismo 2021, el grupo de Robin Carhart-Harris publicó los resultados de un ensayo Fase 2, doble-cego, aleatorizado y controlado, dónde comparó la psilocibina con el escitalopram —un antidepresivo de tipo inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina (ISRS)— en

³ En este experimento optaron por la implementación de un grupo con tratamiento postergado como medio para tener un grupo control durante la primera mitad del experimento permitiendo así diferenciar la intervención con psilocibina de la mejora espontánea de los síntomas.

pacientes con trastorno depresivo mayor (moderado a grave) durante un periodo de seis semanas. La muestra estuvo compuesta por 59 pacientes (34% mujeres, 66% hombres; 88% etnicidad blanca; 76% con educación universitaria) de los cuales 30 fueron asignados al grupo de psilocibina y 29 fueron asignados al grupo de escitalopram (brazo psilocibina: 11 mujeres \approx 37% ; brazo escitalopram: 9 mujeres \approx 31%). El grupo de psilocibina recibió dos dosis separadas de 25 mg de psilocibina con un intervalo de tres semanas entre sesiones de psilocibina, más seis semanas de placebo diario, mientras que el grupo de escitalopram recibió dos dosis separadas de 1 mg de psilocibina (dosis sub-alucinógena) con un intervalo de tres semanas entre sesiones, más seis semanas de escitalopram diario. Para la medición de los resultados primarios se utilizó el Inventario rápido de sintomatología depresiva-autoinforme de 16 ítems (QIDS-SR16, Quick Inventory of Depressive Symptomatology-Self Report 16). Para medir los resultados secundarios, se utilizó el QIDS-SR16, el Inventario rápido de sintomatología depresiva-autoinforme de 14 ítems (QIDS-SR-14), el Inventario de Depresión de Beck 1A (BDI-1A), la Escala de Calificación de la Depresión de Hamilton de 17 ítems (HAM-D-17) y la Escala de Calificación de la Depresión de Montgomery y Asberg (MADRS). En la sexta semana se produjo una respuesta en el QIDS-SR16 (definida como una reducción en la puntuación mayor al 50%) en el 70% de los pacientes del grupo de psilocibina frente a 48% de los del grupo de escitalopram. Se produjo remisión (de acuerdo con QIDS-SR16) en 57% de los pacientes del grupo de psilocibina y 28% en los de escitalopram. No obstante, tras los análisis estadísticos el resultado primario (el cambio medio con respecto a la línea base en la puntuación del QIDS-SR-16 en la semana 6) no mostró diferencias significativas entre los grupos del ensayo. Sin embargo, al tomar en cuenta los resultados secundarios, estos favorecen a la psilocibina frente al escitalopram (Carhart-Harris et al., 2021). Un gran acierto de este estudio es comparar los efectos de la psilocibina con los de un antidepresivo clásico ya establecido en la práctica clínica (como lo es el escitalopram), pues esto permite ampliar la generalización de los resultados sin tener que aumentar el tamaño de la muestra. No obstante, la muestra de este estudio tiene un marcado sesgo étnico de participantes blancos (brazo psilocibina: 93% etnicidad blanca ; brazo escitalopram: 83% etnicidad blanca; total \approx 88.1%), lo cual es sistemático también en los estudios previos , adicionalmente esta muestra particular tiene un evidente sesgo de género (34% mujeres), todo lo cual debilita el poder estadístico de los resultados del experimento.

Otra crítica al estudio de Carhart-Harris et al. 2021 es que el periodo de seguimiento de 6 semanas puede haber sido muy corto para observar el pico de los efectos del escitalopram. Pues si bien se ha caracterizado que el escitalopram comienza sus efectos a partir de la segunda semana de consumo, también se ha mostrado que alcanza su pico máximo en tasas de remisión entre la semana 6 y la semana 8 (Wade & Friis Andersen, 2006). En cualquier caso, este estudio muestra con claridad las ventajas que ofrece la psilocibina frente a un antidepresivo de primera línea cómo lo es el escitalopram (Kendrick et al., 2019) pues la psilocibina tiene efectos antidepresivos de acción rápida y los efectos de una sola toma de psilocibina parecen ser, si no superiores, cuando menos equiparables a los que se obtienen de forma retardada mediante varias semanas de tomar diariamente escitalopram.

Por último, el 3 de noviembre del 2022 un equipo de colaboración interinstitucional, dirigido por Guy M. Goodwin de COMPASS pathfinder, publicó los resultados de un ensayo Fase 2b, multisitio (internacional), aleatorizado, doble-ciego, con rango de dosis (25 mg, 10 mg, 1 mg) de psilocibina para el tratamiento de depresión resistente a tratamiento. En este ensayo 233 participantes (52% mujeres; 92% etnicidad blanca; sin datos sobre escolaridad) recibieron una dosis única de psilocibina de 25 mg, 10 mg o 1 mg (grupo control). Debido al abandono de participantes en el análisis final sólo se incluyeron 77 participantes en el grupo de 25 mg, 65 en el grupo de 10mg y 68 en el grupo de 1 mg (n= 210 total). Se realizó un seguimiento de 12 semanas evaluando los síntomas depresivos en la línea base y post-intervención al día 2, las semanas 1, 3, 6, 9 y 12. Para todas las evaluaciones se utilizó la escala MADRS (Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale). Adicionalmente, se prestó particular atención al registro de la ocurrencia de efectos adversos. La tasa de respuesta en la semana 3 fue del 37% en el grupo de 25 mg, del 19% en el grupo de 10 mg y del 18% en el grupo de 1 mg. La tasa de remisión en la semana 3 fue del 29% en el grupo de 25 mg, del 9% en el grupo de 10 mg y del 8% en el grupo de 1 mg. La incidencia de respuesta sostenida en la semana 12 fue del 20% en el grupo de 25 mg, del 5% en el grupo de 10 mg y del 10% en el grupo de 1 mg. Los análisis estadísticos mostraron que una dosis única de 25 mg de psilocibina reduce las puntuaciones de depresión significativamente más que una dosis de 1 mg durante un período de tres semanas mientras que no se observaron tales reducciones para el grupo de 10mg. No obstante, también se reportó la ocurrencia de efectos adversos en 179 de 233 participantes (77%) los cuales incluyeron dolor de cabeza, náuseas y mareos, entre otros. El gran avance en este estudio con respecto a ensayos previos consistió en utilizar una muestra más robusta y en hacer un registro más minucioso de los efectos secundarios. Además, este estudio mostró claramente que los efectos de una sola dosis se desvanecen rápidamente (la tasa de respuesta pasó de 37% en la semana 3, a 20% en la semana 12), lo cual sirve para recordar que, aunque la tasa de respuesta en depresión resistente a tratamiento es alentadora, el uso de psilocibina no constituye una garantía de mejoría para el tratamiento TDM resistente a tratamiento (Goodwin et al., 2022).

A la fecha de escritura de estas líneas en 2022 no se han publicado más ensayos clínicos de psilocibina para depresión. En la Tabla 3 se muestra una lista de ensayos clínicos sin publicar y activos que abordan el tratamiento de la depresión mediante el uso de psilocibina de acuerdo con datos del NIH (U.S. National Institutes of Health, 2022).

Tabla 3. Ensayos clínicos activos o sin publicar.

Locación	N	Diseño del estudio	Estado	Finalización	Registro
Multi-sitio (Estados Unidos)	100	Fase 2, aleatorizado, doble-ciego, controlado por placebo (niacina)	Activo	Diciembre, 2022	NCT03866174
Universidad de Helsinki (Finlandia)	60	Fase 2, aleatorizado, doble-ciego, controlado por placebo, comparación de psilocibina, ketamina y no tratamiento.	Concluido	Septiembre, 2021	NCT03380442

Resultados cualitativos

Universidad de Zurich (Suiza)	55	Fase 2, aleatorizado, doble-ciego, controlado por placebo (manitol)	Concluido	Abril, 2022	NCT03715127
Universidad de Yale (Estados Unidos)	18	Fase 1, aleatorizado, doble-ciego, controlado por placebo (inactivo)	Activo	Abril, 2023	NCT03554174

Efectos terapéuticos sobre ansiedad

En el año 2011, el grupo de Charles S. Grob del centro médico Harbor-UCLA publicó los resultados de un estudio doble ciego y controlado por placebo sobre los efectos de la psilocibina en 12 participantes (11 mujeres; sin datos de etnicidad o escolaridad) con cáncer avanzado y ansiedad reactiva diagnosticada como trastorno por estrés agudo, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad debido al cáncer o trastorno de adaptación con ansiedad. En este ensayo se realizaron dos sesiones experimentales separadas por dos semanas. Los participantes recibieron 0.2 mg/kg de psilocibina o un placebo de niacina de 250 mg, en ambos casos acompañados por apoyo psicológico. En la segunda sesión cada participante recibió el tratamiento opuesto al que había recibido en la primera sesión. También se realizó un seguimiento de seis meses después de la segunda sesión experimental. En este estudio encontraron que, de forma estadísticamente significativa, el puntaje medio del Inventario de ansiedad estado-rasgo (STAI, *State-Trait Anxiety Inventory*) era más bajo que la línea base (Grob et al., 2011). Si bien se podría criticar el reducido tamaño de la muestra y el que no se reporte la composición racial de ésta, hay que recordar que este artículo es un estudio piloto que antecede en 5 años al *boom* de experimentación terapéutica con psilocibina (a partir de 2016) y cuyo único objetivo era probar la viabilidad y seguridad del uso de psilocibina para tratar la ansiedad. Este artículo es el antecedente directo a los ensayos clínicos terapéuticos publicados en 2016.

Otros dos estudios que exploraron el potencial ansiolítico de la psilocibina son los publicados por Ross et al. (2016) y Griffiths et al. (2016), ambos ya mencionados previamente en el apartado efectos terapéuticos sobre depresión, los cuales se realizaron en pacientes con ansiedad y depresión relacionadas al cáncer. En el caso del ensayo llevado a cabo por el grupo de Stephen Ross, de los 29 participantes, 26 cumplían el criterio del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th Edition* (DSM-IV) para trastorno de adaptación con ansiedad y tres para trastorno de ansiedad generalizada. Este ensayo utilizó la subescala Ansiedad-Estado (STAI-S), la subescala Ansiedad-Rasgo (STAI-T), y la subescala de Ansiedad de HAD (HAD-A) para evaluar los síntomas de ansiedad. Este estudio encontró que siete semanas después de la dosis inicial el valor de HAD-A mostraba una tasa de respuesta de 58% contra un 14% de respuesta para el grupo placebo. Además, en general, todas las escalas usadas mostraron una disminución en la séptima semana con respecto al placebo y la línea base.

En el caso del ensayo realizado por el grupo de Roland R. Griffiths, los pacientes, además de la depresión, también cumplían el diagnóstico para algún tipo de ansiedad, en particular trastorno

crónico de adaptación con ansiedad (n= 11), trastorno crónico de adaptación con de ansiedad y ánimo depresivo (n= 11), trastorno de ansiedad generalizada (n= 5), entre otros. En este ensayo utilizaron la escala HAM-A (*Hamilton Anxiety Rating Scale*) y encontraron que, para la dosis alta de psilocibina, la tasa de respuesta en síntomas de ansiedad era de 76% vs. tan solo 24% con dosis baja, mientras que la tasa de remisión era de 52% con dosis alta y 12% con dosis baja a la quinta semana post dosis de psilocibina. Además, este estudio mostró que los resultados benéficos medidos en la quinta semana parecían mantenerse con el tiempo, ya que no se encontraron diferencias significativas entre las tasas de respuesta y remisión post-sesión vs. a los seis meses de seguimiento (Griffiths et al. 2016).

Efectos terapéuticos sobre trastornos por consumo de sustancias

Tabaco

En 2014 el equipo de Matthew W. Johnson en la Universidad Johns Hopkins publicó los resultados de un ensayo abierto piloto usando dosis moderadas o altas de psilocibina dentro de un protocolo para dejar de fumar acompañado por terapia cognitivo conductual. En este ensayo, 15 pacientes (5 mujeres, 10 hombres; 93% etnicidad blanca; 73% con estudios universitarios) fumadores con trastorno por consumo de nicotina participaron en un protocolo de 15 semanas para dejar de fumar, en el cual la fecha objetivo se estableció para coincidir con la primera sesión de psilocibina en la semana 5 de tratamiento. En la primera sesión de psilocibina, los participantes recibieron una dosis moderada de tan solo 20 mg/70 kg, posterior a lo cual continuaron asistiendo a reuniones semanales y recibiendo terapia cognitivo conductual. Los participantes recibieron una segunda dosis de psilocibina en la semana 7 y una tercera dosis opcional en la semana 13. Aunque la dosis por defecto para las sesiones 2 y 3 era una dosis alta de 30 mg/70 kg, se permitió a los pacientes elegir repetir la dosis moderada. En este ensayo se evaluaron medidas auto-reportadas y biomarcadores relacionados al tabaquismo (CO y cotinina). Con base en estas mediciones encontraron que 12 de los 15 participantes (80%) mostraron abstinencia puntual a los 6 meses de seguimiento. Esta tasa de éxito a los 6 meses es muy alta, particularmente porque la tasa de éxito de las otras aproximaciones conductuales y farmacológicas disponibles es menor al 35% (Johnson et al., 2014). Cabe mencionar que, en 2016, el mismo grupo de investigación publicó un seguimiento a largo plazo de este mismo estudio. En este segundo artículo reportaron que a los 12 meses de seguimiento, 10 participantes (67%) se confirmaron abstinentes al tabaquismo mientras que en un seguimiento más largo con una media de 30 meses, 9 participantes (60%) se confirmaron como abstinentes al tabaquismo (Johnson et al., 2016).

Si bien la muestra reducida de este estudio, así como el carecer de grupo control, no permite generalizar los resultados, sí permite afirmar la viabilidad y la seguridad del uso de psilocibina para este tipo de tratamiento, lo cual hace que cumpla perfectamente los objetivos de un estudio piloto de esta clase. Dicho esto, este estudio deja clara la necesidad de realizar más investigación sobre esta

aplicación terapéutica. En respuesta a esto actualmente la Universidad Johns Hopkins está dirigiendo un ensayo abierto y aleatorizado comparando el uso de psilocibina con la terapia de reemplazo de nicotina (NCT01943994), el cual cuenta con una muestra de 95 participantes y tiene como fecha prevista de terminación diciembre de 2023 (U.S. National Institutes of Health, 2022).

Alcohol

En 2015, el grupo de Michael P. Bogenschutz en la Universidad de Albuquerque, publicó los resultados de un ensayo abierto piloto para el tratamiento del trastorno por consumo de alcohol asistido por psilocibina. Este ensayo constó de 10 participantes (40% mujeres, 60% hombres; 30% etnicidad blanca; 30% con educación universitaria) que cumplían los criterios para dependencia al alcohol del DSM-IV y que habían bebido intensamente al menos dos de los 30 días previos. Los pacientes recibieron cuatro sesiones de psicoterapia previo a su primera sesión con psilocibina, cuatro sesiones de psicoterapia entre la primera y la segunda sesión con psilocibina y, por último, cuatro sesiones de psicoterapia después de la segunda sesión con psilocibina. Las sesiones de psicoterapia se impartieron al ritmo de una sesión a la semana dándole al programa una duración total de 12 semanas. Durante la primera sesión con psilocibina se administró una dosis de 0.3 mg/kg y durante la segunda sesión se administró una dosis de 0.4 mg/kg, exceptuando un participante que recibió de nuevo 0.3 mg/kg. Resultado de este ensayo, el porcentaje promedio de días bebiendo en exceso disminuyó de aproximadamente 35% en la línea base a solo aproximadamente 9% (proceso que sucedió entre las semanas 1 y 8) después de la primera sesión de psilocibina. Es de notar que la reducción en el porcentaje de días bebiendo en exceso no se presentó durante las cuatro semanas previas a la sesión con psilocibina. El seguimiento de 36 semanas permitió observar que las reducciones en el porcentaje promedio de días bebiendo persistieron por 32 semanas (Bogenschutz et al., 2015).

Respecto a los beneficios de la psilocibina como tratamiento del trastorno por consumo de alcohol, es importante notar que, a diferencia del estudio sobre nicotina, ningún paciente logró dejar completamente el consumo del alcohol, por lo que la psilocibina no debería proyectarse como una terapia definitiva para eliminar el trastorno por consumo sino más bien como una posible herramienta farmacológica de apoyo dentro de un marco terapéutico más amplio. Dicho esto, este estudio piloto deja patente la necesidad de realizar mayor investigación sobre esta aplicación terapéutica. En respuesta a esta situación, en julio de 2021 se concluyó un ensayo Fase 2 aleatorizado, doble-ciego y controlado por placebo (difenhidramina), con número de registro NCT02061293, que estudió el tratamiento con psilocibina para el trastorno por consumo de alcohol (U.S. National Institutes of Health, 2022). Notablemente, este estudio es multi-sitio y contó con 180 participantes; lamentablemente, a la fecha de la escritura de estas líneas en 2022, los resultados de este ensayo aún no han sido publicados.

Cocaína

Actualmente, está activo un estudio Fase 2 para tratar el trastorno por consumo de cocaína usando psilocibina. Este ensayo clínico con número de registro NCT02037126 es un estudio piloto, aleatorizado, doble-ciego y controlado por placebo mediante difenhidramina (U.S. National Institutes of Health, 2022). Este estudio tiene fecha estimada de finalización en diciembre de 2022 y lamentablemente no se han hecho públicos ningún tipo de resultados preliminares.

Efectos terapéuticos sobre trastorno obsesivo compulsivo

En 2006, el equipo de Francisco A. Moreno en la Universidad de Arizona, publicó los resultados de un ensayo-abierto y de dosis en aumento sobre el uso de psilocibina para el tratamiento de trastorno obsesivo compulsivo (TOC). En este ensayo, 9 participantes (2 mujeres, 7 hombres; sin datos de etnicidad o escolaridad) diagnosticados con TOC recibieron hasta 4 dosis de psilocibina administradas en secuencia ordenada ascendente (0.1mg/kg, 0.2mg/kg, 0.3mg/kg) con excepción de una dosis muy baja de 0.025 mg/kg que se administró aleatoriamente en cualquier punto posterior a la primera sesión de 0.1mg/kg. Los participantes contaron con al menos una semana entre sesiones de consumo de psilocibina. El principal medio de evaluación utilizado para medir cambios en los síntomas de TOC fue la escala *Yale Brown Obsessive Compulsive Scale* (YBOCS). Este estudio reportó un marcado decremento en los síntomas de TOC a grados variables (entre 23% y 100% de disminución en el puntaje YBOCS) en todos los participantes durante una o más de las sesiones experimentales de evaluación. Mediante un ANOVA para medidas repetidas se mostró que el efecto principal se debía al tiempo ($p= 0.046$) y que aparentemente no hubo efecto dependiente de la dosis o de la interacción dosis-tiempo. Este estudio no evaluó formalmente la durabilidad de la respuesta, pero dos participantes informaron de una mejoría sistemática que duró la mayor parte de la semana y un participante logró la remisión a largo plazo evaluada después de seis meses (Moreno et al., 2006).

Este pequeño ensayo piloto, además de ser el único estudio sobre esta aplicación terapéutica, es el primer ensayo clínico con enfoque terapéutico utilizando psilocibina en el siglo XXI. Si bien no muestra gran fuerza estadística, puso en relieve los efectos terapéuticos que la psilocibina puede aportar al tratamiento de TOC y dejó claro que es necesaria mayor investigación al respecto. Al momento de escritura de estas líneas se encuentran activos dos estudios Fase 1, aleatorizados doble-ciego y controlados por placebo. Uno de estos estudios, conducido en la Universidad de Arizona (NCT03300947), cuenta con 15 participantes y tiene como fecha prevista de finalización diciembre de 2022 (U.S. National Institutes of Health, 2022). Otro estudio en la Universidad de Yale (NCT03356483) cuenta con 30 participantes y tiene como fecha esperada de finalización octubre del 2023 (U.S. National Institutes of Health, 2022). Si bien estos estudios son de muestras reducidas, sus resultados, de ser favorables, pueden servir de antecedente al financiamiento de estudios más amplios y ambiciosos.

Efectos terapéuticos sobre migraña

En 2021, el grupo de Emmanuelle A. D. Schindler en la Universidad de Yale publicó los resultados de un estudio exploratorio, doble-ciego, controlado por placebo y cruzado donde exploraron los efectos de la psilocibina para suprimir migrañas. En este estudio participaron 10 pacientes (70% mujeres, 30% hombres; sin datos de etnicidad) de entre 21-65 años, libres de afecciones médicas serias o de trastornos psiquiátricos, pero con migraña (como la define la *International Classification of Headache Disorders III-beta*), con una frecuencia de dos ataques migrañosos a la semana. Cada participante completó dos sesiones experimentales, separadas por al menos 14 días, bajo un procedimiento doble-ciego, pero durante el cual siempre se recibió una dosis oral de placebo en la primera sesión y una dosis oral sub-alucinógena de psilocibina (0.143 mg/kg) en la segunda sesión. La decisión de administrar primero el placebo en todos los casos fue para evitar que los posibles efectos a largo plazo de la psilocibina interfirieran con el tratamiento placebo si este se administraba después. Posterior a las sesiones experimentales se realizó una evaluación de seguimiento durante las dos semanas siguientes a cada sesión experimental. Como resultado, la frecuencia de migrañas con respecto a la línea base fue significativamente menor después de la administración de psilocibina, lo cual no se observó después del placebo. En este experimento encontraron que en respuesta a la administración de psilocibina 80% de los pacientes tuvo una reducción de al menos 25% en el número de días con migraña por semana, mientras que 50% de los pacientes tuvo una reducción de al menos 50% y 30% de los pacientes tuvo una reducción de al menos 75%. Por otro lado, en el caso del grupo placebo 20% de los pacientes tuvo una reducción de al menos 25%, mientras que el 20% de los pacientes tuvo una reducción de al menos 50%, mientras que ningún paciente tuvo una reducción de al menos 75%. Adicionalmente, este estudio también mostró que los cambios en la frecuencia de las migrañas en las dos semanas posteriores al uso de psilocibina no se correlacionan con la intensidad de efectos psicotrópicos agudos durante la administración del fármaco (Schindler et al., 2021). Además de ser el primer estudio en explorar el potencial de la psilocibina para tratar las migrañas, este estudio constituye el primer ensayo clínico para explorar el potencial terapéutico de dosis sub-alucinógenas, también conocidas como microdosis. Los resultados favorables del estudio ponen en manifiesto la necesidad de estudiar de forma más extensa y profunda los efectos terapéuticos de las microdosis de psilocibina que, hasta ahora, han sido relegadas en la experimentación clínica a pesar de que juegan un papel fundamental entre los usuarios no regulados de psilocibina que buscan beneficios sobre su salud (Rootman et al., 2021).

Efectos terapéuticos sobre otros padecimientos

Desmoralización en pacientes sobrevivientes de SIDA

En 2020, el grupo de Brian T. Anderson en la Universidad de California San Francisco (UCSF) publicó los resultados de un ensayo abierto piloto que evaluó la seguridad y viabilidad para tratar la desmoralización en hombres mayores sobrevivientes de SIDA. Participaron 18 hombres (14 de

etnicidad blanca; 13 con educación universitaria) autoidentificados como homosexuales y que presentaban desmoralización moderada o severa, con edad media de 59 años, divididos en tres cohortes. A lo largo de siete semanas, los participantes asistieron a tres horas de psicoterapia individual (una sesión de 90 min. previa y una sesión posterior al uso de psilocibina), a 12-15 hrs (8-10 sesiones) de psicoterapia grupal (al menos cuatro sesiones previas al uso de psilocibina) y a una sesión de administración de psilocibina (0.3 -0.36 mg/kg). Posteriormente, se realizó un seguimiento de tres meses de duración. Como resultado, al final del tratamiento y a los tres meses de seguimiento, el 88.9% y el 66.7% de los participantes, respectivamente, mostraron una reducción de al menos dos puntos en la desmoralización (Escala de Desmoralización-II) en comparación con la línea base. También, 50% y 33.3% mostraron una reducción mayor al 50% en la desmoralización en comparación con la línea base (Anderson et al., 2020). Este estudio es muy particular debido a que la desmoralización es un síndrome psiquiátrico de tipo afectivo que comparte algunos rasgos y síntomas con la ansiedad y la depresión, pero sin cumplir el diagnóstico de esta última, y se presenta principalmente en pacientes que se enfrentan a cuidados paliativos u oncológicos (Palacios-Espinosa et al., 2020). Sin embargo, se desconoce el correlato neuronal de este padecimiento, por lo que los beneficios observados en los síntomas de desmoralización a partir del consumo de psilocibina se deben probablemente a las mismas bases neurobiológicas involucradas en la mejora de los síntomas de ansiedad y depresión.

Trastorno de estrés postraumático

Una línea bastante interesante de aplicación clínica de la psilocibina es el tratamiento del trastorno de estrés postraumático (TEPT). Sin embargo, a la fecha en 2022, aún no existen publicaciones de resultados en este aspecto. No obstante, se encuentra activo un ensayo abierto con 20 participantes (NCT05243329) y que tiene como fecha prevista de finalización marzo de 2023 (U.S. National Institutes of Health, 2022).

Anorexia

Una de las líneas de exploración sobre los efectos terapéuticos de la psilocibina son los trastornos alimenticios. En 2021, el grupo de Meg J. Spriggs en el Colegio Imperial de Londres publicó su protocolo para un ensayo abierto piloto para tratar anorexia utilizando psilocibina. El estudio se encuentra actualmente en curso (NCT04505189) con 20 mujeres diagnosticadas con anorexia nerviosa. El protocolo plantea que cada participante recibirá tres dosis orales de psilocibina (hasta 25mg) durante seis semanas, suministradas en un entorno terapéutico e integradas en una preparación psicológica, así como evaluaciones psicopatológicas (Examen de Trastorno de la Conducta Alimentaria) y neurofisiológicas (IRMf y EEG). Este estudio contará con un seguimiento de doce meses y su fecha estimada de finalización es septiembre de 2023 (U.S. National Institutes of Health, 2022).

Otro estudio activo sobre anorexia es un ensayo piloto, llevado a cabo en la Universidad Johns Hopkins, que investiga la seguridad y eficacia de la psilocibina en personas con anorexia nerviosa crónica (NCT04052568). Cuenta con 18 participantes y tiene como fecha prevista de finalización diciembre de 2022 (U.S. National Institutes of Health, 2022).

Dolor de miembro fantasma

Otra posible aplicación terapéutica sobre la que existe poca información es el uso de psilocibina para eliminar dolor asociado a un miembro fantasma. En 2018, el grupo de Vilayanur Ramachandran afiliado en la Universidad de California San Diego, publicó los resultados de un reporte de caso con un solo participante, en el cual utilizaron una combinación de psilocibina y retroalimentación visual en espejo para lograr la eliminación del dolor de miembro fantasma. Con esto encontraron que la psilocibina por sí sola produce un alivio temporal del dolor pero este parece estar asociado a los efectos psicoactivos agudos, por lo que desaparece con rapidez. En contraste, el uso conjunto de retroalimentación visual con espejo y psilocibina parece tener un efecto sinérgico que ayuda a extender el efecto de alivio por una duración de aproximadamente 24 horas. Este experimento pone en manifiesto, que hace falta un estudio piloto con una población más amplia para comprobar la viabilidad y seguridad de esta aplicación y poder planear ensayos más robustos (Ramachandran et al, 2018).

Trastorno del espectro autista

Por último, una sorprendente pero posible aplicación es el uso de psilocibina como medicamento de apoyo para tratar el déficit en la sociabilidad en personas diagnosticadas con trastorno del espectro autista (TEA). La propuesta de esta aplicación está basada en los resultados pre-publicados en 2020 en la plataforma bioRxiv, por el grupo de Irene Mollinedo-Gajateen el Colegio Imperial de Londres. Donde reportaron que utilizando un modelo animal de TEA (específicamente ratón con exposición prenatal al ácido valproico), una dosis de psilocibina de 1 mg/kg, administrada por vía intraperitoneal, es capaz de restaurar el comportamiento social hasta los niveles del grupo control ($p = 0.009$) (Mollinedo-Gajate et al., 2020). Dado que hasta la fecha este artículo no ha sido publicado en ninguna revista científica revisada por pares, no es posible considerarlo formalmente dentro de la literatura científica. Sin embargo, estos resultados podrían incentivar mayor investigación en torno a esta posible aplicación dado que los receptores 5-HT (5-HTRs) se han convertido en potenciales dianas terapéuticas en el TEA (Lee et al., 2022) y la psilocibina ejerce sus efectos, precisamente, a través de un amplio espectro de 5-HTRs (Geiger et al., 2018; Halberstadt & Nichols, 2020).

Los 13 artículos elegidos para su revisión a profundidad en el eje temático procesos salud-enfermedad y discutidos en esta sección se resumen en la Tabla 3.1, presentada a continuación.

Tabla 3.1. Ensayos clínicos utilizando psilocibina con enfoque terapéutico publicados hasta la fecha (noviembre, 2022).

Cita APA	País	Características	Dosis	Evaluación	Padecimiento	Hallazgos principales
Moreno et al., 2006	Estados Unidos	Ensayo-abierto. Muestra de 9 participantes diagnosticados con trastorno obsesivo compulsivo (TOC)	Hasta 4 dosis de psilocibina administradas en secuencia ordenada ascendente (0.1mg/kg, 0.2mg/kg, 0.3mg/kg) con excepción de una dosis muy baja de 0.025 mg/kg la cual se administró aleatoriamente en cualquier punto posterior a la primera sesión de 0.1mg/kg. Se dio al menos una semana entre sesión y sesión.	Pre-intervención. Post-intervención	TOC	Marcado decremento en los síntomas de TOC a grados variables -entre 23% y 100% de disminución en el puntaje Yale Brown Obsessive Compulsive Scale (YBOCS)- en todos los participantes durante una o más de las sesiones experimentales de evaluación.
Grob et al., 2011	Estados Unidos	Doble-ciego y controlado por placebo. Muestra de 12 participantes con cáncer avanzado y diagnóstico de ansiedad reactiva.	Dosis de 0.2 mg/kg de psilocibina o placebo de niacina de 250 mg (administradas en 2 sesiones experimentales separadas por dos semanas). En la segunda sesión cada participante recibió el tratamiento opuesto al de la primera sesión.	Pre-intervención. Post-intervención (al menos 3 y hasta 6 meses de seguimiento).	Ansiedad	En respuesta a la dosis de psilocibina el puntaje medio de la <i>State-Trait Anxiety Inventory</i> (STAI) era más bajo que la línea base de forma estadísticamente significativa.
Johnson et al., 2014	Estados Unidos	Ensayo abierto, piloto. Muestra de 15 pacientes fumadores dependientes de nicotina.	3 sesiones de psilocibina. Sesión 1; 20 mg/70 kg de psilocibina. Sesiones 2 y 3: 30 mg/70 kg, pero se permitió a los pacientes elegir repetir la dosis de la sesión 1.	Pre-intervención. Post-intervención (6 meses de seguimiento)	Trastorno por consumo de tabaco.	En respuesta a las sesiones de psilocibina 12 de los 15 participantes (80%) mostraron una abstinencia puntual a los 6 meses de seguimiento.
Bogenschutz et al., 2015	Estados Unidos	Ensayo abierto, piloto. Muestra de 10 participantes con dependencia al alcohol.	Dos sesiones de psilocibina. Sesión 1: 0.3 mg/kg Sesión 2: 0.4 mg/kg, exceptuando un participante que recibió de nuevo 0.3 mg/kg	Pre-intervención. Post-intervención (36 semanas de seguimiento)	Trastorno por consumo de alcohol.	El porcentaje promedio de días bebiendo en exceso disminuyó de aprox. 35% en la línea base a solo aprox. 9% (proceso que sucedió entre las semanas 1 y 8) después de la primera sesión de psilocibina.
Griffiths et al., 2016	Estados Unidos	Ensayo aleatorizado, doble-ciego, cruzado controlado por placebo. Muestra de 51 participantes con cáncer y síntomas de depresión y/o ansiedad.	Dosis placebo sub-alucinógena (1 o 3 mg/70 kg). Dosis terapéutica alta (22 o 30 mg/ 70 kg).	Pre-intervención. Post-intervención (6 meses de seguimiento).	Depresión o ansiedad.	Dosis altas de psilocibina producen grandes disminuciones en las medidas de depresión y ansiedad así como un aumento en el optimismo y la ansiedad ante la muerte. A los 6 meses de seguimiento los cambios positivos en las medidas de la depresión y ansiedad se mantuvieron clínicamente significativas en cerca de 80% de los participantes.

Resultados cualitativos

Ross et al., 2016	Estados Unidos	Ensayo aleatorizado, doble-ciego, cruzado y controlado por placebo. Muestra de 29 participantes con cáncer y síntomas de depresión y ansiedad.	Psilocibina (0.3 mg/kg) o niacina a modo de placebo	Pre-intervención. Post-intervención (hasta 6.5 meses de seguimiento).	Depresión o ansiedad	Mejoras inmediatas, significativas y sostenidas en las mediciones de depresión y ansiedad. A los 6.5 meses de seguimiento aproximadamente entre el 60-80% de los participantes continuaron presentando reducciones clínicamente significativas de los síntomas medidos de ansiedad y depresión.
Carhart-Harris et al., 2016	Reino Unido	Ensayo abierto de viabilidad. Muestra de 12 pacientes con depresión mayor unipolar y resistente a tratamiento	Dos dosis orales de psilocibina de 10 mg y 25 mg respectivamente con 7 días de diferencia entre dosis.	Pre-intervención. Post-intervención (hasta 3 meses de seguimiento).	Depresión	En respuesta a la dosis alta de psilocibina a la semana 8 participantes (67%) alcanzaron la remisión completa de la depresión. A los 3 meses 7 pacientes (58%) seguían cumpliendo los criterios de respuesta y 5 de estos pacientes (42%) seguían en remisión completa.
Carhart-Harris et al., 2018	Reino Unido	Ensayo abierto. Muestra neta de 19 participantes con depresión mayor unipolar resistente a tratamiento.	Dos dosis orales de psilocibina de 10 mg y 25 mg respectivamente con 7 días de diferencia entre dosis.	Pre-intervención. Post-intervención (6 meses de seguimiento).	Depresión	En la semana 1 post-tratamiento todos los participantes mostraron reducción en la severidad de la depresión. En las semanas 3 y 5, 9 participantes cumplieron los criterios de respuesta. En la semana 5, aún 4 pacientes alcanzaron los criterios para considerar remisión. A los 3 y 6 meses de seguimiento los resultados generales sobre la severidad de la depresión se mantuvieron positivos.
Anderson et al., 2020	Estados Unidos	Ensayo abierto, piloto. Muestra de 18 hombres autoidentificados como homosexuales y con desmoralización moderada o severa.	Dosis única de 0.3 -0.36 mg/kg de psilocibina.	Pre-intervención. Post-intervención (3 meses de seguimiento).	Desmoralización en sobrevivientes de AIDS	Al final del tratamiento y a los 3 meses de seguimiento, respectivamente, el 88.9% y el 66.7% de los participantes demostraron una reducción de al menos 2 puntos en la desmoralización (Escala de Desmoralización-II) en comparación con la línea base, y el 50% y 33.3% demostraron una reducción mayor que el 50% en la desmoralización medida en comparación con la línea base.

Resultados cualitativos

Davis et al., 2021	Estados Unidos	Ensayo clínico aleatorizado para tratamiento inmediato o tratamiento postergado (con intervalo de retraso de 8 semanas). Muestra de 27 participantes con diagnóstico de trastorno depresivo mayor.	Dos sesiones de psilocibina (sesión 1: 20 mg/70 kg, sesión 2: 30 mg/70 kg), con una media de 1.6 semanas entre sesiones.	Pre-intervención. Post-intervención (2 semanas de seguimiento).	Depresión	En la muestra global, 17 pacientes (71%) en la semana 1, y 17 participantes en la semana 4 post-intervención tuvieron una respuesta clínicamente significativa a la intervención. Mientras que 14 participantes (58%) en la semana 1 post-intervención y 13 participantes (54%) en la semana 4 estaban en remisión.
Carhart-Harris et al., 2021	Reino Unido	Ensayo fase 2, doble-ciego, aleatorizado y controlado. Muestra de 59 pacientes con depresión mayor. 30 pacientes asignados al grupo psilocibina y 29 asignados al grupo escitalopram.	Grupo psilocibina: dos dosis separadas de 25 mg de psilocibina con un intervalo de 3 semanas (entre sesión de psilocibina) más 6 semanas de placebo diario. Grupo escitalopram: dos dosis separadas de 1 mg de psilocibina con un intervalo de 3 semanas (entre sesión de psilocibina) más 6 semanas de escitalopram diario.	Pre-intervención. Post-intervención (6 semanas de seguimiento completadas y hasta 6 meses de seguimiento no publicados).	Depresión	En la semana 6 se produjo una respuesta en el puntaje QIDS-SR16, en el 70% de los pacientes del grupo de psilocibina frente a 48% de los del grupo de escitalopram; por su parte se produjo remisión en 57% de los del grupo de psilocibina y 28% en los de escitalopram.
Schindler et al., 2021	Estados Unidos	Doble-ciego, cruzado y controlado por placebo. Muestra neta de 10 participantes libres de afecciones, pero con migraña y frecuencia de al menos 2 ataques migrañosos por semana.	Sesión 1: siempre una dosis de placebo. Sesión 2: 0.143 mg/kg de psilocibina. Con al menos 14 días entre sesiones.	Pre-intervención. Post-intervención (2 semanas de seguimiento tras cada sesión experimental)	Migraña	Los porcentajes de sujetos que tuvieron al menos 25%, 50%, 75% de reducción de los días de migrañas semanales fueron 80%, 50% y 30% respectivamente después de la psilocibina y 20%, 20% y 0% después del placebo.
Goodwin et al., 2022	Reino Unido	Ensayo fase 2b, doble-ciego, aleatorizado de grupos paralelos y controlados. Muestra de global de 233 participantes con depresión resistente a tratamiento. 79 participantes en grupo de 25 mg, 75 mg en el grupo de 10mg y 79 en el grupo de 1mg (grupo control).	Dosis única de 25 mg, 10 mg o 1 mg de psilocibina.	Pre-intervención (línea base). Post-intervención (12 semanas)	Depresión	La psilocibina en una dosis única de 25 mg redujo las puntuaciones de depresión significativamente más que una dosis de 1 mg durante un período de 3 semanas, pero se asoció con efectos adversos. No se observaron tales reducciones para el grupo de 10 mg.

Acción de la psilocibina sobre el sistema nervioso

Al ser ingerida, la psilocibina es absorbida y sometida a un metabolismo de primer paso hepático donde rápidamente desfosforila en psilocina, mediante la acción de una enzima aún no identificada. Tras esto, la psilocina entra en la circulación sistémica y, después de atravesar la barrera hematoencefálica, entra al parénquima cerebral donde ejerce sus efectos. Es importante aclarar que la psilocibina no parece tener ninguna actividad farmacológica relevante por sí misma, sino que funciona principalmente como un profármaco de la psilocina, la cual, a diferencia de la psilocibina, cruza fácilmente la barrera hematoencefálica. Por esta razón, hablar de los efectos sobre el sistema nervioso de la psilocibina en realidad es hablar sobre los efectos de la psilocina (Geiger et al., 2018).

Para entender los efectos sobre el sistema nervioso hay que tener en cuenta que la psilocibina es un alucinógeno indolalquilámico cuya estructura, y por tanto la de la psilocina, es similar a la del neurotransmisor endógeno serotonina, a la de la hormona melatonina y al N, N-dimetiltriptamina, pues todos son derivados del aminoácido triptamina (Geiger et al., 2018). Con esto en mente, es más fácil entender los principales sitios de unión a receptores y las afinidades asociadas a los receptores de la psilocibina, los cuales se resumen en la Tabla 4.

Tabla 4. Afinidades de la psilocina por receptores. Tomado de Geiger et al (2018).

Sitio de unión	Ki (nM)	Sitio de unión	Ki (nM)
SERT	3,801	α 1A	>10,000
5-HT _{1A}	567.4	α 1B	>10,000
5-HT _{1B}	219.6	α 2A	1,379
5-HT _{1D}	36.4	α 2B	1,894
5-HT _{2A}	107.2	α 2C	>10,000
5-HT _{2B}	4.6	β 1	>10,000
5-HT _{2C}	97.3	D1	>10,000
5-HT ₃	>10,000	D2	>10,000
5-HT ₅	83.7	D3	2,645
5-HT ₆	57.0	D4	>10,000
5-HT ₇	3.5	D5	>10,000
H1	304.6	-	-

Tal y como se observa en la Tabla 4, la psilocina ejerce su mayor unión en los receptores de serotonina 5-HT_{1D}, 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}, 5-HT₅, 5-HT₆, y 5-HT₇. En cambio, la psilocina tiene un potencial de unión moderado en los receptores de serotonina 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2A}. Además de

esto, la psilocina también tiene actividad en los receptores de histamina H1, en los receptores α 2A, α 2B y los receptores de dopamina D₃. Sumado a todo esto, la psilocina también inhibe levemente el transportador de serotonina dependiente de sodio (SERT) (Geiger et al., 2018).

Receptores serotoninérgicos

Receptor 5-HT_{2A}

En la literatura científica existe un consenso general sobre que la acción agonista parcial de la psilocina en el receptor 5-HT_{2A} es la que media los efectos conductuales y las propiedades psicoactivas de la psilocibina. De hecho, el agonismo sobre los receptores 5-HT_{2A} parece mediar los efectos conductuales de los alucinógenos en general (dos Santos et al., 2016; Halberstadt & Nichols, 2020).

En modelos murinos, la medida conductual más importante de los efectos psicoactivos y alucinógenos mediados a través del receptor 5-HT_{2A} es la respuesta de contracción de la cabeza (HTR, *Head-twitch response*) que consiste, como su nombre lo indica, en un movimiento rápido de contracción de la cabeza de lado a lado que ocurre en ratones y ratas. La primera evidencia que relacionó la HTR con los receptores 5-HT_{2A} y a su vez con la fuerza de los efectos psicoactivos llegó en la década de 1980 cuando el grupo de Leysen et al. (1982)⁴, halló que la potencia de 19 antagonistas 5-HT para bloquear la HTR de la mescalina estaba correlacionado con su afinidad por el receptor 5-HT_{2A}. Esto dio pie a que se estudiara más a profundidad el papel del receptor 5-HT_{2A}. De esta forma, más de una década después el grupo de Vollenweider et al. (1998)⁵, mostró que en voluntarios humanos sanos, la psilocibina producía efectos “similares a psicosis” (psicomiméticos) pero que estos eran revertidos mediante el uso de ketanserina, el cual es un antagonista (parcial) del receptor 5-HT_{2A}, lo cual comprobó que el papel de los receptores 5-HT_{2A} es fundamental en la génesis de los efectos conductuales y las alucinaciones.

Si bien el uso de baterías de ligandos en modelos murinos ha proporcionado una gran cantidad de pruebas de que los receptores 5-HT_{2A} juegan un papel clave en los efectos psicoactivos de los alucinógenos (Hanks & González-Maeso et al., 2016), no fue sino hasta 2003, con el desarrollo de ratones 5-HT_{2A}-Knockout, cuando se verificó concluyentemente esta hipótesis al constatar que la capacidad de la psilocibina para inducir HTR estaba abolida en estos ratones, mostrando que el receptor 5-HT_{2A} es el principal responsable de los efectos alucinógenos de la psilocibina en modelo murino (González-Maeso et al., 2003). Sin embargo, estos hallazgos no excluyen la posibilidad de que otros subtipos de receptores estén también implicados en las propiedades psicodélicas. De hecho, actualmente se considera que el patrón de activación de amplio espectro de receptores y

⁴ Afiliado a la empresa belga Janssen Pharmaceutica

⁵ Afiliado a la Universidad de Zurich

subtipos de receptores es responsable del perfil psicodélico único que se observa en los usuarios de psicilobina, en comparación con otros psicodélicos (Geiger et al., 2018).

El receptor de serotonina 5-HT_{2A} pertenece a la superfamilia de los receptores acoplados a proteínas G (GPCR por sus siglas en inglés), los cuales se llaman así debido a su interacción funcional con proteínas G heterotriméricas. No obstante, a pesar de los notables avances en el campo, no fue sino hasta el año 2020 que el grupo de Kuglae Kim⁶ resolvió la estructura cristalina del receptor 5-HT_{2A} (Kim et al., 2020). El receptor 5-HT_{2A} es responsable de una gran variedad de cascadas de señalización, sin embargo, la cascada mejor caracterizada es la de su acoplamiento a la proteína G_q/G₁₁, seguido de la activación de la fosfolipasa C (PLC) que en respuesta conduce a la formación de inositol fosfato (IP) y diacilglicerol. Los estudios han mostrado que los agonistas alucinógenos de 5-HT_{2A} y los no alucinógenos relacionados químicamente entre sí, tiene una actividad farmacológica similar sobre esta vía de señalización estudiada *in vitro*. Además, hay una ausencia de correlación entre las propiedades alucinógenas y las propiedades agonistas de activación sobre vías dependientes de G_q, como lo son la liberación de Ca²⁺ y la estimulación de IP (Hanks & González-Maeso, 2016; Halberstadt & Nichols, 2020). Aunado a esto, los experimentos sobre la respuesta de HTR en ratones G_q-Knockout administrados con DOI (alucinógeno agonista de 5-HT_{2A}) han mostrado que la supresión genética de esta vía sólo implica una ligera reducción en la HTR. Todo esto en conjunto apunta a que esta vía dependiente de G_q no es totalmente necesaria para el inicio de los eventos de señalización que conducen al comportamiento alucinógeno (Hanks & González-Maeso, 2016).

Experimentos realizados en sistemas heterólogos (células HEK-293 y NIH3T3) llevados a cabo en 2014 por el grupo de Samah Karaki⁷ han permitido identificar nuevas vías de transducción de señales, dependientes del receptor 5-HT_{2A}, algunas de las cuales han demostrado estar reguladas de forma diferencial por ligandos estructuralmente distintos. Este mismo grupo de investigación, utilizó fosfo-proteómica cuantitativa y encontró que los agonistas alucinógenos de los receptores 5-HT_{2A} inducen la fosforilación del receptor en la serina-280 situada en el tercer bucle intracelular, lo cual no se observa en agonistas no alucinógenos (Karaki et al., 2014). Adicionalmente, este mismo grupo liderado por Samah Karaki, demostró que el pretratamiento de las células con PTX (toxina pertussis) disminuye la activación de PLC (fosfolipasa C) inducida por los agonistas 5-HT_{2A} alucinógenos, DOI y LSD, mientras que no afecta las respuestas de los agonistas no alucinógenos lisurida y ergotamina (Karaki et al., 2014; Hanks & González-Maeso et al., 2016). Estas observaciones sugieren que los agonistas alucinógenos de 5-HT_{2A} activan de forma selectiva la señalización dependiente de G_{i/o} mientras que los agonistas no alucinógenos no lo hacen, lo cual llevó a la propuesta de que ciertos agonistas tienen la capacidad de activar señales que están acopladas a un subtipo de receptor particular, fenómeno al cual se ha denominado “agonismo sesgado” y que ha sido validado en numerosos sistemas experimentales, incluidos cultivos de tejidos que expresan el receptor 5-HT_{2A}. Sin embargo, a pesar de ser el mecanismo aceptado como subyacente a los efectos

⁶ Afiliado a la Universidad de Yonsei

⁷ Afiliado a la Universidad de Montpellier

alucinógenos, las vías de señalización responsables de los efectos psicoactivos únicos de los agonistas alucinógenos de 5-HT_{2A} siguen sin resolverse (Hanks & González-Maeso, 2016).

Más allá de la clara contribución del receptor 5-HT_{2A} a los efectos agudos de la psilocibina, existe un claro consenso en la literatura del tema en que el sistema 5-HT_{2A} es el mediador de los efectos terapéuticos crónicos a largo plazo. En contraposición con este consenso, un artículo de 2021 publicado por el equipo de Natalie Hesselgrave⁸ aseguró haber probado que los efectos antidepresivos y la acción sináptica de la psilocibina son independientes de la actividad sobre el receptor 5-HT_{2A}. Como discutiremos más adelante, la interpretación de tal estudio propuesta por sus autores es, cuando menos, tendenciosa, pues metodológicamente sólo respalda la idea de que los efectos de la psilocina sobre el sistema 5-HT_{2A} son tan fuertes que incluso un bloqueo parcial de estos receptores no impide la manifestación de los efectos terapéuticos, conductuales y sinápticos (Hesselgrave et al., 2021).

En 2009, Javier González-Maeso y Stuart Sealton⁹ señalaron que existe una estrecha interacción funcional a nivel celular, electrofisiológico y conductual entre el receptor 5-HT_{2A} de la familia A de GPCRs y el receptor mGlu2 de la familia C de GPCRs. Lo cual está alineado con hallazgos previos que González-Maeso y su equipo mostraron en el año 2008, sobre que el receptor 5-HT_{2A} acoplado a G_q/G₁₁ y el mGlu2 acoplado a G_{i/o} forman un complejo heteromérico GPCR específico en células vivas (González-Maeso et al., 2008; González-Maeso & Sealton, 2009). Por su parte, en 2011, trabajos realizados por el equipo de Miguel Fribourg¹⁰ centrados en las propiedades de señalización de este heterocomplejo de receptores, revelaron que el complejo de receptores 5-HT_{2A} - mGlu2 establece un equilibrio entre la señalización G_q y G_i que predice propiedades antipsicóticas o pro-psicóticas del ligando (Fribourg et al., 2011). El mismo grupo de Fribourg mostró la co-inmunoprecipitación de los receptores 5-HT_{2A} y mGlu2 en la corteza frontal de ratón, mientras que en 2011 el grupo de José Moreno¹¹ logró mediante microscopía electrónica, etiquetar ambos receptores en estrecha proximidad subcelular o cerca de uniones sinápticas corticales (Moreno et al., 2011).

De esta forma, la relación entre receptores 5-HT_{2A} y mGlu2 es fundamental para entender la farmacología de los efectos a largo plazo de la psilocibina, pues la activación de receptores de glutamato fronto-corticales de forma secundaria a la activación de los receptores 5-HT_{2A} parece ser el principal mecanismo de acción de la psilocibina/psilocina y en general de los psicodélicos (González-Maeso et al., 2008; González-Maeso & Sealton, 2009; Fribourg et al., 2011; Moreno et al., 2011). Más específicamente, se sabe que el agonismo sobre los receptores 5-HT_{2A} en la corteza frontal también modula la neurotransmisión glutamatérgica, lo cual afecta la expresión de factores

⁸ Afiliado a la University of Maryland School of Medicine

⁹ Ambos afiliados a la Escuela Icahn de Medicina de Mount Sinai

¹⁰ Afiliado también a la Escuela Icahn de Medicina de Mount Sinai

¹¹ Afiliados también a la Escuela Icahn de Medicina de Mount Sinai

neurotróficos como el *Brain-Derived Neurotrophic Factor* (BDNF) y el *Glial cell line-Derived Neurotrophic Factor* (GDNF) aumentando así la neuroplasticidad y afectando la neurogénesis al incrementar el tamaño de las espinas dendríticas en las neuronas corticales, particularmente en capas profundas ricas en receptores 5-HT_{2A}. Son justamente estos efectos en la neuroplasticidad y la neurogénesis mediados por el receptor 5-HT_{2A} los que parecen ser el eje central de las bases neuronales involucradas en la mayoría de los efectos a largo plazo y el potencial terapéutico de la psilocibina y otros psicodélicos (dos Santos et al., 2016; Nichols, 2016).

Aparte de todo lo mencionado sobre la importancia del receptor 5-HT_{2A}, el grupo de Katrin Preller¹² realizó en 2020 un estudio doble-ciego, aleatorio y cruzado para investigar los efectos dependientes del tiempo de la administración de psilocibina en la conectividad funcional en participantes humanos sanos y lo comparó con el perfil de expresión espacial de los genes que codifican los receptores que interactúan con la psilocibina/psilocina. Encontraron que los cambios inducidos por la psilocibina en la conectividad se correlacionan positivamente y en forma dependiente del tiempo con los patrones de expresión genética espacial del receptor 5-HT_{2A}, lo cual señala una vez más el papel crítico que juega este sistema de receptores a la hora de interpretar los efectos agudos y crónicos de la psilocibina (Preller et al., 2020).

Receptor 5-HT_{2C}

El receptor 5-HT_{2C} modula la liberación de la hormona liberadora de cortisol, así como la activación de la proopiomelanocortina, que es precursora de la hormona estimulante de los melanocitos α , β , y γ . Estas hormonas modulan la sensibilidad a la insulina, la homeostasis de la glucosa y la respuesta a los estímulos ansiogénicos y estresantes. Esto último puede ser clave para el perfil psicodélico de la psilocibina/psilocina dado que la psilocina tiene una alta afinidad por el receptor 5-HT_{2C} (Geiger et al., 2018)

En el pasado ha habido debate sobre si los receptores 5-HT_{2A} o 5-HT_{2C}, o ambos, eran los responsables de las alucinaciones en los usuarios de psicodélicos (Geiger et al., 2018), esto debido a que los psicodélicos de fenilalquilamina y de indolamina, como lo es la psilocibina, se unen a los receptores 5-HT_{2C} con una alta afinidad y son relativamente no selectivos para los receptores 5-HT_{2A} frente a los 5-HT_{2C} (Halberstadt and Nichols, 2020). En un principio, la hipótesis para descartar al receptor 5-HT_{2C} como el origen de las alucinaciones se basó en evidencia que mostraba que la ketanserina y otros antagonistas 5-HT_{2A} clásicos bloquean los efectos conductuales de los alucinógenos en varios paradigmas animales. Sin embargo, en la actualidad se sabe que esos antagonistas actúan tanto en los sitios 5-HT_{2A} como en los 5-HT_{2C}, razón por la cual tal evidencia no pudo considerarse como conclusiva (Halberstadt & Nichols, 2020). Quizá más conclusivo fue el descubrimiento de Gonzalez-Maeso y su equipo en 2007 de que la capacidad de la psilocibina y otros psicodélicos clásicos para inducir la respuesta de HTR quedaba completamente abolida en

¹² Afiliado a la Universidad de Zurich

ratores 5-HT_{2A}-Knockout, lo cual se ha tomado como prueba definitiva de que el receptor 5-HT_{2A} y no el 5-HT_{2C} es el principal mediador de los efectos alucinógenos. Sin embargo, los experimentos realizados hasta la fecha no descartan la posibilidad, como muchos autores han especulado, de que la alucinogénesis esté mediada por interacciones con ambas poblaciones de receptores (Halberstadt & Nichols, 2020). Entonces, a pesar de haber sido descartado como el principal mediador de las alucinaciones, no está clara la contribución real de este receptor a la firma psicodélica o a los efectos a largo plazo de la psilocibina. Esclarecer esto debe ser uno de los objetivos de futuras investigaciones en el área.

Receptor 5-HT_{1A}

Si bien la afinidad de la psilocibina por este receptor no es alta, tampoco ha habido estudios que investiguen exclusivamente y a detalle el papel de este receptor en la farmacología de la psilocibina. Es bien sabido que el LSD y otros alucinógenos indoleamínicos, incluida la psilocibina, son agonistas de los autoreceptores 5-HT_{1A} e inhiben la activación de las neuronas serotoninérgicas en el núcleo medial del rafe (MRN) y particularmente en el núcleo dorsal del rafe (NDR). Sin embargo, dado que los agonistas selectivos de 5-HT_{1A} como la buspirona y el flesinoxan inhiben el disparo de las células del NDR, pero no son alucinógenos, la activación de las neuronas del NDR se puede considerar un epifenómeno no relacionado con la alucinogénesis (Geiger et al., 2018; Halberstadt and Nichols, 2020). No obstante, sí podría contribuir a los efectos conductuales, el perfil psicodélico y quizá los efectos terapéuticos de la psilocibina/psilocina. Más aún, esa contribución del 5-HT_{1A} a los efectos antidepresivos de la psilocibina es particularmente plausible a la luz de estudios recientes que demuestran que la disfunción serotoninérgica, especialmente relacionada con el receptor postsináptico 5-HT_{1A}, desempeña un papel importante en el patomecanismo del TDM (Slifirski et al., 2021), por lo que una tarea de los investigadores en los años por venir será determinar cómo y en qué medida la acción de la psilocibina sobre los receptores 5-HT_{1A} contribuye a los efectos terapéuticos a largo plazo.

Receptores 5-HT_{5,6,7}

La psilocina, al igual que otros alucinógenos indoleamínicos, se une con una afinidad relativamente alta a los receptores 5-HT₅, 5-HT₆ y 5-HT₇. No obstante, hasta fechas recientes, hay muy pocas herramientas farmacológicas para sondear los sitios 5-HT₅, 5-HT₆ y 5-HT₇, razón por la cual no ha habido ninguna investigación sistemática para determinar si estos receptores contribuyen a los efectos conductuales y terapéuticos de la psilocibina y de las indolaminas alucinógenas en general (Halberstadt & Nichols, 2020). Frente a estas limitaciones técnicas, de falta de herramientas farmacológicas para el estudio de los receptores, no queda más que proponer quizá un abordaje distinto. Por ejemplo, el uso de técnicas de biología molecular para crear modelos murinos knock-out y knock-down de estos receptores y así estudiar su aportación a los efectos de la psilocibina. En última instancia, fue ese tipo de enfoque, y no el enfoque de antagonismo

farmacológico, el que permitió mostrar definitivamente el papel central del receptor 5-HT_{2A} para los efectos de la psilocibina. Por esta razón parece lógico replicar el uso de modelos knock-out y knock-down para el estudio del papel de otro tipo de receptores 5-HT en la farmacología de la psilocibina.

Receptores Dopaminérgicos

Históricamente las drogas psicodélicas, incluida la psilocibina, se han utilizado para inducir un modelo experimental de “psicosis” y, debido a que los antagonistas de la dopamina como la clorpromazina y el haloperidol se han utilizado para contrarrestar/inhibir episodios psicóticos y reacciones de pánicos inducidas por alucinógenos, se llegó a proponer que las interacciones con los sistemas dopaminérgicos están implicadas en el mecanismo de acción de los alucinógenos. Sin embargo, en la actualidad, gracias a los estudios de afinidad a receptores, sabemos que la gran mayoría de los alucinógenos indoleamínicos y fenilalquilamínicos presentan una afinidad despreciable a los receptores de dopamina (con excepción del LSD), lo cual, como se observa en la Tabla 4, es particularmente cierto para el caso de la psilocina. Como resultado de esto, y con excepción de un leve agonismo sobre los receptores D₃ (el cual ha sido poco estudiado), es muy poco probable que las interacciones directas sobre los receptores de dopamina sean responsables de alguno de los efectos conductuales de la psilocibina. No obstante, como discutiremos más adelante, en el caso de la psilocibina existe evidencia experimental que sugiere que la psilocina ejerce cierta regulación indirecta sobre redes dopaminérgicas, lo cual podría estar asociado a las propiedades terapéuticas y conductuales de la psilocibina (Halberstadt & Nichols, 2020).

Estudios por neuroimagen

El advenimiento de las técnicas de neuroimagen ha jugado un papel clave en el resurgimiento del campo de la medicina psicodélica al permitir monitorear en tiempo real de forma no invasiva el efecto de los psicodélicos sobre el correlato de actividad neuronal y la anatomía cerebral involucrada. Esto ha resultado particularmente útil para desvelar las dinámicas funcionales que dan origen a los efectos agudos de la psilocibina. No obstante, en años más recientes el aumento en la capacidad de cómputo y el uso de métodos complejos de estadística computacional han aumentado el interés por la realización de estudios de neuroimagen que intentan esclarecer los efectos duraderos sobre la conectividad y anatomía cerebrales para identificar posibles cambios, en la dinámica funcional, subyacentes a los efectos a largo plazo de la psilocibina.

Como se observa en la Tabla 5 (y se constata en la Figura 16), tan solo por el número de artículos originales publicados, el uso de técnicas de neuroimagen constituye uno de los enfoques de estudio más utilizados para estudiar los efectos de la psilocibina. La principal limitación de este tipo de estudios se encuentra en las reducidas muestras y en la heterogeneidad entre estudios, lo que complica comparar e integrar los resultados. Además, cabe la pena mencionar que en general los

Resultados cualitativos

estudios sobre los efectos de la psilocibina por neuroimagen no reportan la composición étnica o por escolaridad (grado de educación) de las muestras de participantes, lo cual hace difícil saber reconocer si hubo sesgo en las muestras más allá de un posible sesgo de género.

Tabla 5. Estudios por neuroimagen sobre los efectos de la psilocibina en el cerebro. Tabla basada parcialmente en dos Santos et al. (2016).

Cita APA	País	Características	Dosis	Evaluación	Técnica	Hallazgos principales
Vollenweider et al., 1997	Suiza	Ensayo abierto, sin grupo control, 10 voluntarios sanos.	15-20 mg por vía oral	Durante efectos agudos	F-FDG TEP	Aumento global significativo ($p < 0.01$) en la CMRglu, pero particularmente en la corteza sensoriomotora, la corteza occipital, la corteza anterior del cíngulo, la corteza frontolateral y la corteza frontomedial.
Vollenweider et al., 1999	Suiza	Aleatorizado, simple-ciego, control/placebo, diseño-cruzado, 7 voluntarios masculinos sanos.	0.25 mg/kg por vía oral	Durante efectos agudos	[11C]raclopride TEP	Disminución significativa ($p < 0.05$) en el potencial de unión a receptor del [11C]raclopride
Gouzoulis-Mayfrank et al., 1999	Alemania	Pseudo-aleatorio, doble-ciego, placebo/control, ensayo cruzado con 32 voluntarios sanos.	2mg/kg por vía oral	Durante efectos agudos	F-FDG TEP	Aumento significativo ($p < 0.05$) rMRglu en cíngulo anterior derecho, el opérculo frontal derecho y disminución de rMRglu en el tálamo derecho y región precentral izquierda.
Carhart-Harris et al., 2012	Reino Unido	Simple-ciego, orden-contrabalanceado, control/placebo con 15 voluntarios sanos.	2 mg (por vía intravenosa) inyectados manualmente durante 60s, 6 minutos antes al comienzo de cada escaneo	Durante efectos agudos	ASL IRMf+B OLD, IRMf+C F en reposo	Disminución significativa ($P < 0.05$) del FSC en tálamo bilateral, putamen, hipotálamo, corteza posterior del cíngulo, corteza retrosplenial, precúneo, circunvolución angular bilateral, circunvolución supramarginal, corteza anterior del cíngulo rostral y dorsal, circunvolución paracingulada, CPFm, corteza frontoinsular, corteza orbitofrontal lateral, opérculo frontal, circunvolución precentral, circunvolución frontal superior, media e inferior y las áreas visuales; Disminución significativa del acoplamiento positivo entre la corteza prefrontal medial y la corteza posterior del cíngulo.

Resultados cualitativos

Carhart-Harris et al., 2012b	Reino Unido	10 personas sanas de la muestra de Carhart-Harris et al. 2012a	Misma dosis de Carhart-Harris et al. 2012a	Durante efectos agudos	BOLD IRMf + tarea de memoria personal	Activación significativa ($P < 0.001$) relacionadas con la memoria en amígdala, hipocampo, putamen, el Nucleus accumbens, la corteza del cíngulo, área pre-sensorial-motora, precúneo, corteza cingulada subgenual, polo temporal, corteza prefrontal medial, polo frontal, áreas visuales y otras áreas sensoriales corticales.
Carhart-Harris et al., 2013	Reino Unido	Misma muestra de Carhart-Harris et al. 2012a	Misma dosis de Carhart-Harris et al. 2012a	Durante efectos agudos	BOLD IRMf +FSC en reposo	Aumento significativo ($P < 0.001$), en conectividad funcional RND-RS, RND-RFPd y RND-RA . Ortogonalidad entre RND y RNOT.
Kometer et al., 2013	Suiza	Doble-ciego, control/placebo, aleatorizado. Muestra de 15 voluntarios sanos.	Cuatro combinaciones de placebo o ketanserina (50 mg) ("pretratamiento"), seguido de placebo o psilocibina (215 ug/kg) (tratamiento) después de 1 h. Separación de al menos dos semanas entre sesión experimental.	Durante efectos agudos	EEG, bajo tarea visual	-Fuerte disminución de la potencia alfa parieto-occipital pre-estímulo visual. -Fuerte disminución de los potenciales N170 lo cual está asociado con la aparición de alteraciones perceptivas visuales.
Muthukumaraswamy et al., 2013	Reino Unido	Simple-ciego, control/placebo. Muestra de 15 participantes sanos (hombres)	2 mg por vía intravenosa	Durante efectos agudos	MEG	-Fuerte disminución de la potencia oscilatoria dentro de la Red neuronal por defecto. -Disminución de la potencia oscilatoria espontánea en la banda de frecuencia de 1-50 Hz en la corteza de asociación posterior y en la banda de frecuencia de 8-100 Hz en la corteza de asociación frontal.
Petri et al., 2014	Reino Unido	Misma muestra de Carhart-Harris et al. 2012a	Misma dosis de Carhart-Harris et al. 2012a	Durante efectos agudos	BOLD IRMf +FSC en reposo	Disminución en la estabilidad de patrones funcionales en el cerebro a través de estructuras de conectividad transitorias con baja estabilidad y un ciclo corto de persistencia.

Resultados cualitativos

Roseman et al., 2014	Reino Unido	Misma muestra de Carhart-Harris et al. 2012a	Misma dosis de Carhart-Harris et al. 2012a	Durante efectos agudos	BOLD IRMf +FSC en reposo	Cambios significativos ($P < 0.05$) en la CF en reposo entre redes. Aumento en el acoplamiento entre las RNs. Disminución del acoplamiento entre las redes visuales y sensoriales.
Tagliazucchi et al., 2014	Reino Unido	Misma muestra de Carhart-Harris et al. 2012a	Misma dosis de Carhart-Harris et al. 2012a	Durante efectos agudos	BOLD IRMf +FSC en reposo	Aumento significativo ($p < 0.05$) en la variabilidad del poder espectral y la varianza en la corteza anterior del cíngulo y el hipocampo bilateral.
Lebedev et al., 2015	Reino Unido	Misma muestra de Carhart-Harris et al. 2012a	Misma dosis de Carhart-Harris et al. 2012a	Durante efectos agudos	BOLD IRMf +FSC en reposo	Disminución de la diversidad de las conexiones de la corteza prefrontal, así como una menor diversidad de las conexiones de la CPF izquierda y regiones parietales superiores. Disminución de la integridad de red y una reducción de la comunicación interhemisférica ($P < 0.05$, corregido). Todo asociado a la "disolución del ego".
Kometer et al., 2015	Suiza	Doble ciego, control/placebo. Muestra de 50 voluntarios sanos.	0.17 o 0.215 mg/kg por vía oral	Durante efectos agudos	EEG, en estado de reposo a ojos abiertos y cerrados	-Disminución en densidad de oscilaciones neuronales de 1.5-20 Hz dentro de una red neuronal compuesta por la corteza anterior del cíngulo, la corteza posterior del cíngulo y las regiones parahipocampales. -Correlación entre intensidad de experiencia espiritual y la sincronización de fase retardada de las oscilaciones delta (1.5-4 Hz) entre la corteza retrosplenial, el parahipocampo y el área orbitofrontal lateral
Kraehenmann et al., 2015a	Suiza	Doble-ciego aleatorio, control/placebo, cruzado 25 voluntarios sanos	0.16 mg/kg por vía oral	Durante efectos agudos	BOLD IRMf + tarea de discriminación de imágenes emocionales	Atenuación significativa de activación de la amígdala frente a imágenes negativas ($p = 0.001$) y neutrales ($p < 0.001$), y reducción significativa de activación de amígdala izquierda frente a imágenes negativas, pero no neutrales.
Kraehenmann et al., 2015b	Suiza	Misma muestra que Kraehenmann et al. 2015a	Misma dosis que Kraehenmann et al. 2015a	Durante efectos agudos	BOLD IRMf + emocional picture discrimination task	Reducción significativa ($p = 0.001$) de modulación inducida por estímulo de la conectividad <i>top-down</i> entre amígdala y corteza visual primaria.

Resultados cualitativos

Lewis et al., 2017	Suiza	Doble-ciego, aleatorizado y controlado por placebo, dos grupos de 29 voluntarios sanos	0.16mg/kg y 0.215mg/kg por vía oral	Durante efectos agudos	IRMf + FSC en reposo	Disminución en la perfusión absoluta en varias regiones. Después corregir los efectos globales de perfusión: Incremento en el FSC del hemisferio derecho en regiones frontal y temporal, ínsula bilateral anterior. Decremento en el FSC en las regiones subcortical, parietal, occipital e insular.
Carhart-Harris et al., 2017	Reino Unido	Ensayo abierto, 19 participantes con diagnóstico de depresión resistente a tratamiento	25 mg por vía oral	1 día post-tratamiento	BOLD IRMf en estado de reposo+ ASL+FS C	Disminución de FSC en la corteza temporal, incluida la amígdala. Aumento de CF en reposo en la RND. Aumento de CF en reposo entre la corteza prefrontal ventromedial y la corteza parietal lateral inferior bilateral. Disminución de la CF en reposo de la corteza parahipocampal-prefrontal.
Bravermanová et al., 2018	Chequia	Doble ciego, control/placebo, contrabalanceado y aleatorizado. Muestra de 50 voluntarios sanos.	0.26 mg/kg por vía oral	Durante efectos agudos	EEG-PR E	-Disminución de la amplitud del P300 ($p = 0.009$) pero sin afectar al <i>Mismatch-Negativity</i> . Esto se correlacionó con la intensidad del estado psicodélico. -Disminución de la amplitud del N100 ($p = 0.039$). -Correlación negativa entre el P300 y la amplitud del <i>Mismatch-Negativity</i> ($p = 0.014$).
Roseman et al., 2018	Reino Unido	Ensayo abierto. Muestra real de 19 participantes diagnosticados con depresión resistente a tratamiento. Muestra de Carhart-Harris et al. 2016 pero ampliada.	Dos dosis: 10 mg a modo placebo y 25 mg como dosis activa ambas por vía oral	pre-tratamiento (línea base) 1 día post-tratamiento	BOLD IRMf	Se observó un aumento de la respuesta BOLD en la amígdala derecha frente a caras temerosas ($p=0.001$) y felices ($p=0.022$) después del tratamiento, y los aumentos de la amígdala derecha a caras temerosas en comparación con las neutras fueron predictivos de las mejoras clínicas observadas a la semana.
Schartner et al., 2018	Reino Unido	Ensayo abierto. Muestra de 14 participantes sanos.	2 mg por vía intravenosa	Durante efectos agudos	MEG	- Aparición de muchas estructuras poco estables y pocas persistentes en comparación con el placebo. -Aumento de la "incertidumbre" funcional. -Retención de estructuras estables únicas para el estado psicodélico. - Aumento de la diversidad de señales espontáneas. - Aumento de la complejidad Lempel-Ziv de un solo canal (medida de entropía) en áreas occipitales-parietales.

Resultados cualitativos

Lord et al., 2019	Reino Unido	Misma muestra de Carhart-Harris et al. 2012a	Misma dosis de Carhart-Harris et al. 2012a	Durante efectos agudos	BOLD IRMf+L EiDA	Alteración significativa en la dinámica de un repertorio fijo de redes funcionales discretas durante el reposo. Disrupción significativa de estado BOLD PL que se sobrepone al sistema de control de la red frontoparietal.
Preller et al., 2020	Suiza	Doble-ciego, aleatorizado, cruzado y controlado por placebo, 23 individuos sanos.	0.2mg/kg por vía oral	Durante efectos agudos	IRMf en estado de reposo+ GBC	Hipoconectividad en áreas subcorticales y corticales bilaterales (corteza prefrontal medial y lateral, la ínsula, el cíngulo y la unión temporoparietal). Hiperconectividad en áreas sensoriales (particularmente corteza occipital) Hiperconectividad en circunvolución temporal derecha, precúneo y circunvolución postcentral izquierda.
Barnett et al., 2020	Reino Unido	Misma muestra que Muthukumaraswamy et al. 2013	Misma dosis que Muthukumaraswamy et al. 2013	Durante efectos agudos	MEG	-Disminución sustancial de la potencia espectral de banda ancha durante el estado psicodélico -Disminución de causalidad de granger en $\alpha -\gamma_1$ -Disminución del flujo de información dirigida -Desintegración de la comunicación entre y dentro de las regiones del cerebro, (relajación de las restricciones dinámicas de la actividad cerebral)
Barrett et al., 2020a	Estados Unidos	Ensayo Simple-Ciego, controlado por placebo. Muestra real de 15 participantes sanos.	10 mg/70 kg por vía oral	Durante efectos agudos	BOLD IRMf	La psilocibina disminuye significativamente la amplitud de las fluctuaciones de baja frecuencia y la varianza en el claustró bilateral.
Barrett et al., 2020b	Estados Unidos	Ensayo abierto, 12 participantes sanos	25 mg/70 kg por vía oral	1 día antes (línea base) 1 semana post-tratamiento y 1 mes post-tratamiento	BOLD IRMf BOLD IRMf en estado de reposo	Una semana después de la psilocibina, la respuesta de la amígdala a los estímulos de afecto facial se redujo, y las respuestas de la corteza prefrontal lateral dorsal y orbitofrontal medial a los estímulos emocionalmente perturbadores. Un mes después de la psilocibina, la respuesta de la amígdala a los estímulos de afecto facial volvió a los niveles de referencia. Por último, el número de conexiones funcionales significativas en estado de reposo en todo el cerebro aumentó desde la línea de base hasta 1 semana y 1 mes después de la psilocibina.

Resultados cualitativos

Grandjean et al., 2021	Suiza	Modelo murino, grupo vehículo. n=50 ratones	1 mg/kg o 2 mg/kg por vía i.v.	Durante efectos agudos	IRMf en estado de reposo	Disminución de conectividad funcional estriatal (particularmente estriado ventral). Aumento de la conectividad funcional en la corteza, incluyendo áreas asociadas a la RND, el tálamo y el cerebro medio.
Dudysová et al., 2020	Chequia	Doble ciego, control/placebo, contrabalanceado, y aleatorizado. Muestra de 20 voluntarios sanos.	Aprox. 0.26 mg/kg por vía oral. Al menos 28 días entre sesión experimental.	Primera noche post-tratamiento	EEG	- Aumento de la latencia del sueño REM (p=0.048) -Tendencia a la disminución de la duración general del sueño REM. -Supresión de la actividad de ondas lentas en el primer ciclo de sueño -Disminución relativa de la potencia delta, localmente en las derivaciones occipitales promediadas.
Daws et al., 2022	Reino Unido	Misma muestra que Carhart-Harris et al., 2017, y ensayo fase 2, doble-ciego, aleatorizado y controlado, psilocibina vs escitalopram, 59 participantes con trastorno depresivo mayor	25 mg por vía oral Y Dos dosis separadas de 25 mg de psilocibina por vía oral + 6 semanas de placebo diario	1 día post-tratamiento Y 3 semanas post-tratamiento	BOLD IRMf en estado de reposo	Ensayo abierto: reducciones significativas en la red RND, aumento de integración entre la RND y EN y entre RND y SN, también disminución en la modularidad de red. Psilocibina vs Escitalopram: cambios en la “flexibilidad dinámica” de las redes post-tratamiento en el caso de la psilocibina.
McCulloch et al., 2022	Dinamarca	Ensayo abierto, 10 voluntarios sanos	0.2mg/kg o 0.3mg/kg por vía oral	1 semana post-tratamiento y 3 meses post-tratamiento	BOLD IRMf en estado de reposo	A la semana la CF en reposo de la ECN disminuyó significativamente. TEP: cambio en la unión al receptor 5-HT _{2A} en neocórtex.

Nota. BOLD=Blood-oxygen-level dependent. IRMf=Imagen por resonancia magnética funcional. ASL=Arterial spin labelling. FSC=Flujo Sanguíneo Cerebral. GBC=Conectividad cerebral global. FDG=fluorodesoxiglucosa. CMRglu=tasa metabólica cerebral de glucosa. rMRglu=tasa metabólica absoluta de la glucosa. CF=Conectividad funcional. LEiDA=Leading Eigenvector Dynamics Analysis. EEG=Electroencefalografía. MEG=Magnetoencefalografía. PRE=Potencial relacionado con evento. RND=Red neuronal por defecto. RS=Red de Saliencia. RA=Red Auditiva. RFPd=Red frontoparietal derecha. RNOT=Red neuronal orientada a tareas. ECN=Executive Control Network. CPF=Corteza prefrontal CPFm=Corteza prefrontal medial.

Estudios sobre efectos agudos en seres humanos

Tomografía por Emisión de Positrones (TEP)

En 1997, el grupo de Franz X. Vollenweider de la Universidad de Zurich publicó los resultados de un ensayo abierto con 10 personas sanas (8 hombres, 7 mujeres) en el cual administró dosis de 15-20 mg de psilocibina y registró la tasa metabólica cerebral de glucosa (CMRglu) con TEP y F-fluorodesoxiglucosa (F-FDG). En este estudio encontraron que el consumo de psilocibina estaba

asociado con un aumento global significativo ($p < 0.01$) en la CMRglu, particularmente en la corteza sensoriomotora, la corteza occipital, la corteza anterior del cíngulo (CAC), la corteza frontolateral y la corteza frontomedial. En la corteza occipital ocurre parte del procesamiento visual inicial (Clarke et al., 1990; Felleman et al., 1991) y se sabe que la corteza sensoriomotora se activa ante movimiento imaginado o soñado (Dresler et al., 2011), por lo que el aumento en la CMRglu de estas dos áreas puede estar asociado con las alucinaciones visuales y sensoriales que se presentan durante los efectos agudos de la psilocibina. Por su parte, la alteración en la CAC y la corteza frontal (lateral y medial) pueden ser correlato de los llamados estados alterados de conciencia, pues las cortezas frontales son clave para las percepciones visuales conscientes (Kapoor et al., 2022) mientras que la CAC es fundamental tanto para la regulación emocional (Vogt et al., 1992; Tang et al., 2019), como para las funciones ejecutivas dinámicas (Monosov et al., 2020).

Posteriormente en 1999, el mismo grupo de Vollenweider publicó los resultados de un experimento aleatorizado, ciego (simple-ciego), cruzado y controlado por placebo en el cual administraron una dosis oral de 0.25mg/kg a siete voluntarios sanos (todos hombres) y evaluaron la unión de [11C]raclopride a receptores D2 de dopamina en el cuerpo estriado. Los resultados de este experimento sugieren que el consumo de psilocibina aumenta la ocupación del receptor D2 por dopamina endógena debido a que, de forma bilateral, se encontró que tras la administración de psilocibina disminuye significativamente ($p < 0.05$) el potencial de unión a receptor del [11C]raclopride. Este fenómeno podría estar relacionado con la mejora en la falta de motivación observada en la depresión (Hori et al., 2021) o en la intermediación de la mejoría en trastornos por consumo de sustancias en los cuales el receptor D2 juega un papel importante (Baik, 2013). Sin embargo, lamentablemente no hay más artículos clínicos o preclínicos que estudien a profundidad la relación entre la psilocibina y la regulación dopaminérgica.

En el mismo año 1999, el grupo de Euphrosyne Gouzoulis-Mayfrank de la Universidad Técnica de Aquisgrán (RWTH Aachen) publicó los resultados de un experimento doble-ciego, cruzado, pseudo-aleatorizado y controlado por placebo donde utilizó una tarea de activación prefrontal evaluada mediante TEP y 18F-FDG para registrar la MRglu tras la administración de 2mg/kg de psilocibina, 2mg/kg de 3,4-metilendioxietilamfetamina (MDE) y 0.2-0.4 mg/kg de d-metanfetamina (METH) en 32 voluntarios sanos (21 hombres, 11 mujeres) con una $n=8$ por grupo. Este diseño experimental mostró que la psilocibina aumenta de forma significativa ($p < 0.05$) la tasa metabólica absoluta de la glucosa (rMRglu, *absolute metabolic rate of glucose*) en el cíngulo anterior derecho y en el opérculo frontal derecho, en tanto decrece en el tálamo derecho y en la región precentral izquierda (Gouzoulis-Mayfrank et al., 1999). Además, notablemente estos efectos mencionados fueron exclusivos del grupo de psilocibina y no se presentaron ni en el grupo placebo, ni en los grupos MDE y METH. Quizá lo más sobresaliente sea la mención de una rMRglu disminuida en el tálamo, pues ésta estructura juega un papel crítico en operaciones mentales superiores, incluidas la atención y la conciencia, tiene proyecciones a una gran variedad de regiones cerebrales, y tiene subactividad de filtro sensorial (Ward, 2013), todo lo cual parece estar en consonancia con el estado psicodélico agudo que incluye distorsiones sensoriales y alucinaciones.

Imágenes por Resonancia Magnética funcional (IRMf)

En 2012, se publicó el primer estudio sobre psilocibina utilizando IRMf, técnica que a partir de ese año en adelante sería la preferida para estudios de neuroimagen en el área. En este estudio, el grupo de Robin Carhart-Harris usó un diseño simple-ciego, controlado por placebo y contrabalanceado en orden para investigar los efectos de administrar una dosis de 2 mg de psilocibina por vía intravenosa en 15 voluntarios sanos (10 hombres, 5 mujeres). Utilizaron, específicamente, los paradigmas de perfusión con angiografía no contrastada o ASL (por sus siglas en inglés, Arterial Spin Labelling) y señal BOLD (por sus siglas en inglés, Blood Oxygen Level Dependent) de IRMf sin tarea en estado de reposo (resting-state), con objeto de mapear el flujo cerebral de sangre en reposo (FSC en reposo). Como resultados, se mostró que el flujo sanguíneo cerebral regional en reposo (FSC regional en reposo) disminuyó en la corteza anterior del cíngulo (CAC) y corteza corteza prefrontal medial (CPFm), y que la magnitud de tal disminución se correlaciona positivamente con la intensidad de los efectos subjetivos que induce la psilocibina. Más específicamente, se mostró que la psilocibina disminuye significativamente ($p < 0.05$) el FSC en reposo en la corteza posterior del cíngulo (CPC), la CAC en su porción dorsal y rostral, el tálamo bilateral, el hipotálamo, el putamen, el precúneo, la corteza orbitofrontal lateral, el giro supramarginal, y la corteza fronto insular. También se mostró disminución significativa de la señal BOLD en regiones similares, incluyendo el putamen, el núcleo subtalámico, la corteza prefrontal medial, la corteza posterior ventral del cíngulo, así como en áreas visuales de alto orden. Por último, al realizar un análisis de conectividad funcional (usando una semilla prefrontal ventromedial) encontraron que la psilocibina inducía una disminución significativa del emparejamiento entre la CPFm y la CPC (Carhart-Harris et al., 2012a).

Después de este estudio inicial, entre 2012 y 2019, se publicaron siete re-análisis de los datos por IRMf de la muestra original (Cahart-Harris et al., 2012b, 2013; Petri et al., 2014, Roseman et al., 2014, Tagliazucchi et al., 2014, Lebedev et al., 2015; Lord et al., 2019). De estos re-análisis, son los publicados por Carhart-Harris et al., en 2013; Petri et al., en 2014, Tagliazucchi et al., en 2014, y Lord et al., en 2019, los que de acuerdo con el criterio del presente autor aportan los datos más interesantes y dignos de mencionar para los alcances del presente trabajo de tesis.

En el re-análisis de 2013 los autores encontraron que, en comparación con el placebo, la psilocibina aumenta significativamente ($p < 0.001$) la conectividad funcional entre la Red Neuronal por Defecto (RND) y la Red de Saliencia (RS), la Red Frontoparietal Derecha (RFPd) y la Red Auditiva (RA), lo cual sugiere ortogonalidad entre la RND y la Red neuronal orientada a tareas (RNOT, *generic task-positive network*) (Carhart-Harris et al., 2013). En 2014, el grupo liderado por Enzo Tagliazucchi re-analizó la misma muestra y reportó que tras la administración de psilocibina, en comparación con el placebo, hay un aumento significativo ($p < 0.05$) en la variabilidad del poder espectral y la varianza en la corteza anterior del cíngulo y el hipocampo bilateral. Además, también se observó un exponente de escala de frecuencia (*frequency scaling exponent*), indicativo de una

señal menos correlacionada entre regiones frontales y parietales que corresponden con funciones de asociación de alto nivel y con la RND (Tagliazucchi et al., 2014).

En el re-análisis realizado por el grupo de Petri et al. (2014), exploraron la conectividad funcional en estado de reposo, y encontraron que la psilocibina, en comparación con el placebo, reduce la estabilidad de los patrones funcionales en el cerebro mediante estructuras de conectividad transitorias que tienen baja estabilidad y un ciclo corto de persistencia (Petri et al., 2014). Por último, en 2019 el grupo de Louis-David Lord, publicó los resultados del séptimo y más reciente re-análisis de la muestra de Carhart-Harris et al., 2012a. Este re-análisis aunque en consonancia con los anteriores sobresale por la implementación de la técnica LEiDA (Leading Eigenvector Dynamics Analysis) que sirvió para identificar patrones recurrentes de bloqueo de fase BOLD y cuantificar las diferencias en su probabilidad de ocurrencia antes y después de la infusión de psilocibina. Con esto, encontraron que la dinámica de un repertorio fijo de redes funcionales discretas durante el reposo (definidas como patrones recurrentes de bloque de fase BOLD a lo largo del tiempo, o estados de bloqueo de fase), se altera significativamente en respuesta a la administración de psilocibina. Además, encontraron una disrupción significativa de un estado de bloqueo de fase BOLD que se sobrepone al sistema de control de la red frontoparietal (Lord et al., 2019). La red frontoparietal es fundamental para nuestra capacidad de coordinar de forma flexible el control cognitivo (Marek & Dosenbach, 2018), es por esto que su disrupción, como se menciona en el artículo de Lord et al. (2019), puede estar estrechamente relacionada con los efectos psicoactivos de la psilocibina.

De esta forma, el estudio de 2012 de Carhart-Harris y su grupo, junto con sus distintos re-análisis, muestra el papel clave que juegan estructuras como la corteza prefrontal (particularmente medial), la corteza del cíngulo (anterior y posterior) y áreas visuales occipitales, durante los efectos agudos de la psilocibina. Además, los análisis recalcan la importancia de alteraciones en la RND, desestabilización de patrones funcionales, formación de estructuras transitorias de conectividad, y la aparente disrupción de la red frontoparietal, todo lo cual ayuda a formar una idea global de lo que está ocurriendo detrás de las alucinaciones y los efectos agudos a nivel cognitivo y emocional. Lamentablemente, aunque los datos de la muestra original han sido muy bien analizados y re-analizados, estos tienen un gran problema: la muestra original, con tan solo 15 participantes, es muy pequeña y, en última instancia, hace necesario que estos datos sean corroborados en muestras más grandes y estadísticamente más representativas.

En 2015, el grupo liderado por Rainer Kraehenmann de la Universidad de Zurich publicó los resultados de un estudio doble-ciego, cruzado, aleatorizado y controlado por placebo, en el cual administraron 0.16 mg/kg de psilocibina por vía oral a 25 voluntarios sanos (16 hombres y 9 mujeres; sin datos de etnicidad o escolaridad). En este estudio usaron RMf con señal BOLD para analizar la reactividad de la amígdala a estímulos negativos desencadenada mediante una tarea de discriminación de imágenes. El análisis basado en regiones de interés (region of interest, ROI) mostró que la psilocibina, en comparación con el placebo, atenúa de forma significativa la

activación de la amígdala frente a imágenes negativas ($p= 0.001$) y neutrales ($p< 0.001$), y además reduce significativamente la activación de la amígdala izquierda frente a imágenes negativas, pero no neutrales. En el análisis voxel a voxel de cerebro completo encontraron que la psilocibina atenúa significativamente la activación de la amígdala derecha a imágenes negativas y neutrales (Kraehenmann et al., 2015a). En el mismo año 2015, Kraehenmann y su grupo también publicaron un re-análisis de los mismos datos en el que encontraron que, en comparación con el placebo, la psilocibina redujo significativamente ($p= 0.001$) la modulación inducida por estímulo de la conectividad *top-down* (corriente abajo) entre la amígdala y la corteza visual primaria (Kraehenmann et al., 2015b). La mayoría de los estudios neurocientíficos realizados en humanos han revelado que la amígdala se activa ante estímulos emocionalmente excitantes, independientemente de si son agradables o desagradables y, en una visión más amplia, la evidencia sugiere que el funcionamiento central de la amígdala es interrumpir la actividad mental en curso y dirigir automáticamente la atención hacia la señal excitante externa para iniciar otros procesos de respuesta y promover acciones motivacionales apropiadas (Weymar & Schwabe, 2016). De esta forma, los resultados de Kraehenmann et al., abogan por la idea de que la psilocibina, durante sus efectos agudos, no sólo disminuye la reactividad emocional ante estímulos externos, sino que más importante aún, disminuye las interrupciones de los estímulos externos en la actividad mental en curso, lo cual puede ser particularmente relevante para la génesis de efectos tales como la conciencia alterada, “desrealización”, estados oníricos, aumento de introspección y alucinaciones complejas, descritos durante el estado psicodélico de la psilocibina (Goel & Zilate, 2022).

En 2017, el grupo de Candace R. Lewis en la Universidad de Zurich publicó los resultados de un estudio doble-ciego, aleatorizado y controlado por placebo, en el cual administraron dosis de psilocibina de 0.16mg/kg (dosis baja) y 0.215mg/kg (dosis alta) en una muestra de dos grupos de 29 voluntarios sanos cada uno (dosis baja: 19 hombres, 10 mujeres; dosis alta: 17 hombres, 12 mujeres). En este estudio examinaron el Flujo Sanguíneo Cerebral (FSC) a través de Etiquetado del espín arterial (ASL, *Arterial Spin Labelling*). Encontraron que la psilocibina disminuye la perfusión absoluta en varias regiones pero que después de realizar un ajuste para corregir los efectos globales de perfusión, mediante la normalización con la media global, hay un incremento en el FSC del hemisferio derecho en las regiones frontal y temporal, y la ínsula bilateral anterior, así como un decremento en el FSC en las regiones subcortical, parietal, occipital e insular (Lewis et al., 2017). La ínsula desempeña una gran variedad de funciones en los seres humanos, desde el procesamiento sensorial y afectivo hasta la cognición de alto nivel. Tiene un papel particularmente importante en la interocepción y se ha propuesto que la ínsula anterior desempeña un papel crucial en la experiencia emocional y los sentimientos, además de estar asociada con distintos aspectos de la empatía (Uddin et al., 2017). Es por esto que las alteraciones en la dinámica funcional de la ínsula pueden estar directamente relacionadas con el aspecto afectivo de los efectos agudos de la psilocibina.

En 2020, el equipo de Katrin Preller en la Universidad de Zurich publicó los resultados de un estudio doble-ciego, aleatorio, cruzado y controlado por placebo en el cual administraron una dosis

de 0.2mg/kg por vía oral en una muestra de 23 individuos sanos (11 mujeres, 12 hombres). En este estudio analizaron la conectividad funcional en estado de reposo bajo el enfoque de Conectividad Cerebral Global (GBC, *Global Brain Connectivity*) el cual no depende de la selección de hipótesis a priori y por tanto la hace particularmente sensible a efectos farmacológicos. Además, compararon los efectos (máximos y los dependientes del tiempo) de la psilocibina en la conectividad funcional con el perfil de expresión espacial de los genes que codifican a receptores que interactúan con la psilocibina. Encontraron que la psilocibina induce hipoconectividad en áreas subcorticales y corticales bilaterales que forman parte de redes asociativas, como lo son la corteza prefrontal medial y lateral, la ínsula, el cíngulo y la unión temporoparietal. Observaron que la psilocibina induce hiperconectividad significativa en áreas sensoriales, sobre todo en la corteza occipital. También mostraron que la psilocibina induce hiperconectividad en la circunvolución temporal derecha, el precúneo y la circunvolución postcentral izquierda. En adición a todo esto, el estudio de los perfiles espaciales de expresión genética mostró que los cambios en conectividad —inducidos por el consumo de psilocibina— se correlacionan de forma positiva dependiente del tiempo con los patrones de expresión genética espacial de los receptores 5-HT_{2A} y de forma negativa en el caso de los receptores 5-HT_{1A}. También encontraron que las alteraciones de la psilocibina en el GBC presentan una fuerte correlación negativa con el perfil de expresión espacial del receptor 5-HT₇. Sin embargo, en la actualidad no hay pruebas sobre cómo este receptor influye en la farmacología de la psilocibina (Preller et al, 2020). Este artículo es consistente con los hallazgos de estudios previos y a su vez ofrece una visión global que integra lo que ya se había observado anteriormente.

También en 2020, el equipo de Frederick S. Barret en la Universidad Johns Hopkins publicó los resultados de un ensayo simple-ciego, y controlado por placebo, en el cual administraron 10 mg/70 kg de psilocibina por vía oral en una muestra real de 15 meditadores sanos (5 mujeres, 10 hombres) que habían participado previamente en otro experimento con psilocibina. Interesantemente, en este estudio no se les pidió meditar, sino estar en reposo. Registraron y analizaron RMf con señal BOLD. Los resultados mostraron que la psilocibina disminuye significativamente la amplitud de las fluctuaciones de baja frecuencia (*ALFF*) y varianza en el claustró bilateral ($p= 0.011$ para el claustró izquierdo y para el claustró derecho $p= 0.021$). También, mediante modelos de red, mostraron que la psilocibina disminuye significativamente la conectividad del claustró izquierdo con la red de control de tareas fronto-parietal, la conectividad del claustró derecho con la red auditiva y la RND, y aumenta la conectividad del claustró derecho con la red de control de tareas fronto-parietal. Encontraron también que los efectos subjetivos (fuerza general del efecto o puntuaciones de experiencia mística) se asociaron con las disminuciones de la varianza y *ALFF* del claustró (Barrett et al., 2020a). Si bien la función precisa del claustró es aún controversial, basándose en su conectividad cortical bidireccional se ha propuesto que es un integrador multisensorial que sirve para unir la información de distintas cortezas sensoriales (Marthur, 2014). De hecho, Crick y Koch (2005) plantearon la hipótesis de que el claustró es el lugar donde se une la información sensorial, funcionando como generador de la percepción unificada de una multitud de estímulos sensoriales

del entorno permitiendo así reconocer un objeto como un todo en lugar de experimentar cada estímulo como una entidad sensorial separada (Crick y Koch, 2005; Marthur, 2014).

Electroencefalografía (EEG) y Magnetoencefalografía (MEG)

En comparación con la cantidad de estudios que se han realizado utilizando resonancia magnética, el número de publicaciones utilizando EEG y MEG es relativamente pequeño. Empero, es necesario mencionar las aportaciones que se han hecho sobre los mecanismos de acción de la psilocibina, mediante el uso de estas técnicas. En la Tabla 5 se incluyeron seis estudios sobre los efectos agudos de la psilocibina; a continuación, se describen dos de ellos con resultados relevantes.

En 2013, el grupo de Michael Kometer en la Universidad de Zurich publicó los resultados del primer estudio en utilizar EEG para evaluar los efectos de la psilocibina. En este estudio, doble ciego, controlado por placebo y aleatorizado, se registró y analizó la señal eléctrica cerebral de 15 voluntarios sanos (4 mujeres, 11 hombres) durante una tarea visual bajo los efectos agudos de la psilocibina. Cada voluntario tuvo cuatro sesiones experimentales diferentes; cada una con una de cuatro combinaciones diferentes de placebo o ketanserina (50 mg) ("pretratamiento"), seguido de placebo o psilocibina (215 ug/kg) (tratamiento) después de 1 h; separadas por al menos dos semanas entre sesión. Los resultados mostraron que la psilocibina produce una fuerte disminución de la potencia alfa parieto-occipital previo a un estímulo visual, así como una disminución de los potenciales N170 asociado con la aparición de alteraciones perceptivas visuales (Kometer et al., 2013). De esta forma, los resultados coinciden con el decremento en el FSC observado por Lewis et al. (2017) en las regiones parietal y occipital.

También en 2013, el grupo liderado por Suresh D. Muthukumaraswamy de la Universidad de Cardiff realizó el primer estudio utilizando MEG para evaluar la actividad cerebral durante los efectos agudos de la psilocibina. En este estudio, simple-cego y controlado por placebo, 15 participantes sanos (todos hombres) recibieron en dos sesiones distintas, 10 ml de solución salina (placebo) o 2 mg de psilocibina por vía intravenosa. La exploración MEG se realizó en estado de reposo a ojos abiertos, así como durante una tarea visomotora diseñada para provocar oscilaciones de banda gamma inducidas por estímulos en las cortezas visuales y motoras primarias. Los resultados mostraron que la psilocibina produce una fuerte disminución de la potencia oscilatoria dentro de la RND y disminución de la potencia oscilatoria espontánea en la banda de frecuencia de 1-50 Hz en la corteza de asociación posterior y en la banda de frecuencia de 8-100 Hz en la corteza de asociación frontal. La RND incluye regiones cerebrales con un alto grado de conectividad funcional (corteza posterior del cíngulo, corteza prefrontal medial, corteza parietal inferior, medial y lateral) y está activa en estado de reposo (individuo despierto y alerta, pero sin activamente prestar atención o hacer una acción dirigida a un objetivo), pero se desactiva cuando se inicia la realización de una tarea (Mohan et al., 2016). La RND desempeña un papel importante en la construcción de simulaciones mentales basadas en experiencias pasadas, como las que se utilizan al recordar, pensar en el futuro e imaginar perspectivas y escenarios alternativos al presente. Adicionalmente, la RND

parece contribuir a la actividad mental autorreferencial, es decir, al pensamiento y juicios autorreflexivos que dependen del contenido social y emocional (Buckner et al., 2008). Es por esto que la disminución de la potencia oscilatoria dentro de la RND probablemente esté asociada a los estados alterados de conciencia observados durante los efectos agudos de la psilocibina. Además, los resultados del estudio de Muthukumaraswamy son consistentes con la correlación disminuida en la señal de la RND observada por Tagliazucchi et al. (2014) y con la idea de que durante los efectos agudos ocurre una desintegración dentro de la RND (Tagliazucchi et al., 2014; Lebedev et al., 2015; Carhart-Harris et al., 2016b).

Estudios sobre efectos agudos en modelos animales

En el año 2021, el grupo de Joanes Grandjean en la Universidad de Zurich publicó los resultados de un estudio en el cual registraron y analizaron la función cerebral en estado de reposo mediante señal BOLD (IRMf en estado de reposo) de ratones (n= 50) tratados con psilocibina (1 mg/kg o 2 mg/kg) o vehículo, ambos administrados por vía intravenosa. Mediante un análisis convencional de los datos observaron que tras la infusión de psilocibina había una disminución significativa de conectividad funcional estriatal, pronunciada particularmente en el estriado ventral, pero este análisis no reveló ninguna alteración dentro de los elementos de la RND de los roedores. Sin embargo, también implementaron un novedoso enfoque iterativo donde utilizaron los mapas de expresión genética del receptor 5-HT_{2A} o del receptor D₂, los mapas de campos de proyección axonal de las neuronas 5-HT del núcleo dorsal del rafe (NDR) y de las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral (ATV) como referencias a los cambios en la red en estado de reposo (RSN, *resting state network*), lo cual permitió revelar detalles no detectables en el análisis convencional de IRMf en estado de reposo y demostró que la psilocibina actúa sobre la conectividad funcional dentro de la RND de los roedores, aunque en menor medida en comparación con los efectos que tiene sobre la conectividad funcional en el estriado ventral. En particular, encontraron que la psilocibina, de forma diferencial, aumentó la conectividad funcional (CF) en la corteza, incluyendo áreas involucradas en la RND, en el tálamo y en el cerebro medio. Esto último es atribuible a sistemas serotoninérgicos, frente a una disminución de la CF en el cuerpo estriado, que es un área de proyección dopaminérgica rica en receptores D₂ (Grandjean et al., 2021). Este artículo se alinea notablemente con los resultados ya mostrados en humanos respecto a que la psilocibina afecta a la RND y al tálamo y, adicionalmente, muestra nuevos datos que apoyan la propuesta presentada 22 años antes por Vollenweider et al. (1999) sobre la psilocibina que altera indirectamente el sistema dopaminérgico en el cuerpo estriado.

Estudios sobre efectos post-tratamiento o a largo plazo en seres humanos

Imágenes por Resonancia Magnética funcional (IRMf)

En el año 2017 el grupo de Carhart-Harris publicó los resultados de un estudio que analizó imágenes por resonancia magnética funcional, antes y después de un tratamiento con psilocibina de 16 de 19 participantes (4 mujeres) en un ensayo abierto de tratamiento para la depresión resistente a tratamiento (Carhart-Harris, 2017). En este estudio evaluaron la conectividad funcional en estado de reposo (CF en reposo) a partir de señal BOLD y ASL, así como el FSC. El análisis de cerebro completo reveló que después de un día post-tratamiento (cuando ya no hay ningún efecto psicoactivo agudo) hay una disminución de FSC en la corteza temporal, incluida la amígdala, y que esta disminución en la amígdala está correlacionada con la reducción de síntomas depresivos. Por otro lado, se observó un aumento de la CF en reposo en la RND, así como un aumento CF en reposo entre la corteza prefrontal ventromedial y la corteza parietal lateral inferior bilateral, el cual fue predictivo de la respuesta al tratamiento a las cinco semanas, al igual que lo fue la disminución de la conectividad en la corteza parahipocampal-prefrontal (Carhart-Harris et al., 2017). La correlación entre la disminución del FSC en la amígdala y una reducción de los síntomas depresivos es un fenómeno que se alinea con más de 10 años de evidencia que sugieren que hiperreactividad en la amígdala como signo asociado a personas con trastorno depresivo mayor (Grogans et al., 2022).

En el año 2020, el grupo de Frederick S. Barrett de la Universidad Johns Hopkins publicó los resultados de un ensayo abierto donde administraron 25 mg/70 kg de psilocibina por vía oral a 12 voluntarios sanos (7 mujeres, 5 hombres) que completaron una batería de medidas de estado y rasgos afectivos un día antes, una semana después y un mes después de la administración de psilocibina, y además completaron inventarios de personalidad un día antes y un mes después con el objetivo de evaluar el efecto en la personalidad y los rasgos afectivos. En este estudio obtuvieron imágenes por resonancia magnética funcional un día antes, una semana después y un mes después de haber administrado psilocibina a los participantes para evaluar su actividad en reposo (IRMf en estado de reposo) y durante la realización de tres tareas separadas de procesamiento de emociones: Tarea de discriminación de emociones, Tarea de reconocimiento de emociones y Tarea Stroop de conflicto emocional. Para el análisis prestaron particular atención a los efectos de la psilocibina sobre la amígdala y la corteza anterior del cíngulo. Este estudio mostró que los afectos negativos y la respuesta de la amígdala a estímulos afectivos-faciales disminuyeron a una semana post-tratamiento con psilocibina, pero ambos regresaron a los niveles de referencia un mes después. También, a la primera semana post-tratamiento, los afectos positivos y la activación en la corteza prefrontal latero-dorsal y orbitofrontal medial frente a los estímulos emocionalmente conflictivos aumentaron; sin embargo, el afecto positivo permaneció elevado hasta un mes después y el rasgo de ansiedad se redujo. Por último, el número de conexiones funcionales significativas en estado de reposo en todo el cerebro aumentaron desde la línea de base hasta la primera semana y primer mes post-tratamiento (Barrett et al., 2020b). Este artículo evidencia, una vez más, que una sola toma de

psilocibina es capaz de disminuir la reactividad de la amígdala a largo plazo, lo cual, como muestra la evidencia previa, podría ser un mecanismo clave subyacente al potencial de la psilocibina para reducir los síntomas en personas con depresión (Carhart-Harris et al., 2017; Grogans et al., 2022).

En el año 2022, el grupo de Richard E. Daws del Colegio Imperial de Londres publicó un estudio en el cual se re-analizaron los datos de resonancia magnética del ensayo abierto para depresión resistente a tratamiento previamente expuestos por Carhart-Harris et al. (2017, 2018) y además analizó por primera vez los datos de resonancia magnética tomados durante un ensayo doble-ciego, aleatorizado y controlado por placebo que comparó los efectos de la psilocibina contra los del escitalopram para el tratamiento de depresión (Carhart-Harris et al., 2021); estos últimos, de forma remarcable, incluían evaluación utilizando resonancia magnética hasta tres semanas post-tratamiento. En el caso del ensayo abierto en este re-análisis, observaron que post-tratamiento había reducciones significativas en el reclutamiento de la RND ($p= 0.009$), aumento de la integración entre la red neuronal por defecto (RND) y la Red Ejecutiva ($p= 0.01$) y entre la RND y la Red de saliencia (RS, $p= 0.01$). En conjunto, hallaron una disminución clínicamente relevante en la modularidad de la red cerebral post-tratamiento. En el caso del ensayo doble-ciego vs. escitalopram, evaluaron una métrica conocida como “flexibilidad dinámica”, la cual indica la frecuencia con la que las regiones cambian su pertenencia a una red a lo largo del tiempo durante la exploración. Notablemente encontraron que los cambios en la flexibilidad de las redes post-tratamiento con psilocibina se correlacionaron con los cambios en la puntuación del Índice de Depresión de Beck lo cual no ocurrió en el caso del escitalopram. También observaron una disminución en la modularidad cerebral post-tratamiento con psilocibina, que se correlacionó con las mejoras de los síntomas depresivos y en cambio, en el caso del escitalopram, no se observaron cambios en la modularidad cerebral. Sin embargo, en este segundo estudio no se replicaron los cambios observados en el reclutamiento de redes observadas a un día post-tratamiento en el ensayo abierto (Daws et al., 2022). El aumento de la dominancia de la red neuronal por defecto (RND) sobre la actividad de la red neuronal orientada a tareas se ha asociado con mayores niveles de rumiación depresiva (repetición de pensamientos e ideas en personas deprimidas) lo cual implicaría que una disminución en el reclutamiento de la RND posterior al consumo de psilocibina podría ser un mecanismo clave subyacente a las mejoras terapéuticas al tratar la depresión (Mohan et al., 2016; Daws et al., 2022).

Por último, también en el año 2022, el grupo de Drummond E-Wen McCulloch del Rigshospitalet y la Universidad de Copenhague publicó los resultados de un ensayo abierto en el cual administraron 0.2 mg/kg o 0.3 mg/kg de psilocibina por vía oral a 10 voluntarios sanos (4 mujeres, 6 hombres) sin experiencia con psicodélicos, en un entorno controlado. Los participantes fueron registrados mediante IRMf en estado de reposo al inicio (línea base), a la semana y a los tres meses post-tratamiento con psilocibina. También fueron registrados mediante tomografía por emisión de positrones (TEP) con [11C]imbi-36 al inicio y a la primera semana post-tratamiento. En el caso de los datos por IRMf en estado de reposo, se observó que, después de la primera semana, la conectividad en reposo de la red de control ejecutivo (ECN por sus siglas en inglés *Executive*

control network) disminuyó significativamente, pero no se observaron otros cambios significativos en la conectividad funcional (CF) en reposo ni a la primera semana ni a los tres meses. Tampoco se vieron cambios en la conectividad en reposo de región a región. Notablemente, la disminución de la CF en reposo en la ECN a la primera semana sirvió de predictor para los resultados autodeclarados en la batería *Mindfulness Attention Awareness Scale* (MAAS), utilizada para medir cambios en la atención plena) de forma que, cuanto mayor la disminución en la conectividad del ECN a la semana, mayor el aumento de la puntuación del MAAS a los tres meses. Estos resultados implican que la modulación de la ECN puede estar mediando los aumentos duraderos inducidos por la psilocibina. Por su parte, el estudio por TEP permitió determinar que el cambio en la unión al receptor 5-HT_{2A} observado en la neocorteza, a pesar de no correlacionar con el cambio en la conectividad de ECN a la semana, parece estar asociado con el cambio en la atención plena (*mindfulness*) medida en el MAAS y los efectos psicológicos positivos persistentes a los tres meses (McCulloch et al., 2022). Hay evidencia de que la actividad de la red de control ejecutivo izquierda está aumentada en la trastorno por consumo de sustancias y contribuye al comportamiento de búsqueda de la sustancias (Krmpotich, 2013; Weiland et al., 2014); es por eso que, a pesar de que el estudio de McCulloch et al. se realizó en sujetos sanos, sus resultados sugieren que si la psilocibina es capaz de disminuir la conectividad en la ECN a largo plazo, este podría ser un mecanismo subyacente en las mejoras observadas al utilizar psilocibina para tratar distintos trastornos por consumo de sustancias.

Polisomnografía (PSG)

En 2020, el grupo de Daniela Dudysová en la Universidad Carolina en Chequia, publicó los resultados del único estudio que ha evaluado el efecto de la psilocibina sobre el sueño. En este estudio, un total de 20 voluntarios sanos (10 mujeres, 10 hombres) participaron en dos sesiones experimentales, una con un placebo inactivo y una con psilocibina (aproximadamente 0.26 mg/kg) en un diseño cruzado, aleatorizado, doble ciego, y controlado por placebo. La psilocibina se administró en cápsulas de 1 y 5 mg en la mañana de las noches experimentales (alrededor de las 9 am) y se dejaron al menos 28 días entre cada sesión experimental. El registro polisomnográfico se realizó, ambas veces, durante toda la primera noche posterior a la administración de psilocibina o placebo. Los resultados mostraron que la psilocibina aumentó la latencia del sueño movimientos oculares rápidos (MOR) ($p= 0.048$) y generó una tendencia a la disminución de la duración general del sueño MOR. Además, suprimió la actividad cerebral asociada al sueño de ondas lentas o sueño profundo en el primer ciclo de sueño, y disminuyó localmente la potencia delta relativa en el promedio de las derivaciones occipitales (Dudysová et al., 2020). La depresión está asociada a una gran cantidad de alteraciones en el sueño visibles mediante de polisomnografía; sin embargo, los cambios más fiables durante el sueño asociados a la depresión incluyen una disminución en la latencia del sueño MOR y un aumento del tiempo total de sueño MOR (Palagini et al., 2013). Es por esto que los resultados del grupo de Dudysová et al., podrían ser un mecanismo funcional directamente relacionado con la disminución en los síntomas depresivos observada tras el tratamiento con psilocibina. No obstante, dado que el estudio de Dudysová et al. (2020) se realizó en

voluntarios sanos, lo natural para corroborar la hipótesis sería repetir el estudio con una población afectada por trastorno depresivo mayor.

Estudios a nivel celular y molecular

En 2013, el equipo de Briony J. Catlow del Instituto Lieber para el Desarrollo Cerebral (LIBD) publicó los resultados de un estudio en el cual investigaron el rol que juega la psilocibina a través del receptor 5-HT_{2A} en la neurogénesis hipocampal durante una tarea de “*trace fear conditioning*” de condicionamiento al miedo dependiente del hipocampo. Este estudio se realizó en ratones que durante el día recibieron una inyección intraperitoneal de una dosis única de psilocibina (0.1, 0.5, 1.0 y 1.5 mg/kg), agonista 25I-NBMeO (0.1, 0.3, 1.0 mg/kg), ketanserina (1.0 mg/kg) o vehículo salino y después eran habituados durante 30 min a una cámara de entrenamiento (excepto los inyectados con 25I-NBMeO), con 6-7 ratones por condición experimental. Las inyecciones de psilocibina, del agonista 25I-NBMeO, de la ketanserina o del vehículo salino eran seguidas por una inyección intraperitoneal de 75 mg/kg de BrdU (utilizado como marcador inmunohistoquímico de nacimiento neuronal), el cual se administró diario durante los cuatro días siguientes a partir de la administración de la sustancia. En el día dos a las 24 horas de la inyección, los ratones eran regresados a la cámara de entrenamiento para ser sometidos a un protocolo de entrenamiento para formar las asociaciones estímulo condicionado-estímulo incondicionado, mientras que en el día tres se evaluó la retención y extinción de la respuesta de miedo condicionada. Finalmente, los ratones fueron eutanizados dos semanas después de la administración de la droga. Este estudio mostró que la adquisición de la respuesta condicionada es alterada por la administración aguda de psilocibina o ketanserina, de forma que el ratón establece el condicionamiento contextual al miedo sin importar la exposición a la droga. Sobre la extinción de la respuesta condicionada, este experimento mostró que dosis bajas de psilocibina facilitan la extinción de la respuesta al miedo condicionada clásica y dependiente del hipocampo. Sin embargo, esta reversión rápida del condicionamiento al miedo con tratamiento de dosis bajas de psilocibina no estuvo presente ni con dosis altas ni con ketanserina. Más notablemente, mientras que la dosis baja de psilocibina está asociada con una tendencia al aumento o con ningún cambio en la neurogénesis hipocampal, comparada con el tratamiento con vehículo salino, las dosis altas de psilocibina (o del agonista ketanserina) deprimen significativamente la neurogénesis y además no tienen impacto en la extinción de la respuesta de miedo condicionada (Catlow et al., 2013). Si bien la relación entre la neurogénesis y la psilocibina es un tema que merecería ser estudiado más a fondo, este estudio sencillo y directo en sus métodos permite establecer que la psilocibina no ejerce sus efectos mediante la neurogénesis hipocampal y que las dosis “altas”, normalmente usadas como terapéuticas, deprimen la neurogénesis hipocampal. Adicionalmente, este artículo pone sobre la mesa que la idea de que, para extinguir una memoria de miedo (lo que sería que particularmente relevante para algunas condiciones, como el trastorno de estrés posttraumático), la mejor dosis puede ser la microdosis y no la dosis alucinógena, lo cual amerita que se planteen estudios clínicos que evalúen esta posibilidad.

En 2020, el equipo de Oskar H. Jepsen de la Universidad de Aarhus publicó los resultados de un estudio en el cual se investigó la expresión génica en el cerebro de la rata en respuesta a la administración aguda de diferentes dosis de psilocibina, centrándose particularmente en la corteza prefrontal (CPF) y el hipocampo por estar implicados en la fisiología de síntomas depresivos y tener una densa expresión de receptores 5-HT_{2A}. Para este estudio se utilizaron 80 ratas macho Sprague Dawley divididas en ocho grupos experimentales (n= 10 por cada grupo), incluyendo un grupo de control con vehículo junto con siete dosis diferentes de psilocibina (0.5, 1.0, 2.0, 4.0, 8.0, 14.0 y 20.0 mg/kg). En total, se evaluaron 46 genes objetivo y ocho genes de referencia mediante la reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa en tiempo real y adicionalmente se evaluaron, mediante western blotting, los niveles de proteína correspondientes de los tres genes más comúnmente regulados. Como resultado de estos análisis, se reportó que tras la psilocibina aumentó la expresión de Cebpb, c-Fos, Dups1, Fosb, Junb, Iκβ-α, Nr4a1, P11, Psd95 y Sgk1, y disminuyó la expresión de Clk1 en la corteza prefrontal. En el hipocampo, la psilocibina aumentó fuertemente la expresión de Arrdc2, Dusp1, Iκβ-α y Sgk1 de forma dependiente de la dosis, y disminuyó la expresión de Arc, Clk1, Egr2 y Ptgs2. Sin embargo, los niveles de los transcritos Cebpb, c-Fos, Fosb, Iκβ-α, Junb, Nr4a1, P11 y Psd95 no se modificaron en el hipocampo en respuesta a la psilocibina, en contraste con la corteza prefrontal. Estos hallazgos sugieren que la psilocibina induce la expresión de varios genes relacionados con la plasticidad sináptica en el cerebro de la rata, e indican que la actividad neuronal inducida por la psilocibina puede ser más pronunciada en la corteza prefrontal en comparación con el hipocampo (Jepsen et al., 2020). Los hallazgos de este artículo muestran una conexión génica intermediaria entre la administración de psilocibina y la plasticidad en la CPF y el hipocampo, sin embargo, sería interesante en un futuro investigar también el perfil génico que provoca la psilocibina en áreas como la amígdala o la ínsula, las cuales también están muy asociadas con los mecanismos que subyacen a los efectos terapéuticos de la psilocibina.

En 2021, el equipo de Nakul Ravi Raval del Hospital Universitario de Copenhague publicó los resultados de un estudio en el cual se investigó si una sola dosis psicodélica de psilocibina cambia la proteína vesicular sináptica 2A (SV2A) y la densidad de 5-HT_{2A}R en el cerebro del cerdo. Se administró por vía intravenosa 0.08 mg/kg de psilocibina o solución salina a veinticuatro cerdos despiertos. Doce cerdos (n = 6/intervención) fueron eutanasiados un día después de la inyección, mientras que los doce cerdos restantes fueron eutanasiados siete días después de la inyección (n = 6/intervención). Como metodología de análisis, se realizó una autorradiografía en secciones del hipocampo y la corteza prefrontal (CPF) con [3H]UCB-J (SV2A), [3H]MDL100907 (antagonista de 5-HT_{2A}R) y [3H]Cimbi-36 (agonista de 5-HT_{2A}R). En el caso de un día después de la inyección de psilocibina, se observó 4.42% más de densidad de SV2A en el hipocampo y una disminución de la densidad de 5-HT_{2A}R en el hipocampo y en la corteza prefrontal (-15.21% a -50.19%). Estas diferencias fueron estadísticamente significativas en el hipocampo para todos los radioligandos y en la corteza prefrontal sólo para el [3H]Cimbi-36. En el caso de siete días post-intervención, la densidad de SV2A seguía siendo significativamente mayor en el hipocampo (+9.24%) y en la corteza prefrontal (+6%). Estos datos sugieren que la psilocibina causa un aumento persistente de la

sinaptogénesis y una disminución aguda de la densidad de los 5-HT_{2A}R (Raval et al., 2021). Los resultados de este estudio son consistentes con la idea de que los efectos de la psilocibina están mediados principalmente por los 5-HT_{2A}R, sin embargo, un paso siguiente podría ser estudiar este efecto de taquifilaxia y disminución de SV2A en una población de humanos mediante tomografía por emisión de positrones (TEP) (Herth & Knudsen, 2018; Finnema et al., 2020) y hacer pruebas estadísticas para observar cómo se relaciona este cambio en la densidad de los receptores y de SV2A con las mejoras en la sintomatología de distintas patologías.

En 2021, el equipo de Ling-Xiao Shao de la Universidad de Yale publicó un artículo en el cual demostró directamente, y a resolución celular, que la psilocibina induce plasticidad estructural en el cerebro mamífero y mostró que la administración de psilocibina produce modificaciones duraderas en la arquitectura neuronal de los ratones. En esta serie de experimentos primero utilizaron cinco dosis i.p. de psilocibina (0.25, 0.5, 1 y 2 mg/kg) para medir la respuesta de contracción de la cabeza (HTR, *Head-twitch response*). Encontraron que 1 mg/kg es el punto de inflexión en la curva dosis respuesta, pues justo a esta dosis se genera un fuerte aumento en la respuesta de contracción de la cabeza. A partir de esto eligieron 1 mg/kg para evaluar los efectos estructurales de la plasticidad. Después evaluaron si la dosis de 1 mg/kg podía mitigar fenotipos relacionados con el estrés utilizando el paradigma experimental de indefensión aprendida y, aunque sus resultados no fueron determinantes, si mostraron que la psilocibina podría ayudar a aminorar el comportamiento inducido por estrés en el ratón. Luego utilizaron microscopía de dos fotones crónicamente para rastrear las espinas dendríticas apicales en la región cingulada/premotora (Cg1/M2) de la corteza frontal medial de ratones Thy1^{GFP} (línea M), en la que un subconjunto disperso de neuronas piramidales infragranulares (capas 5 y 6) expresan proteína verde fluorescente (GFP, *green fluorescent protein*). Para lograr esto, tomaron imágenes antes y después de administrar psilocibina (1 mg/kg, intraperitoneal) o solución salina a intervalos de dos días y un mes más posterior para un total de siete sesiones de imágenes. Sumado a esto, también exploraron la reducción del número de receptores 5-HT_{2A} disponibles en el cerebro pre-tratando a los animales con ketanserina (1 mg/kg, intraperitoneal), que es antagonista de los receptores 5-HT_{2A}, 10 minutos antes de la administración de psilocibina (1 mg/kg, intraperitoneal) o solución salina. Después repitieron los experimentos de imágenes de dos fotones en ratones pretratados con ketanserina. Esto es particularmente interesante porque, desde el punto de vista conductual, el tratamiento previo con ketanserina abolió por completo las respuestas de contracción de la cabeza inducidas por la psilocibina (Shao et al., 2021).

Con base en este interesante procedimiento experimental, los resultados reportaron que una sola dosis de psilocibina induce un aumento significativo de la densidad de las espinas (+7% ±2% el día 1 y +12% ± 3% el día 7; p = 0.011), un aumento de la anchura de las cabezas de las espinas (+11% ± 2% el día 1 y +5% ± 1% el día 7; p = 0.013) y mayores longitudes de protrusión de las espinas. En las hembras, la tasa de formación de espinas aumentó un 8% ±2% después de la psilocibina, mientras que, en los machos, la tasa de formación de espinas fue un 4% ± 2% mayor después de la psilocibina. Además, rastrear las nuevas espinas formadas después de la psilocibina en el día 1 y

encontraron que aproximadamente la mitad de ellas permanecieron estables en el día 7 ($49\% \pm 10\%$ para las hembras y $52\% \pm 12\%$ para los machos). Después a partir, de imágenes tomadas adicionalmente a los 34 días post-administración, encontraron que una fracción importante de las nuevas espinas evocadas por la psilocibina seguían siendo persistentes ($34\% \pm 10\%$ para las hembras y $37\% \pm 12\%$ para las hembras), todo con lo cual demostraron que una sola dosis de psilocibina induce una rápida y duradera remodelación dendrítica en las neuronas piramidales de la capa 5 de la corteza frontal murina. En el caso de la reducción del número de receptores 5-HT_{2A} disponibles en el cerebro pre-tratando a los animales con ketanserina, el estudio de las imágenes mostró que, aunque el efecto de mejora de la psilocibina sobre la densidad las espinas ya no era estadísticamente significativo ($+5\% \pm 2\%$ el día 1 y $+8\% \pm 2\%$ el día 7; $p = 0.09$), todavía se detectaron aumentos en la anchura de la cabeza de la columna ($+12\% \pm 1\%$ el día 1 y $+12\% \pm 1\%$ el día 7; $p = 0.01$), la longitud de la cabeza de la espina y la tasa de formación de espinas. Estos resultados muestran que si bien una reducción moderada de la función del receptor 5-HT_{2A} elimina las respuestas de contracción de la cabeza, no es suficiente para abolir la remodelación estructural inducida por la psilocibina en los ratones y dado que, como argumentan los propios autores, esta dosis de ketanserina sólo bloquea $\sim 30\%$ de los receptores 5-HT_{2A} en roedores (Smith et al., 1995), los receptores no afectados podrían ser suficientes para impulsar la remodelación dendrítica (Shao et al., 2021).

Adicionalmente a lo ya mencionado, el equipo de Shao et al. decidió realizar grabaciones de células enteras en rebanadas de cerebro para medir las corrientes postsinápticas excitatorias en miniatura (mEPSCs, *miniature excitatory postsynaptic currents*) de las neuronas piramidales putativas de la capa 5 en Cg1/M2. Los resultados mostraron que 24 horas después del tratamiento, era posible detectar un aumento en la frecuencia de las mEPSC provenientes ratones tratados con psilocibina en comparación con los controles salinos ($p = 0.0002$). Además de esto encontraron también un efecto moderado de la psilocibina sobre la amplitud de las mEPSC. Estos resultados demuestran que la remodelación estructural inducida por la psilocibina va acompañada de una mayor neurotransmisión excitatoria pues la frecuencia y la amplitud de las mEPSC reflejan el número y la fuerza de las sinapsis (Shao et al., 2021).

Por último, el equipo de Shao intentó replicar sus resultados usando una cohorte distinta de animales y un enfoque experimental distinto, para lo cual administraron psilocibina (1 mg/kg, i.p.) a 12 ratones y los sacrificaron 24 horas después para obtener imágenes de secciones coronales del cerebro mediante microscopía confocal. Esta vez, los autores ampliaron los análisis a seis áreas del cerebro, incluyendo dos zonas que abarcan las dendritas apicales y basales y tres regiones de la corteza frontal: Cg1/M2, pre-límbica/infralímbica (PrL/IL) y corteza motora primaria (M1). Los resultados reafirmaron la capacidad de la psilocibina para promover el crecimiento de nuevas espinas dendríticas en Cg1/M2 particularmente en ratones hembra, en quienes los efectos de la psilocibina sobre la densidad de espinas fueron más pronunciados que en machos. Con este método no detectaron diferencias en la longitud de la protuberancia de la espina y en la anchura de la cabeza

de la espina, lo que puede deberse a que el enfoque tiene menos poder que el diseño entre sujetos utilizado en el experimento de imágenes crónicas. También detectaron diferencias morfológicas selectas en PrL/IL y M1, incluyendo aumentos en la longitud de la protuberancia de la espina en PrL/IL ($p = 0.026$), densidad de la espina en M1 en las hembras ($p = 0.021$), y la anchura de la cabeza de las espinas en M1 en las hembras ($p = 0.008$), lo que sugiere que el impacto promotor de plasticidad no es exclusivo de Cg1/M2 (Shao et al., 2021).

El experimento llevado a cabo por Shao et al., indica fuertemente que el proceso de remodelación estructural y de plasticidad sináptica inducida por la psilocibina puede ser un mecanismo clave para lograr efectos antidepresivos rápidos. Sin embargo, los resultados de este experimento no son determinantes sobre si los receptores 5-HT_{2A} son el único mediador de este efecto de plasticidad dendrítica, pues para producir pruebas más decisivas de esta hipótesis será necesario que en el futuro se realicen estudios con ratones *knockout* de los distintos subtipos de receptores 5-HT. Lo que sí dejan claro los resultados es que, incluso tras un bloqueo parcial de los 5-HT_{2A}R, hay cierto grado de remodelación estructural, lo que permite plantear la idea de que podría ser posible, al usar la psilocibina terapéutica en humanos, mantener los efectos de plasticidad sináptica, pero bloquear las alucinaciones al bloquear parcialmente los receptores 5-HT_{2A} con ketanserina. Sin embargo, probar esa hipótesis requerirá de ensayos clínicos y depende en buena medida de cuáles son los receptores que median el efecto. Por otra parte, un experimento análogo al realizado por Shao et al. podría hacerse con microdosis (tomadas regularmente) pues quizá éstas también tengan efectos aún desconocidos sobre la plasticidad sináptica.

En 2021, el equipo de Natalie Hesselgrave en la Universidad de Maryland publicó los resultados de un experimento en el cual exploró los efectos antidepresivos de psilocibina en ratones C57BL/6J *naive* y pretratados con ketanserina, así como las propiedades electrofisiológicas durante estas administraciones. En este experimento expusieron ratones a un paradigma de estrés multimodal crónico (CMMS) y evaluaron el estado hedónico con dos tareas de elección apetitiva bien caracterizadas que implican diferentes sentidos: una prueba de preferencia por la sacarosa en dos botellas (SPT, *sucrose preference test*), que comparaba el consumo de una solución de sacarosa al 1% y de agua, y una prueba de olfateo de orina femenina (FUST, *female urine sniffing test*), que comparaba las interacciones con hisopos sumergidos en orina de ratones machos y de ratones hembra en estro. Mientras que los ratones en la línea base mostraron una fuerte y clara preferencia por la solución de sacarosa y por la orina de las hembras, después de 10 a 14 días consecutivos de CMMS disminuyeron significativamente las preferencias por la sacarosa y la orina de las hembras. En este punto, los ratones fueron administrados con una única inyección i.p. de psilocibina (1 mg/kg). En respuesta, los ratones mostraron un significativo restablecimiento de su preferencia por la solución de sacarosa y la orina femenina entre 24 y 48 horas después de la inyección de psilocibina, mientras que los ratones a los que se les administró una inyección de vehículo salino conservaron una baja preferencia por la sacarosa y la orina femenina. Después de esto repitieron el mismo paradigma, pero esta vez pre-tratando a los ratones con una inyección de ketanserina (2

mg/kg, i.p.), seguida 1 hora después por psilocibina (1 mg/kg, i.p.) o vehículo (solución salina al 0.9%). En respuesta al tratamiento con ketanserina se abolió la respuesta de contracción de la cabeza en los ratones; sin embargo, la psilocibina aumentó significativamente las preferencias por la sacarosa y la orina de las hembras después del CMMS en los ratones tratados con ketanserina, mientras que el tratamiento con ketanserina por sí solo no tuvo un efecto significativo en ninguno de los comportamientos (Hesselgrave et al.,2021).

Adicionalmente a esto, el equipo de Hesselgrave decidió registrar los potenciales locales de campo (LFPs) en el área CA1 del hipocampo en ratones anestesiados *in vivo* y observaron que una alta concentración de psilocibina (10 mg/kg, i.p.) disminuye (en 15 min.) la potencia de las oscilaciones en la banda de frecuencia delta (0 a 4 Hz) durante más de 60 minutos. Con base en esta disminución en la actividad delta de la LFP evaluaron su protocolo de pre-inyección de ketanserina registrando LFPs posterior a una dosis i.p. de psilocibina, mientras la psilocibina estaba activa. En respuesta, observaron que el pre-tratamiento con ketanserina atenuó en gran medida la disminución de la potencia delta del LFP en respuesta a esta alta concentración de psilocibina (10 mg/kg). Esto por sí mismo puede ser un dato interesante, sin embargo, el problema es que los autores usaron este hecho para argumentar que la disminución en la potencia delta del LFP en ratones pre-tratados con ketanserina y durante los efectos de la psilocibina es un signo para argumentar que las acciones anti-anhedónicas de la psilocibina en ratones con estrés crónico no requieren la activación del 5-HT_{2A}R. Esta suposición no es del todo cierta debido a que, en primer lugar, como está bien probado, la ketanserina es sólo un bloqueador parcial de los receptores 5-HT_{2A/2C}, bloqueando con una dosis de 1mg/kg alrededor de solo el ~30% de los receptores 5-HT_{2A} (Smith et al., 1995; Halberstadt & Nichols,2020) lo cual, como ya se ha argumentado antes, no permite descartar la participación de los receptores 5-HT_{2A} en los efectos anti-anhedónicos ni celulares producidos por la psilocibina en roedores (Shao et al., 2021).

Por último, el equipo de Hesselgrave decidió tomar rodajas de cerebro del hipocampo de los ratones para realizar registros extracelulares y medir los ratios AMPA/NMDA en las sinapsis excitatorias sensibles al estrés formadas por entradas temporoamónicas a las dendritas distales de las células piramidales de CA1. Haciendo esto, encontraron que los ratios AMPA/NMDA en los cortes tomados de los ratones susceptibles a la CMMS inyectados con psilocibina fueron significativamente mayores que los de los cortes tomados de los ratones del mismo tipo inyectados con vehículo o ketanserina sola, lo cual muestra que una sola administración de psilocibina en roedores promueve una potenciación de la fuerza sináptica excitatoria, persistente en una región cerebral relevante para la depresión (Hesselgrave et al.,2021). Este último sub-experimento se alinea con los resultados de Shao et al. (2021) y recalca el importante papel que pueden tener las corrientes sinápticas excitatorias en los mecanismos que subyacen los efectos a largo plazo de la psilocibina.

También en 2021, un equipo internacional coordinado por Marcus W. Meinhardt de la Universidad de Heidelberg, publicó los resultados de un estudio en el cual investigaron los mecanismos

moleculares intervenidos por la psilocibina que son comunes a los mecanismos subyacentes al alcoholismo en un modelo murino. En este experimento convirtieron a ratas Wistar *naive* en ratas dependientes de alcohol mediante un protocolo de exposición intermitente crónica (CIE) al vapor de alcohol, durante un periodo de siete semanas. Luego, tras un período de abstinencia prolongado de tres semanas, utilizaron dieciséis ratas expuestas al alcohol y 16 expuestas al aire para evaluar la flexibilidad cognitiva, mediante la prueba de desplazamiento de conjuntos atencionales (ASST) y el ansia de consumo. Tras estas evaluaciones encontraron que la exposición a la CIE provocó una reducción de la flexibilidad cognitiva y la incapacidad de alterar las respuestas conductuales ante las demandas cambiantes del entorno (Meinhardt et al., 2021). Además, después de evaluar la administración sistémica de dosis crecientes de alcohol por vía intraperitoneal, encontraron que éstas conducen a aumentos dependientes de la dosis en los niveles de glutamato extracelular (sólo en las ratas dependientes del alcohol), lo cual está asociado a la reducción de la expresión presináptica de mGluR2 en la corteza prefrontal medial. Por lo cual realizaron una serie de sub-experimentos que mediante el uso ratones *knock-out* y *knock-down* del receptor mGlu2 y evaluaciones conductuales, permitieron mostrar que el déficit de mGluR2 es un fenotipo asociado al trastorno por uso de alcohol y que tanto este fenotipo como el trastorno conductual que provoca se pueden revertir completamente con la reexpresión de mGluR2 en la corteza infralímbica de las ratas dependientes del alcohol (Meinhardt et al., 2021).

Posteriormente, los autores investigaron si la psilocibina es capaz de modular los niveles de expresión génica en ratas Wistar ingenuas. Para eso analizaron la expresión génica en el NAc de las ratas cuatro horas después de recibir psilocibina (1 mg/kg, i.p.), ketanserina (0.12 ug, intracerebrales en los ventrículos), o la combinación psilocibina/ketanserina, mediante una matriz de PCR personalizada, que contenía conjuntos de genes específicos de la neurotransmisión de las ratas. El cribado de los genes de la neurotransmisión demostró que el gen más fuertemente regulado en el grupo de la psilocibina era el *Grm2* (gen que codifica para mGlu2) y que además esta regulación parece depender del receptor 5-HT_{2A} (5-HT_{2A}R), ya que la ketanserina bloquea este cambio en la expresión genética en el grupo de psilocibina/ketanserina. A continuación, evaluaron si la psilocibina puede aumentar los niveles de *Grm2* en ratas dependientes del alcohol. Resultado de esto, encontraron que las ratas dependientes del alcohol mostraron una disminución significativa de la expresión del *Grm2* ($p < 0.005$) y el tratamiento intraperitoneal con psilocibina restaura la expresión de *Grm2* ($p < 0.01$) hasta los niveles del control. Por último, los autores evaluaron si el rescate molecular de mGluR2 con psilocibina reduce también la recaída en el alcohol. Para investigar esto, administraron psilocibina (1 y 2.5 mg/kg) o vehículo (0 mg/kg) cuatro horas antes de la sesión de recaída. A partir de esto, observaron un efecto significativo con una reducción similar de la recaída en el alcohol con ambas dosis de psilocibina, en comparación con el vehículo y aún más sorprendentemente, probaron que los efectos sobre la reducción de la recaída mediante el tratamiento con psilocibina (para ambas dosis) son comparables con el previamente evaluado rescate viral de mGluR2.

El enfoque traslacional multinivel utilizado por Meinhardt y su equipo no solo hace de este estudio uno de los más completos del área y un estudio esencial para comprender los mecanismos a través de los cuales la psilocibina ejerce sus efectos sobre el trastorno por consumo de sustancias (TCS), sino que plantea la posibilidad de que su diseño experimental sea replicado de forma análoga pero utilizando modelos murinos de TCS para la nicotina, la cocaína o la heroína, lo cual podría ayudar a generar un conocimiento realmente preciso sobre cómo la psilocibina media sus efectos positivos en el tratamiento del TCS.

A continuación, en la Tabla 6 se resumen las aportaciones de la investigación a nivel celular y molecular sobre los mecanismos neurobiológicos involucrados en la acción de la psilocibina.

Tabla 6. Aportaciones de la investigación a nivel molecular y celular sobre la acción neuronal de la psilocibina.

Cita APA	País	Recursos	Dosis	Momento de evaluación	Áreas evaluadas	Hallazgos principales en respuesta a la psilocibina
Catlow et al., 2013	Estados Unidos	Condicionamiento al miedo. Agonismo y antagonismo farmacológico. Marcador de nacimiento neuronal. Modelo murino. Microscopia. Muestra de n=48 Grupo control con vehículo salino.	Dosis única de psilocibina (0.1, 0.5, 1.0 y 1.5 mg/kg), agonista 25I-NBMeO (0.1, 0.3, 1.0 mg/kg) ketanserina (1.0 mg/kg) o vehículo salino.	Los ratones fueron eutanizado s 2 semanas después de la administración de la droga.	Hipocampo	Dosis bajas de psilocibina facilitan la extinción de la respuesta al miedo y se asocian con una tendencia al aumento o con ningún cambio en la neurogénesis hipocampal. Dosis altas de psilocibina (o del agonista Ketanserina) no tienen impacto en la extinción de la respuesta de miedo condicionada y deprimen significativamente la neurogénesis.
Jefsen et al., 2020	Dinamarca	Real time PCR. Western Blot. Modelo animal en rata. Evaluación in-vivo. Muestra de n=80. Grupo control con vehículo salino.	Siete dosis diferentes de psilocibina (0.5, 1.0, 2.0, 4.0, 8.0, 14.0 y 20.0 mg/kg). Grupo de control con vehículo.	Evaluación en tiempo real durante efectos agudos de la psilocibina	Corteza prefrontal e Hipocampo	La psilocibina induce la expresión de varios genes relacionados con la plasticidad sináptica en el cerebro de la rata, y la actividad neuronal inducida parece ser más pronunciada en la corteza prefrontal en comparación con el hipocampo
Raval et al., 2021	Dinamarca	Autorradiografía. Radioligandos. Evaluación in-vitro post-mortem. Modelo animal en cerdo. Muestra de n=12. Grupo control con vehículo salino.	Dosis de 0.08 mg/kg de psilocibina o solución salina por vía intravenosa.	Un día post-intervención, o siete días post-intervención.	Corteza prefrontal e Hipocampo	Un día después de la inyección de psilocibina, se observó un 4.42% más de densidad de SV2A en el hipocampo y una disminución de la densidad de 5-HT2AR en el hipocampo y en la corteza prefrontal PFC (-15.21% a -50.19%). En siete días post-intervención, la densidad de SV2A seguía siendo significativamente mayor en el hipocampo (+9.24%) y en la corteza prefrontal (+6%).

Resultados cualitativos

<p>Shao et al., 2021</p>	<p>Estados Unidos</p>	<p>Diseño multi-experimento. Evaluación de la respuesta de contracción de la cabeza. Antagonismo farmacológico. Microscopía crónica de dos fotones y microscopía confocal. Modelo murino, ratón Thy1^{GFP}. Evaluación in vivo. Grupo control con vehículo salino. Paradigma experimental de indefensión aprendida. Evaluación in-vivo, y evaluación in-vitro post-mortem. Registro en célula completa en rebanadas de cerebro para mediar mEPSC. Tamaño de muestra variable según el experimento (n=12 para microscopía crónica in-vivo y n=12 para microscopía in-vitro)</p>	<p>Dosis de 1 mg/kg de psilocibina para evaluar efectos estructurales de la plasticidad.</p>	<p>Antes y después de administrar psilocibina (1 mg/kg, intraperitoneal) o solución salina a intervalos de 2 días y de nuevo 1 mes más tarde (total de siete sesiones de imágenes).</p>	<p>Región cingulada/premotora (Cg1/M2) de la corteza frontal medial. Corteza frontal: pre-límbica /infralímbica (PrL/IL), y corteza motora primaria (M1).</p>	<p>Una sola dosis de psilocibina induce un aumento significativo de la densidad de las espinas (+7% ±2% el día 1 y +12% ± 3% el día 7; p = 0,011), un aumento de la anchura de las cabezas de las espinas (+11% ± 2% el día 1 y +5% ± 1% el día 7; p = 0.013), y mayores longitudes de protrusión de las espinas. La psilocibina podría ayudar a aminorar el comportamiento inducido por estrés. Una reducción moderada de la función del receptor 5-HT2A con ketanserina elimina las respuestas de contracción de la cabeza, pero no inhabilita la remodelación estructural inducida por la psilocibina. La psilocibina tiene efectos sobre la frecuencia y amplitud de las corrientes postsinápticas excitatorias en miniatura en Cg1/M2, lo que se asocia a una mayor neurotransmisión excitatoria general. Mediante microscopía confocal también se observó que la psilocibina promueve el crecimiento de nuevas espinas dendríticas en Cg1/M2 particularmente en ratones hembra. Adicionalmente también detectaron diferencias morfológicas en las áreas Prelímbica/Infralímbica (PrL/IL) y M1, indicativo de que el efecto no es exclusivo de Cg1/M2.</p>
<p>Hesselgrave et al., 2021</p>	<p>Estados Unidos</p>	<p>Paradigma de estrés multimodal crónico (CMMS). Modelo murino. Prueba de preferencia por la sacarosa y prueba de olfateo de orina femenina. Grupo control con vehículo salino. Registro de potenciales locales de campo (LFPs). Registros extracelulares y medición de ratios AMPA/NMDA.</p>	<p>Dosis única de 1 mg/kg de psilocibina por inyección intraperitoneal</p>	<p>Evaluación post-intervención (16-24hrs).</p>	<p>CA1 en hipocampo</p>	<p>Una sola dosis de psilocibina tiene un efecto anti-anhedónico medido a través de sus resultados en el paradigma de estrés multimodal crónico + prueba de preferencia por la sacarosa y prueba de olfateo de orina femenina. El pretratamiento con ketanserina no bloquea el efecto anti-anhedónico. La psilocibina aumenta los ratios AMPA/NMDA y promueve una potenciación de la fuerza sináptica excitatoria, persistente en células piramidales de CA1.</p>

Resultados cualitativos

<p>Meinhardt et al., 2021</p>	<p>Alemania</p>	<p>Diseño multi-experimento. Protocolo de exposición intermitente crónica al vapor de alcohol. Prueba de desplazamiento de conjuntos atencionales. Modelo en rata. Biología molecular (CamKII-Cre y virus adeno-asociado) Diseño de ratas Knockout-mGluR2 y Knockdown viral local de mGluR2. Establecimiento y prueba de modelo murino de daño neuronal asociado al fenotipo de trastorno por uso de alcohol. Matriz PCR personalizada y cribado genético. FDG-TEP.</p>	<p>Dosis de psilocibina (1 mg/kg, intraperitoneal), ketanserina (0.12 ug, intracerebrales en los ventrículos), o la combinación psilocibina/ketanserina. Y Dosis de psilocibina (1 y 2.5 mg/kg) o vehículo (0 mg/kg).</p>	<p>Evaluación pre-intervención y post-intervención.</p>	<p>Corteza infralímbica, corteza prefrontal medial y Núcleo Accumbens (NAc).</p>	<p>En ratas dependientes de alcohol que muestran una disminución significativa en la expresión del Grm2 el tratamiento intraperitoneal con psilocibina restaura la expresión de Grm2 hasta los niveles del control. Además, esta regulación parece depender del 5-HT2AR, ya que la ketanserina bloquea este cambio en la expresión genética en el grupo de psilocibina/ketanserina El rescate molecular de mGluR2 con psilocibina (1 y 2.5 mg/kg) reduce también la recaída en el alcohol con efectos comparables al rescate viral de mGluR2 mediante.</p>
-------------------------------	-----------------	---	---	---	--	--

Discusión de la revisión cualitativa

Efectos terapéuticos

En el caso de la depresión, para entender el enorme potencial de la psilocibina para tratar este padecimiento podemos primero mencionar que en la actualidad los antidepresivos de primera línea, como el escitalopram, tienen una eficacia discutible pues entre 60-70% de los pacientes no experimentan una remisión de los síntomas y entre el 30 y el 40% no responden en absoluto al tratamiento (Slifirski et al., 2021). En contraste, hasta ahora los ensayos clínicos con psilocibina para el tratamiento de distintos tipos de depresión han mostrado que con una sola toma terapéutica entre 57-67% de los pacientes experimentan remisión mientras que la respuesta al tratamiento se encuentra entre el 70-80% (Griffiths et al., 2016; Ross et al., 2016; Carhart-Harris et al., 2018; Davis et al., 2021; Carhart-Harris et al., 2021).

En el caso particular de la depresión resistente a tratamiento el primer estudio piloto tuvo resultados extremadamente alentadores con una tasa de respuesta de hasta 67% a la semana post-tratamiento y una tasa de respuesta sostenida del 58% a los tres meses (Carhart-Harris et al., 2016). Sin embargo, datos más recientes, recolectados de una muestra experimental mucho más grande y diversa, si bien muestran resultados positivos, parecen sugerir un efecto más conservador con una tasa de respuesta de tan solo 37% a las 3 semanas y una tasa de respuesta sostenida de 20% a los tres meses, sin embargo no hay que olvidar que en este subtipo de depresión por definición ya han fallado los antidepresivos de primera línea a lo cual hay que sumar que para verificar los resultados aún es necesario la realización de más ensayos y la utilización de muestras más grandes (Goodwin et al., 2022).

En el caso del tratamiento para ansiedad es importante notar que hasta la fecha no se ha realizado ni un solo ensayo clínico puntual para trastorno de ansiedad generalizada (GAD por sus siglas en inglés) o algún otro tipo de ansiedad no mediada por el cáncer, o sin comorbilidad con la depresión; por lo cual sería útil e interesante que se realizaran ensayos clínicos en pacientes cuyo único diagnóstico fuera algún trastorno de ansiedad con el objetivo de evaluar con mayor claridad los efectos exclusivos de la psilocibina sobre la ansiedad.

En el caso de los trastornos por consumo de sustancias, parece que el tipo de efectos benéficos que podemos esperar dependerá específicamente de la sustancia de abuso. Sin embargo, es de esperar que al menos parte de los mecanismos por los cuales actúa la psilocibina podrían ser comunes para el trastorno por consumo de sustancias independientemente de la sustancia específica. No obstante, por ahora, las evidencias de los beneficios de la psilocibina en los trastornos por consumo de sustancias son emocionantes, pero muy limitados. Por lo que no queda más que esperar a la realización y publicación de más ensayos clínicos en población con uso problemático de sustancias.

En el caso de los demás padecimientos que ya han sido estudiados (por ejemplo trastorno obsesivo compulsivo, migraña o desmoralización), es patente la necesidad de que los resultados de estos ensayos clínicos únicos se repitan en muestras más grandes y diversas. Independientemente de los reducidos tamaños de las muestras, una crítica en general para los ensayos clínicos con psilocibina, y con psicodélicos en general es que, sin importar el padecimiento puntual al que van dirigidos, las muestras refieren a poblaciones predominantemente blancas y altamente educadas, lo cual hace urgente que los resultados ya observados sean repetidos en muestras más diversas e inclusivas.

Ahora bien, el consenso general parece ser que las terapias con psilocibina (de ser aprobadas) consistirán en tratamientos de una sola toma. Sin embargo, cuando uno mira las estadísticas de los seguimientos, puede notar que el porcentaje de pacientes que mantienen los beneficios disminuye conforme más tiempo pasa con respecto a la sesión con psilocibina. Es por esto que valdría la pena plantear que en la práctica clínica para tratar padecimientos como la depresión resistente a tratamiento adopte re-administraciones periódicas en periodos de alrededor dos meses después de la toma o cuando el terapeuta lo considere necesario. De esta forma, la psilocibina no se conceptualiza como una especie de panacea de una sola toma, sino como un tratamiento médico que, a diferencia de los medicamentos crónicos que se toman de forma diaria, puede (según el caso) requerir de un refuerzo en el mediano plazo.

Receptores

Hasta el momento, casi todos los estudios sobre psilocibina indican que el principal mediador de los efectos a corto y largo plazo es el receptor 5-HT_{2A}. Sin embargo, esta visión puede estar sesgada por la falta de estudios serios sobre el papel que juegan otros receptores de serotonina. Por esta razón, en los tiempos por venir el principal enfoque de los experimentalistas de la farmacología de la psilocibina debe ser el uso de modelos murinos *knock-out* y *knock-down* que permitan investigar a profundidad cómo influyen otros receptores sobre los efectos de la psilocibina. Otro reto pendiente consiste en esclarecer las vías de señalización responsables de los efectos psicoactivos únicos, prestando particular atención a los receptores 5-HT_{2A} y 5-HT_{1A} por ser *a priori* los que están asociados con claridad a una mayor cantidad de padecimientos.

Estudios de neuroimagen

En el caso de los estudios por neuroimagen, estos han permitido obtener un panorama bastante claro de cómo se alteran las dinámicas funcionales durante los efectos agudos de la psilocibina y de cuáles son las áreas cerebrales más afectadas durante este proceso. Sin embargo, en el caso de los efectos a largo plazo, aún queda un gran camino por recorrer, pues si bien la dinámica funcional ha dado nociones y bases para crear hipótesis, es necesario no sólo aumentar el tamaño de las muestras sino, particularmente, hacer estudios simultáneos a ensayos clínicos terapéuticos para conocer cómo

cambian las dinámicas funcionales en respuesta a la psilocibina de acuerdo con el padecimiento tratado.

Estudios a nivel celular y molecular

Los estudios preclínicos con técnicas celulares y moleculares han aportado hallazgos específicos sobre los mecanismos mediante los que la psilocibina crea cambios a largo plazo en el cerebro. Sin embargo, estos tienen el principal defecto de haberse enfocado principalmente en el estudio de los cambios que ocurren en la corteza prefrontal y en el hipocampo, cuando los estudios por neuroimagen han mostrado que en áreas como la ínsula o la amígdala también suceden cambios que podrían ser reflejo de dinámicas microscópicas a largo plazo. Por esto, en el futuro será importante que este tipo de estudios preclínicos amplíen el repertorio de áreas estudiadas. Adicionalmente, un punto importante es realizar un mayor número de estudios utilizando modelos murinos (o animales en general) representativos de los padecimientos que son objetivo terapéutico de la psilocibina, para esclarecer las diferentes formas en que la psilocibina afecta a largo plazo el fenotipo de cada uno de los distintos padecimientos.

Conclusiones: visión integrativa y perspectivas

Explicación integrativa de los efectos de la psilocibina sobre el cerebro.

Los efectos psicoactivos de la psilocibina (Tabla 7), parecen generar una disrupción en patrones emocionales y de pensamiento que son repetitivos, rígidos y patológicos, como los que se observan en la ansiedad, la depresión, el trastorno obsesivo compulsivo y el trastorno por consumo de sustancias, entre otros. Es en esta disrupción aunada a claros efectos anti-anhedónicos y antidepresivos donde reside la clave de su relevancia terapéutica en la clínica neuropsiquiátrica moderna.

Tabla 7. Mecanismos subyacentes a los efectos de la psilocibina.

Tipo	Subtipo	Mecanismos
Efectos agudos	Alucinaciones	<ul style="list-style-type: none"> -Disminución de flujo sanguíneo cerebral en tálamo y precúneo -Aumento en tasa metabólica relativa de glucosa en tálamo derecho -Hiperconectividad funcional en tálamo y precúneo -Disminución de acoplamiento entre redes visuales y sensoriales -Hiperconectividad en corteza occipital -Aumento en tasa metabólica relativa de glucosa en áreas sensoriomotoras -Modulación vía 5-HT_{2A}R de sistemas glutamatérgicos mGlu₂ y dopaminérgicos -Disminución de la potencia alfa parieto-occipital previo a un estímulo visual
	Efectos cognitivos complejos	<ul style="list-style-type: none"> -Disminución de reactividad en amígdala, estriado ventral e ínsula - “Desintegración” de la red neuronal por defecto (hipoconectividad) -Incremento en tasa metabólica relativa de glucosa y flujo sanguíneo cerebral en áreas prefrontales y frontales de la corteza -Disminución de la potencia oscilatoria dentro de la red neuronal por defecto
	Genético	<ul style="list-style-type: none"> -Expresión de genes relacionados a la plasticidad sináptica
Efectos a largo plazo	Funcional	<ul style="list-style-type: none"> -Cambios en la conectividad funcional en estado de reposo de red neuronal por defecto (“reintegración”) -Disminución de reactividad en la amígdala -Modularidad cerebral alterada -Aumento de la latencia del sueño de movimientos oculares rápidos (MOR) -Disminución de la duración general del sueño MOR
	Celular y molecular	<ul style="list-style-type: none"> -Neurogénesis deprimida en el hipocampo -Aumento de densidad dendrítica en la corteza prefrontal -Aumento de fuerza sináptica excitatoria en corteza prefrontal e hipocampo -Aumento de expresión de Grm2 en corteza prefrontal medial y núcleo accumbens -Hipodensidad 5-HT_{2A}R -Hiperdensidad SV2A

Efectos agudos

Los resultados de muchos de los artículos aquí revisados sugieren que la psilocibina produce sus efectos agudos al modular la actividad de áreas cerebrales y redes neuronales asociadas con la percepción, el procesamiento emocional, las funciones ejecutivas y el procesamiento asociativo (dos Santos, 2016).

La psilocibina induce alteraciones significativas en nodos clave de asociación multimodal particularmente, el tálamo y el precúneo, lo cual se ha observado en ambas estructuras como una disminución significativa de, el flujo sanguíneo cerebral (Carhart-Harris et al., 2012; Lewis et al., 2017), la tasa metabólica absoluta de la glucosa (rMRglu) en el tálamo derecho (Gouzoulis-Mayfrank et al., 1999) y como hiperconectividad funcional en ambas estructuras (Preller et al., 2020; Grandjean et al., 2021). La alteración de estos centros de asociación puede reflejarse en un efecto generalizado para el funcionamiento del cerebro al alterar el flujo de información y se hipotetiza que es un punto clave en la génesis neuronal de los efectos alucinógenos. La hipótesis talámica de las alucinaciones se complementa con una alteración (particularmente una disminución en el flujo sanguíneo cerebral) en áreas visuales y sensoriales (Carhart-Harris et al., 2012), así como disminución del acoplamiento entre redes visuales y sensoriales (Roseman et al., 2014), contrastada con una hiperconectividad en otras áreas sensoriales, particularmente en la corteza occipital (Preller et al., 2020) y un aumento de la tasa metabólica relativa de glucosa en áreas sensoriomotoras (Vollenweider et al., 1997).

La psilocibina disminuye la reactividad en estructuras cerebrales relacionadas con el procesamiento de ansiedad/miedo, como lo es la amígdala (Kraehenmann et al., 2015a; Kraehenmann et al., 2015b; Carhart-Harris et al., 2012b), pero también se han observado efectos sobre el estriado ventral (Grandjean et al., 2021) y la ínsula (Lewis et al., 2017; Preller et al., 2020), todo lo cual parece subyacer los efectos observados sobre los estados emocionales durante los efectos agudos de la psilocibina.

La psilocibina, durante sus efectos agudos, induce un incremento en la perfusión sanguínea y el metabolismo de la glucosa en áreas frontales, prefrontales y mediales que en conjunto producen “sincronización alterada” de la actividad cortical (Petri et al., 2014) y “desintegración” de conectividad de red (Lebedev et al., 2015), particularmente dentro de la red neuronal por defecto, y que aunado a la ya mencionada alteración de los nodos clave de asociación multimodal parecen mediar efectos cognitivos complejos (dos Santos et al., 2016), como lo son “la disolución del ego”, “la cognición sin limitaciones” o la “conciencia expandida” (Carhart-Harris et al., 2012a,b ; Petri et al., 2014, Lebedev et al., 2015), que son fuertemente asociadas con las llamadas “experiencias místicas” que parecen jugar un papel relevante en algunos casos terapéuticos (Johnson et al., 2014).

Sobre la idea de “sincronización alterada” y “desintegración” en la conectividad, o como lo han llamado Carhart-Harris et al. (2016b), "integración y segregación" alteradas, han mencionado que los alucinógenos como la psilocibina actúan sobre la conectividad funcional dentro y entre las redes neuronales en estado de reposo (RNER), desdibujando las demarcaciones entre las distintas RNER mientras comprometen la integridad dentro de estas. Se ha propuesto que esta disminución de la compartimentación subyace a los efectos alucinógenos típicos (Carhart-Harris et al., 2016b; Muller et al., 2018).

Es importante mencionar que, a nivel molecular, los efectos agudos de la psilocibina están predominantemente mediados por los receptores 5-HT_{2A} y su gran presencia en áreas corticales y mediales, así como por la modulación indirecta que el sistema 5-HT_{2A} ejerce sobre sistemas glutamatérgicos mGlu2 y dopaminérgicos (Vollenweider et al., 1999). Sin embargo, en la actualidad aún es necesario esclarecer la posible contribución que otro tipo de receptores serotoninérgicos aportan a los efectos agudos de la psilocibina.

Efectos a largo plazo

La connotación con la que se utiliza el término “largo plazo” dentro de la investigación clínica es de naturaleza subjetiva y casi arbitraria. Sin embargo, expresiones como “seguimiento a largo plazo” o “efectos a largo plazo” no son solo muy subjetivas, sino que dependen en gran medida de la patología, el tratamiento y la población de pacientes objetivo (Abruzzo et al., 2007). Más aún, no es de conocimiento del autor la existencia de algún documento normativo o manual de investigación clínica que proporcione una definición estandarizada de "largo plazo", aplicable al seguimiento en investigación biomédica. De esta forma, en el caso de esta tesis se utilizó la expresión “efectos a largo plazo” en oposición con la expresión “efectos agudos”. Esta segunda expresión se utilizó para hacer referencia a los efectos alucinógenos y psicoactivos dependientes de la dosis que producen la “experiencia psicodélica”¹³, la cual comienza de 20-60 minutos después de la ingestión oral de la psilocibina y dura entre 4-7 horas (Geiger et al., 2018). En contraposición, la expresión “efectos a largo plazo” se utilizó como término aglutinador (*umbrella term*) para hacer referencia a los efectos que se pueden evaluar entre un día después y meses o años después de que terminaron los efectos agudos.

Puesto en manifiesto la naturaleza subjetiva del término “largo plazo”, vale la pena aclarar que aunque para los estudios clínicos con psilocibina la medición a largo plazo más extrema se registró tras un seguimiento de 4.5 años, en la mayoría de los casos los seguimientos no sobrepasan unos cuantos meses (3 a 6 meses), no obstante por lo reciente de gran parte de los estudio clínicos con

¹³ La dosis de psilocibina terapéutica considerada estándar y utilizada en la mayoría de los ensayos clínicos revisados en esta tesis es de 25 mg de psilocibina (MacCallum et al., 2022). Esta dosis por vía oral produce una “experiencia psicodélica” que comienza entre 20-40 minutos tras la ingestión, alcanza el pico de sus efectos subjetivos a los 60-90 minutos y tiene una duración activa de entre 4-6 horas (MacCallum et al., 2022).

psilocibina, aún no podemos descartar que eventualmente se publiquen más resultados de seguimientos así de largos. En particular sería muy interesante conocer los resultados de seguimiento de un año o más de los estudios que pertenecen a las fases clínicas más avanzadas hasta el momento y que tienen muestras más grandes. En contraste en el caso de los experimentos para evaluar efectos sobre el sistema nervioso, la medición más extrema se registró a los 3 meses post-tratamiento. Por esta razón sería importante que estudios posteriores incorporen seguimiento por neuroimagen más largos y equiparables a lo que se observa comúnmente en los ensayos clínicos.

Los efectos a largo plazo de la psilocibina parecen subyacer principalmente en modificaciones a nivel celular inducidas por respuestas genéticas y moleculares desatadas a partir de la entrada de la psilocina al cerebro. La conexión entre los efectos agudos y los crónicos parece hallarse, entre otras cosas, en la inducción de la expresión de varios genes relacionados con plasticidad sináptica durante los efectos agudos y que se reflejan en la plasticidad observada a largo plazo (Jefsen et al., 2020). Estas modificaciones a largo plazo también se reflejan en las dinámicas funcionales del cerebro, pero hasta la fecha hay poca información sobre este punto.

Tal y como se puede constatar en la Tabla 3, tan sólo 4 estudios de neuroimagen han explorado los efectos que la psilocibina produce a largo plazo sobre la conectividad funcional cerebral (Carhart-Harris et al., 2017; Barrett et al., 2020; Daws et al., 2022; McCulloch et al., 2022,) y dado que dos de estos estudios se hicieron sobre población diagnosticada con depresión, no es posible determinar si los cambios observados son generalizables para otros estados patológicos o población sana. A pesar de esto, queda claro que la psilocibina ejerce sus efectos a largo plazo actuando principalmente sobre la conectividad funcional en estado de reposo en la red de control ejecutivo y la red neuronal por defecto, así como aparentemente alterando la modularidad cerebral (Carhart-Harris et al., 2017; Daws et al., 2022; McCulloch et al., 2022). Adicionalmente, los estudios sugieren que la psilocibina en general produce una marcada disminución en la reactividad de la amígdala frente a estímulos emocionales (Barrett et al., 2020).

La psilocibina en dosis bajas parece no tener inferencia sobre la neurogénesis hipocampal. Sin embargo, en dosis terapéuticas, deprime significativamente la neurogénesis en esta zona (Catlow et al., 2013). En contraposición, induce la expresión de varios genes relacionados con la plasticidad sináptica tanto en el hipocampo, como en la corteza prefrontal (CPF) (Jefsen et al., 2020), lo cual a largo plazo se refleja en un aumento significativo de la densidad, anchura y longitud de protrusión de las espinas dendríticas que ha sido medido en la COF hasta un mes después de una sola dosis (Shao et al., 2021). Lamentablemente, no se ha investigado en el hipocampo, pero que se puede predecir con base en la evidencia que también debe ocurrir, pues una sola dosis de psilocibina aumenta la densidad de proteína de vesícula sináptica (SV2A) y disminuye la densidad de receptores 5-HT_{2A}, tanto en el hipocampo como en la CPF (Raval et al., 2021). Además, de forma consistente con estas observaciones, la psilocibina potencia la fuerza sináptica excitatoria persistente en células piramidales de la región CA1 del hipocampo (Hesselgrave et al., 2021) y aumenta la

neurotransmisión excitatoria en la CPF (Shao et al., 2021). El aumento en la neurotransmisión excitatoria es consistente con las observaciones de que la psilocibina, en un proceso mediado por el receptor 5-HT_{2A}, aumenta la expresión de Grm2 y por tanto el número de receptores mGlu2 pues, aunque este fenómeno sólo se ha estudiado en la corteza prefrontal medial y el núcleo accumbens, quizá también ocurre en otras áreas como el hipocampo o más áreas de la CPF (Meinhardt et al., 2021).

Es importante que el grueso de los efectos de la psilocibina parece estar mediado, directa o indirectamente, por los receptores 5-HT_{2A}. Se ha hecho la observación de que el receptor 5-HT_{2A} se expresa más densamente en un amplio patrón de la corteza que se asemeja mucho a un mapa de expresión conjunta de la red neuronal por defecto, la red ejecutiva y la red de saliencia, que han sido las redes asociadas a los efectos positivos a largo plazo inducidos por la psilocibina en la depresión (Daws et al., 2022). No obstante, hace falta más investigación para determinar el papel que juegan otros tipos de receptores 5-HT.

Mecanismos subyacentes a los efectos terapéuticos sobre depresión

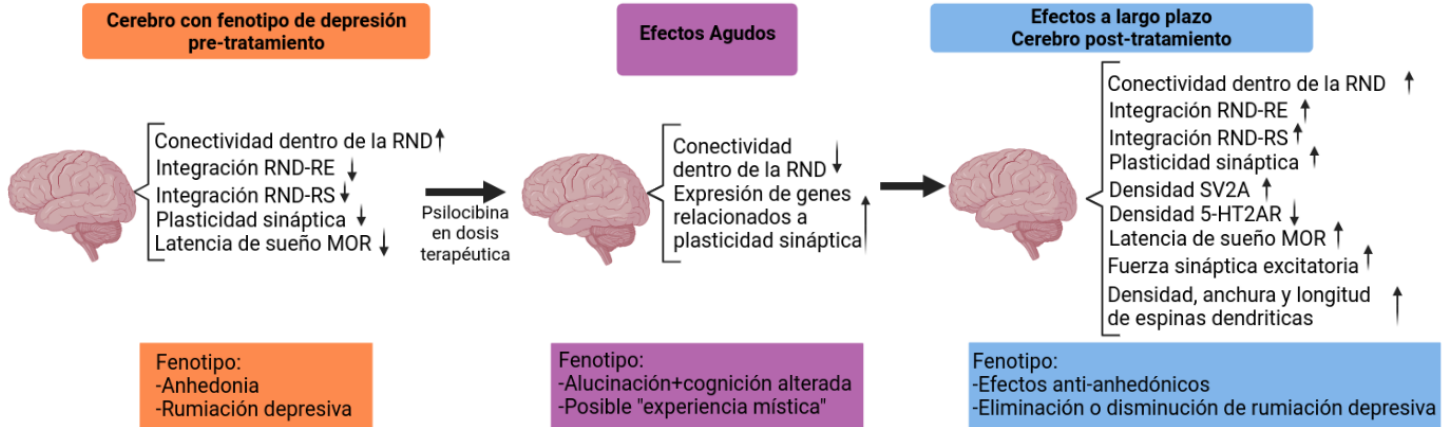
Las investigaciones por neuroimagen han encontrado sistemáticamente ejemplos de funcionamiento anormal del cerebro en la depresión. En especial, a la red neuronal por defecto (RND) se le ha atribuido funcionamiento excesivo (hiperconectividad y mayor integridad funcional) durante la sintomatología depresiva debido a que está asociada con la introspección y el pensamiento autorreferencial, que son funciones cognitivas a menudo hiperactivas en la depresión. A partir de esto, se ha sugerido que el aumento de la integridad e hiperconectividad dentro de la RND pueden ser marcadores de estado de ánimo depresivo y rumiación depresiva y que, en sentido contrario, una mayor desintegración funcional de esta red implica una mejora en los síntomas depresivos (Berman et al., 2011; Hamilton et al., 2015; Carhart-Harris et al., 2017). En el caso de la psilocibina, se ha observado una disminución de la integridad funcional de la RND durante los efectos agudos (Carhart-Harris et al., 2012a), pero en cuanto a los estudios post-tratamiento, estos respaldan que tras la dosis de psilocibina hay una mayor integridad funcional de la RND (Carhart-Harris et al., 2017, Barrett et al., 2020) en personas sanas y pacientes con depresión. Aunque esto, en primera instancia, resulta paradójico dado que este aumento de la conectividad funcional en estado de reposo (CFr) dentro de la RND en el caso de pacientes con depresión ocurre a la par de un aumento de la CFr entre la corteza prefrontal ventromedial y la corteza parietal inferior-lateral bilateral, lo cual es predictivo de la respuesta al tratamiento a las cinco semanas (Carhart-Harris et al., 2017), se ha sugerido que la integridad de la RND disminuye de forma aguda y aumenta (o mejor dicho se normaliza) de forma post-aguda pero acompañada de mejoras en el estado de ánimo. Por esta razón, se ha comparado este proceso con un mecanismo de "reinicio" en el que la desintegración modular aguda (en este caso de RND) permite una posterior reintegración y restauración del funcionamiento normal (Carhart-Harris et al., 2017).

La sintomatología depresiva también se ha asociado a hipoconectividad específica en redes de “alto orden cognitivo”, como la red ejecutiva (RE) y la red de saliencia (RS), que son asociadas al “control cognitivo” y a la conmutación de la atención interna por la externa, pues en la depresión tal conmutación atencional suele estar alterada (Daws et al., 2022). De forma consistente con esto, se ha reportado que una sola dosis terapéutica de psilocibina en pacientes con depresión provoca que al día post-intervención haya un aumento de integración entre la RND y RE y entre la RND y RS (Daws et al., 2022). Sin embargo, en el estudio de Daws et al. (2020) que presenta estos resultados también se sugiere que tras un día post-tratamiento hay reducciones significativas en la conectividad dentro de la RND, lo cual contradice directamente hallazgos previos de Carhart-Harris et al. (2017) y de Barrett et al. (2020) y por tanto se requiere de mayor investigación al respecto para aclarar la naturaleza de estos efectos. Además, la depresión está fuertemente asociada a alteraciones durante el sueño, particularmente con disminución en la latencia del sueño MOR y aumento del tiempo total de sueño MOR (Palagini et al., 2013). En consonancia, una sola dosis de psilocibina causa un aumento de la latencia del sueño MOR y una tendencia a la disminución de la duración general del sueño MOR (Dudysová et al., 2020).

Con base en el análisis cuantitativo y cualitativo previo y los conocimientos actuales del área, propongo el siguiente esquema de eventos (Figura 16) como modelo de los mecanismos subyacentes a los efectos terapéuticos de la psilocibina sobre la depresión: cuando la psilocina atraviesa la barrera hematoencefálica actúa como agonista sobre los receptores 5-HT_{2A} y sobre otros receptores serotoninérgicos. Esto da pie a las alucinaciones típicas de los efectos agudos (Carhart-Harris et al., 2012a), pero también desata una rápida expresión de varios genes relacionados con la plasticidad sináptica (Jefsen et al., 2020). Al día siguiente de la ingestión de psilocibina hay un aumento en la densidad de SV2A, una disminución de la densidad del receptor 5-HT_{2A} (Raval et al., 2021) y un aumento en la fuerza sináptica excitatoria (Hesselgrave et al., 2021; Shao et al., 2021), y esto, en conjunto, se refleja a largo plazo en un proceso de plasticidad sináptica que involucra un aumento en la densidad, anchura y longitud de protrusión de las espinas dendríticas que se ha medido hasta un mes después de la administración de una sola dosis de psilocibina (Shao et al., 2021). A su vez, los efectos sobre la excitabilidad neuronal y la plasticidad sináptica se relacionan íntimamente con los cambios a nivel funcional observados mediante neuroimagen. Este proceso se expresa conductualmente como estados anti-anhedónicos y antidepresivos.

La idea de que un proceso de plasticidad sináptica es el principal fenómeno que subyace a los efectos benéficos de la psilocibina como tratamiento para la depresión, se apoya en cambios en la densidad sináptica que ocurren en regiones cerebrales asociadas al procesamiento emocional, como lo son el hipocampo y la corteza prefrontal que pueden desempeñar un papel fundamental en la fisiopatología de los trastornos del estado de ánimo, lo cual se respalda en estudios post-mortem del cerebro humano y estudios *in vivo* en personas deprimidas que han mostrado una pérdida de sinapsis a través de la regulación a la baja de proteínas y genes sinápticos, los cuales también se regulan a la alta en respuesta a una sola dosis de psilocibina (Raval et al., 2021).

Figura 16. Mecanismos subyacentes a los efectos terapéuticos sobre la depresión



Mecanismos subyacentes a los efectos terapéuticos sobre ansiedad

No se ha realizado ni un sólo estudio sobre los mecanismos celulares, moleculares o funcionales que subyacen los efectos terapéuticos de la psilocibina en el tratamiento exclusivo de la ansiedad. Sin embargo, debido a la alta comorbilidad entre ansiedad y depresión y sus respectivos síntomas (Kalin, 2020), es de esperar que los mecanismos de acción de la psilocibina sobre ambos padecimientos sean, al menos, parcialmente compartidos. Con base en ello, podemos proponer que los mismos mecanismos previamente mencionados de plasticidad sináptica (Shao et al., 2021), “reinicio” de la red neuronal por defecto (RND) y aumento de integración entre la RND y la RE y entre la RND y la RS (Daws et al., 2022) son también los principales mecanismos que subyacen a la mejora observada en la sintomatología de pacientes con ansiedad. Podemos agregar una posible disminución en la reactividad de la amígdala frente a estímulos emocionales (Barrett et al., 2020b).

Adicionalmente, se ha propuesto una posible acción de la psilocina sobre los receptores 5-HT_{1A} en el núcleo dorsal del rafe y una regulación indirecta a través del receptor 5-HT_{2A} e interneuronas GABAérgicas. Sin embargo, no ha habido estudios preclínicos utilizando psilocibina sobre este fenómeno en asociación con fenotipos de ansiedad. Pero, este fenómeno de regulación directa o indirecta del núcleo dorsal del rafe podría estar directamente relacionado con los efectos ansiolíticos de la psilocibina (Tyls et al., 2016).

Mecanismos subyacentes a los efectos terapéuticos sobre trastornos por consumo de sustancias

El artículo clave para abordar un posible mecanismo diana para la intervención en trastornos por consumo de sustancias mediante el uso de psilocibina es el publicado por Meinhardt et al. en 2021, pues en la primera mitad de este artículo (como ya se comentó anteriormente) lograron identificar, en modelo murino, un mecanismo patológico común para dos fenotipos co-ocurrentes en el trastorno

por consumo de sustancias (TCS): la búsqueda excesiva (en este caso particular) de alcohol y el deterioro de la flexibilidad cognitiva. Además, con base en sus resultados, el equipo de Meinhardt logró identificar que la función de mGluR2 en la vía cortico-estriatal es una diana clave para la intervención farmacológica en el tratamiento de trastorno por consumo de alcohol.

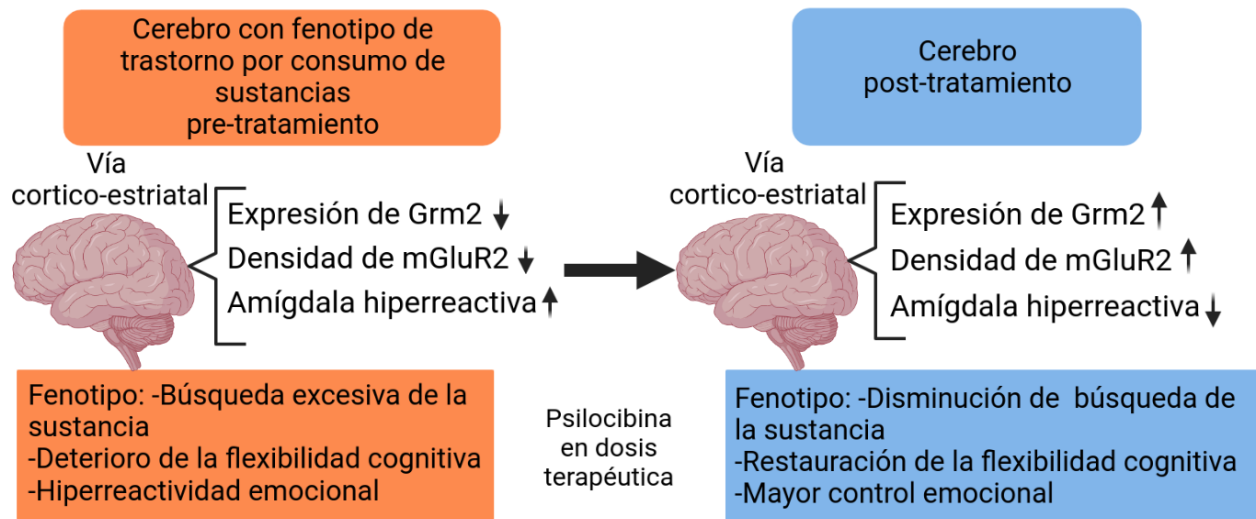
El mecanismo patológico identificado por Meinhardt y su equipo, como ya se mencionó antes, consiste en la disminución significativa en la expresión del Grm2 y por tanto de la densidad de mGluR2 en la vía cortico-estriatal asociada a un fenotipo de TCS, el cual es eliminado tras la administración de una sola dosis de psilocibina. Sobre cómo exactamente la psilocibina logra restaurar la sub-expresión patológica de Grm2 hasta los niveles del control, podemos decir que la propuesta es que la regulación a la baja del receptor 5-HT_{2A} (5-HT_{2A}R) provocada por la psilocibina genera a su vez una alteración o reducción de la señalización en las vías descendentes vinculadas al 5-HT_{2A}R (objetivo primario) y que a su vez, aumentan la transmisión a través de mGluR2 debido a la relación recíprocamente inhibitoria entre 5-HT_{2A}R y mGluR2. Este proceso es lo que parece mediar principalmente el restablecimiento de la flexibilidad cognitiva y la capacidad de alterar las respuestas conductuales ante las demandas cambiantes del entorno y que permite reducir el consumo problemático de sustancias. Si bien la teoría actual está basada en hallazgos válidos para el uso problemático de alcohol, podemos proponer que un mecanismo similar debe subyacer los efectos positivos en otras drogas de abuso, como la nicotina. Sin embargo, es necesario que se realice más investigación al respecto.

A nivel de dinámicas funcionales, se ha observado que hasta una semana después de una sola dosis oral de psilocibina se distingue una reducción en la respuesta de la amígdala ante estímulos afectivos faciales (Barrett et al., 2020b), lo que puede interpretarse como un signo de disminución en la reactividad emocional general y puede ser un factor determinante para expresar mayor control volitivo y una consecuente capacidad de abstinencia. Sin embargo, no se han realizado estudios de neuroimagen en pacientes con trastorno por consumo de sustancias (a excepción del alcohol) tratados con psilocibina, razón por la cual, a nivel funcional, los cambios suscitados por la psilocibina se mantienen como hipótesis.

Por otro lado, no hay nada que indique que el ya descrito proceso de plasticidad sináptica no ocurra también en el caso del tratamiento para trastornos por consumo de sustancias. Sin embargo, no se ha estudiado cómo podrían estos cambios beneficiar la recuperación frente a un abuso de sustancias.

Con base en los análisis cuantitativo y cualitativo sobre los conocimientos actuales del área, propongo el esquema de eventos mostrado en la Figura 17 como modelo de los mecanismos subyacentes a los efectos terapéuticos de la psilocibina sobre los trastornos por consumo de sustancias.

Figura 17. Mecanismos subyacentes a los efectos terapéuticos sobre trastornos por consumo de sustancias



Mecanismos subyacentes a los efectos terapéuticos sobre trastorno obsesivo compulsivo

No se ha realizado un sólo estudio exploratorio sobre los mecanismo celulares, moleculares o funcionales que subyacen los efectos terapéuticos de la psilocibina en el tratamiento exclusivo del trastorno obsesivo compulsivo (TOC). Sin embargo, a la luz de investigaciones recientes que muestran que la RND presenta dinámicas alteradas en pacientes con TOC (Gonçalves et al., 2017; Koch et al., 2018), la hipótesis natural es imaginar que los mecanismos previamente mencionados de plasticidad sináptica (Shao et al., 2021) y desintegración-integración de la RND (Carhart-Harris et al., 2017) suceden también en el caso del TOC. Los principales mecanismos involucrados en la mejora de los síntomas observados tras el tratamiento con psilocibina requieren mayor investigación.

Mecanismos subyacentes a los efectos terapéuticos sobre migrañas

No se ha realizado un sólo estudio sobre los mecanismos celulares, moleculares o funcionales que subyacen los efectos terapéuticos de la psilocibina en el tratamiento exclusivamente sobre migrañas. Sin embargo, frente a los resultados prometedores (Schindler et al., 2021) es posible proponer algunas hipótesis.

Se sabe que la psilocibina puede inducir una disminución del tono de 5-HT en el núcleo dorsal del rafe a través de la inhibición del área vía los autorreceptores 5-HT_{1A}. Por lo cual, se ha propuesto que la actividad agonista sobre estos receptores puede ser responsable de la prevención de los episodios de migraña. Además, esta propuesta tiene mayor fuerza tomando en cuenta que estudios

en animales han demostrado que la activación del receptor 5-HT_{1A} puede tener efectos analgésicos en relación con el dolor nociceptivo (Tyls et al., 2016).

Otro posible mecanismo de reducción del dolor por migraña puede ser la actividad agonista sobre los receptores 5-HT_{1B/1D} y 5-HT_{2C}, lo cual es particularmente plausible si recordamos que, como muestra la Tabla 2, la psilocibina presenta mayor afinidad por el receptor 5-HT_{2C} que por el receptor 5-HT_{2A} (Tyls et al., 2016; Geiger et al., 2018). La implicación del receptor 5-HT_{2C} es probable porque muchos fármacos antimigrañosos administrados para la profilaxis de episodios tienen afinidad con el receptor 5-HT_{2C} (Tyls et al., 2016). En cualquier caso, el hecho de que las propiedades antimigrañosas no estén mediadas por el receptor 5-HT_{2A} sería consistente con la observación de que la respuesta en el tratamiento de la migraña es independiente de los efectos psicodélicos (Schindler et al., 2021).

Mecanismos subyacentes a posibles efectos terapéuticos sobre otros padecimientos

En el caso de la desmoralización en pacientes sobrevivientes de SIDA, no existe ninguna caracterización neuronal de la “desmoralización” para utilizarla como base en una hipótesis específica de los mecanismos involucrados. Sin embargo, dado que la psilocibina tiene efectos antidepresivos, anti-anhedónicos y ansiolíticos, cuyos mecanismos explicamos previamente, podríamos suponer que son estos mismos mecanismos los que están involucrados en las mejoras observadas por Anderson et al. (2020) en su ensayo abierto sobre desmoralización tratada con psilocibina. Si consideramos a la desmoralización como un estado exacerbado de afectos negativos, podríamos considerar que el efecto de la psilocibina de disminuir la reactividad de la amígdala ante estímulos afectivamente negativos (Barrett et al., 2020b) puede jugar un papel clave en las mejoras observadas en la desmoralización después del tratamiento con psilocibina.

En el caso del trastorno de estrés postraumático (TEPT) se ha reportado que pacientes con síntomas graves presentan anomalías en la red neuronal por defecto (RND), caracterizadas por una disminución de las interconexiones generales y, más específicamente, por un patrón de desconexión prefrontal pero un aumento de la cohesión en los nodos posteriores de la RND (Akiki et al., 2018). Tomando en cuenta esto, podemos suponer que las propiedades de la psilocibina para aumentar la plasticidad sináptica (Shao et al., 2021) e inducir un “reinicio” de la RND (Carhart-Harris et al., 2017), junto con un aumento en la integración entre la RND y la RE y entre la RND y la RS (Daws et al., 2022) puede ser el mecanismo adecuado para predecir posibles resultados positivos al utilizar psilocibina de forma terapéutica para tratar el TEPT.

En el caso de la anorexia y el síndrome del miembro fantasma, en ambos casos podemos asumir que existe una representación incorrecta del cuerpo en el cerebro, lo que en el caso de la anorexia se expresa como dismorfia y en el caso del síndrome del miembro fantasma como dolor en una extremidad ausente. Sin embargo, es posible pensar que el aumento en la plasticidad sináptica

inducido por la psilocibina pueda contribuir a la reestructuración de las redes neuronales asociadas a estas respectivas condiciones, y por tanto la eliminación de la representación incorrecta. Otro posible mecanismo terapéutico al menos en el caso de la anorexia podría ser que en respuesta a los efectos ansiolíticos y de disminución del pensamiento de tipo autorreferencial la representación corporal incorrecta no desaparezca pero deje de ser importante como un motivo de angustia y ansiedad para el individuo.

Por último, podemos mencionar que, en el caso del trastorno del espectro autista, al ser un trastorno del neurodesarrollo altamente complejo, es difícil establecer cómo los efectos neuronales producidos por la psilocibina pueden reflejarse en una mejoría en el comportamiento social dado un fenotipo de autismo. Sin embargo, dado que los receptores 5-HT (5-HTRs) son una de las principales dianas terapéuticas en el espectro autista (Lee et al., 2022) y dado que la psilocibina ejerce sus efectos a través de un amplio espectro de 5-HTRs (Geiger et al., 2018; Halberstadt & Nichols, 2020), podemos hipotetizar que una mezcla de los mecanismos ya mencionados, como el aumento en la plasticidad sináptica vía el receptor 5-HT_{2A} (Shao et al., 2021) o la modulación del núcleo dorsal del rafe a través del receptor 5-HT_{1A} (Tyls et al., 2016), podrían ser parte clave de los mecanismos involucrados.

Reflexiones finales

La presente tesis consiste en un sumario y recuento de los hitos de la investigación clínica y preclínica alrededor del uso terapéutico de la psilocibina. También pretende ser un trabajo integrador y crítico. Y es precisamente con el objetivo de ofrecer una mirada crítica, que es necesario notar las limitaciones de los enfoques, técnicas e investigaciones que conforman esta pequeña área de investigación neurocientífica. De igual forma, es necesario señalar las brechas en el conocimiento actual y las direcciones que los experimentalistas pueden tomar para subsanar las carencias de conocimiento en el área, aprovechando al máximo las capacidades técnicas de la actualidad.

Sobre el desarrollo histórico de la investigación con psilocibina es particularmente interesante observar que, aun cuando gran parte de las investigaciones que se hacían en décadas pasadas, en la actualidad, no serían aprobadas por los comités de ética por incumplir las pautas básicas de la bioética moderna. Este tipo de investigaciones, —no permisibles ni replicables actualmente— no forman parte del sustento experimental, ni teórico bajo el que se ha construido el resurgimiento de la medicina psicodélica con psilocibina. Esto tiene dos causas fundamentales, en primer lugar, en el caso de la investigación terapéutica, los artículos clínicos publicados entre 1950 y 1970 que utilizaron psicodélicos clásicos han sido en su mayoría olvidados e ignorados, —probablemente debido a estas mismas incompatibilidades bioéticas y metodológicas— además la gran mayoría de estos son virtualmente inaccesibles por medios digitales. Es por esto también que, por ejemplo, el primer ensayo clínico con enfoque terapéutico contabilizado en esta revisión (Moreno et al., 2006) data apenas del año 2006. En segundo lugar, en el caso de los estudios enfocados en los efectos neuronales de la psilocibina, los estudios previos a 1990 y que por tanto podrían mostrar más incompatibilidades bioéticas con respecto a la actualidad, han sido en su mayoría reducidos a obsoletos debido a las limitaciones técnicas que en tales décadas representaba el estudio no invasivo en humanos, el bloqueo farmacológico selectivo, y la microscopía in vivo en modelos animales. Es así como el advenimiento y popularización de técnicas como la tomografía por emisión de positrones, la imagen por resonancia magnética, el bloqueo de genes y la microscopía de dos fotones, han permitido durante las últimas tres décadas la realización de los experimentos que hoy resultan la columna vertebral teórico-experimental que sustenta la bases neurocientíficas de la medicina psicodélica moderna y que marca una clara línea divisoria con las investigaciones anteriores a las técnicas modernas y por tanto con los diseños incompatibles con las pautas bioéticas actuales. De esta forma a pesar de que la medicina psicodélica con psilocibina está inspirada por la primera ola de investigación terapéutica con psicodélicos ocurrida entre 1950-1970, se puede considerar que es un campo independiente en sus medios experimentales, teóricos y éticos y que surgió (o resurgió) entre finales de los 90s y la actualidad.

Al comienzo, durante la selección de artículos para la revisión sistemática, parecía ser que la experimentación clínica con psilocibina sería un área robusta. El análisis cualitativo posterior permitió mostrar que el resurgimiento de la medicina psicodélica con psilocibina en realidad se

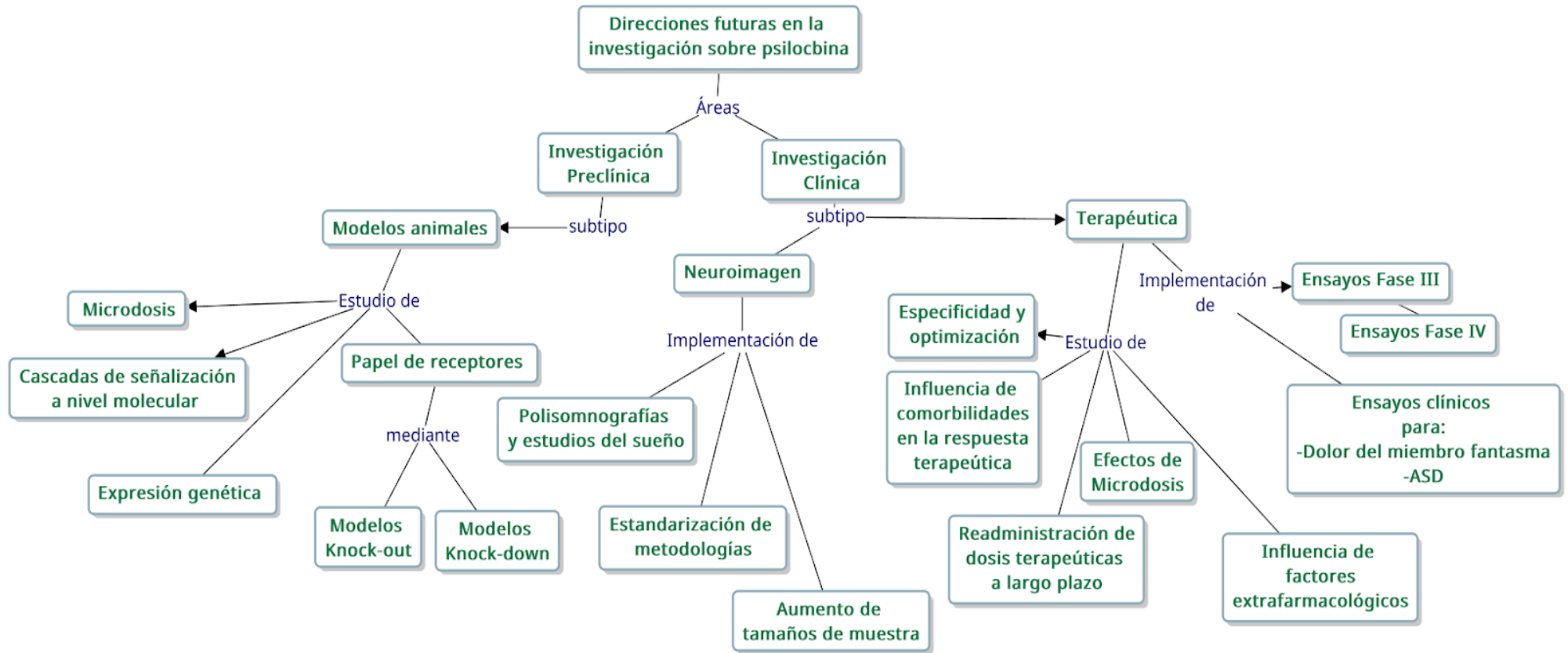
sustenta, hasta el momento, en tan solo 13 ensayos clínicos con orientación en aplicaciones terapéuticas (con sus respectivos seguimientos y re-análisis) y algunos cuantos artículos más (no comentados) realizados en poblaciones sanas. El número de 13 ensayos contrasta con los casi 102 artículos incluidos en el eje de análisis procesos salud-enfermedad y nos permite cuestionarnos si la ingente cantidad de publicaciones en el área están realmente orientadas a genuinamente avanzar el conocimiento del tema, realizar diseños experimentales que contesten preguntas clave o revisiones que establezcan lineamientos para dirigir la investigación a nuevos horizontes. En mi opinión, esto no es así. Opinión que se puede respaldar con la observación de que el tipo de artículo más publicado en el área son las revisiones narrativas.

Un fenómeno interesante observado en las publicaciones sobre psilocibina es que el enfoque dominante presente de manera indistinta en artículos experimentales y revisiones —al menos a partir del resurgimiento de la investigación psicodélica a finales de 1990— es centrar toda la atención en los datos “positivos” y efectos “benéficos”, lo cual sumado a la poca cantidad de artículos que reportan resultados estadísticamente negativos puede levantar la duda de si lo que observamos en las publicaciones refleja realmente una imagen objetiva de los efectos de la psilocibina o si corresponde en cambio a una concepción inflada de los efectos positivos de la psilocibina debido a la interferencia del sesgo de publicación, el cual es particularmente problemático en las investigaciones clínicas en psiquiatría pues ha llevado en el pasado a sobre-estimar —comprobablemente— el valor terapéutico de varios medicamentos antidepresivos (Joober, et al., 2012). No obstante, debido a que a partir de esta tesis es inviable contabilizar el efecto real que el sesgo de publicación tiene en el área de la investigación con psilocibina, es necesario aclarar que la pequeña cantidad de datos estadísticamente negativos publicados hasta la fecha podría ser resultado de la poca experimentación que se ha realizado debido al estatus legal de la psilocibina o incluso simplemente un reflejo fiel del efecto de la psilocibina.

Con base en el análisis cuantitativo y cualitativo previo y los conocimientos actuales del área, a continuación, expongo mi crítica y propuestas sobre las direcciones que debe tomar a futuro la investigación clínica sobre psilocibina (Figura 18). Sobre las direcciones futuras en la investigación clínica, puedo comentar que, si bien se necesitarán ensayos clínicos aleatorios de Fase III y IV para conseguir la licencia de la terapia con psilocibina, el área aún requiere de ensayos que aborden con mayor profundidad cuestiones relativas a la viabilidad, especificidad y optimización del tratamiento.

Es necesario que ensayos a gran escala establezcan la generalización, fiabilidad y especificidad de la respuesta antidepresiva, ansiolítica y de alivio emocional de la psilocibina en los distintos padecimientos. Es posible que la eficacia dependa de la gravedad de los síntomas, los subtipos de padecimiento y las comorbilidades, así como de otros factores farmacológicos y extra-farmacológicos (set y setting).

Figura 18. Direcciones futuras en la investigación sobre psilocibina



Sobre el estudio de los factores extrafarmacológicos podemos decir que la medicina psicodélica con psilocibina, cuando ha toma en consideración el set lo ha hace reduciéndolo a brindar apoyo psicológico y psicoterapéutico individual o grupal, pero sin hacer un registro del estado de ánimo, expectativas, miedos, deseos e intención del individuo al momento de recibir la dosis terapéutica de psilocibina (Schenberg, 2018; Guss et al., 2020; Strickland et al., 2020). Por su parte el setting es generalmente reducido al uso de ambientes clínicos neutros dónde se cubren los ojos del paciente y se le expone a estímulos musicales estandarizados durante la duración de la experiencia psicodélica (Schenberg, 2018; Guss et al., 2020; Strickland et al., 2020). De esta forma podemos decir que la investigación psicodélica moderna con psilocibina se está llevando a cabo bajo una variedad poco controlada de sets y una variedad muy limitada de settings. En el caso de los sets la falta de control o al menos registro sobre esta variable experimental constituye una debilidad general presente en todos los estudios clínicos realizados hasta el momento. En el caso de los settings, si bien el uso de ambientes neutrales y estandarizados es útil para facilitar la replicabilidad experimental, también constituye una barrera para la comprensión y exploración del rol que juegan los factores extra-farmacológicos, en la potenciación de los efectos terapéuticos.

Otro punto importante a tener en cuenta para el diseño de nuevos ensayos clínicos con psilocibina es buscar aumentar el número de estudios comparativos con medicamentos ya implementados en el tratamiento clínico cotidiano para los distintos padecimientos. Este tipo de estudios son muy importantes, pues por cuestiones éticas, al probar una sustancia como la psilocibina para fines médicos se debe probar que es mejor o al menos equiparable, en términos de efectividad y seguridad, frente a las opciones ya probadas e implementadas hasta el momento (Djulgovic et al., 2012).

Un comentario crítico a los enfoques dominantes hasta ahora es que en general plantean el uso de la psilocibina como una administración de dosis única (o un par de dosis separadas por poco tiempo) para una recuperación permanente a largo plazo. Sin embargo, los datos estadísticos que muestran la disminución en la mejoría de los síntomas a largo plazo sugieren que, para la mayoría de los pacientes, el enfoque correcto de administración sería uno donde se presentaran a una re-administración de la psilocibina cada cierta cantidad de meses determinados de manera personalizada. De tomarse en serio este posible cambio en el enfoque terapéutico se necesitará plantear diseños experimentales distintos a los usados hasta ahora.

Hasta la fecha, la investigación se ha centrado en el uso de dosis alucinógenas de psilocibina. Sin embargo, hay estudios que sugieren la pertinencia de plantear más estudios clínicos y preclínicos sobre el uso de microdosis (dosis sub-alucinógenas) de psilocibina. Por ejemplo, los resultados de Catlow et al. (2013) sugieren que, para el tratamiento de extinción del miedo, particularmente importante para tratar padecimientos como el TEPT, las microdosis serían las indicadas. Por otro lado, los resultados de Schindler et al. (2021) mostraron que la mejora en la profilaxis de las migrañas es independiente de los efectos psicodélicos de la psilocibina y, por lo tanto, la posible indicación terapéutica sería el uso de microdosis de psilocibina. Con base en esto, podemos decir

que el estudio del uso terapéutico de las microdosis de psilocibina podría ser particularmente productivo tanto para la profilaxis de las migrañas como para el posible tratamiento de TEPT, razón por la cual es necesario incentivar la investigación clínica y preclínica de las microdosis de psilocibina. Por último, sobre el área de la investigación clínica con psilocibina, podemos sugerir la realización de estudios clínicos de viabilidad para el tratamiento del dolor de miembro fantasma y para tratar el déficit social en el espectro autista, dos aplicaciones prometedoras, pero aún sin explorar como es debido.

En particular, sobre los estudios por neuroimagen, es importante mencionar que la principal limitación se encuentra en los pequeños tamaños de las muestras y en el alto grado de heterogeneidad entre estudios, lo que hace difícil comparar e integrar los resultados distintos. Razón por la cual, las principales necesidades del área son aumentar el tamaño de las muestras y llegar a un consenso sobre las metodologías de neuroimagen para poder comparar resultados entre cohortes distintas y grupos de investigación distintos. Adicionalmente, también se plantea el problema de realizar más investigaciones sobre los efectos de la psilocibina en el sueño, pues las alteraciones en el sueño son comunes en muchos de los padecimientos que son objetivo terapéutico de la psilocibina (Baglioni et al., 2016).

A pesar de que en la actualidad hay varios ensayos clínicos para los trastornos psiquiátricos utilizando psilocibina como tratamiento, la investigación preclínica sobre su aplicación en el tratamiento de trastornos neuropsiquiátricos, como se observó a lo largo del presente trabajo, es sorprendentemente escasa. Esto es particularmente problemático dado que la medicalización de la psilocibina se está extendiendo rápidamente a pesar de la escasa, o al menos limitada, comprensión de la neurobiología que sustenta los efectos terapéuticos. Entonces, para maximizar la seguridad y la eficacia del potencial terapéutico de la psilocibina, es importante un aumento de la investigación preclínica sobre los mecanismos por los cuales la psilocibina ejerce sus efectos. Como ejemplo del problema mencionado, podemos decir que, si bien se ha demostrado que la psilocibina promueve efectos en la transducción de señales en receptores acoplados a proteínas G y que los efectos posteriores están mediados por segundos mensajeros y expresión genética, que resultan en un aumento en la expresión de genes asociados a la plasticidad y un aumento en la densidad sináptica, realmente se desconocen cuáles son las cascadas de señalización que subyacen este proceso, lo cual sería clave para realmente entender la acción farmacológica de la psilocibina.

Sobre las direcciones futuras en la investigación preclínica sobre psilocibina podemos comentar que (Figura 18), como ya han mencionado otros autores previamente es necesario realizar estudios con modelos *knockout* de diferentes subtipos de receptores de serotonina específicos para cada región y tipo de célula para producir evidencia más decisiva sobre el papel de los receptores 5-HT_{2A} y otros subtipos de receptores 5-HT en la mediación de los efectos de la psilocibina en la plasticidad dendrítica, pero también para desvelar el papel que juegan otros receptores como los receptores 5-HT_{5,6,7} por los cuales la psilocibina tiene gran afinidad pero no han sido estudiados.

Todas estas perspectivas y reflexiones son particularmente importantes en el contexto mexicano por varias razones. La primera es que hay solo un artículo de origen mexicano (Lugo-Radillo & Cortes-Lopez, 2021) en toda la revisión, el cual, por ser un estudio de caso, lamentablemente, aporta poco desde el punto de vista clínico-terapéutico y nada desde el punto de vista neurobiológico para la comprensión de los efectos y mecanismos de la psilocibina. Es decir, que en la investigación biomédica mexicana el estudio sobre la psilocibina y sus aplicaciones terapéuticas no están siendo abordados a pesar de que en México se cuentan con las técnicas de neuroimagen y de biología molecular (Vilchis-Peluyera et al., 2018) que se han utilizado en los estudios revisados en esta tesis. Así, la falta de investigación nacional sobre el tema de la psilocibina no se debe a una falta de instrumentación sino a una falta de quehacer científico enfocado en el tema.

La falta de investigación sobre psilocibina en nuestro país es particularmente relevante porque, como se indicó al inicio de esta tesis, el surgimiento de la medicina psicodélica con psilocibina fue a partir de que se dieron a conocer los efectos sanadores en contextos terapéuticos tradicionales mazatecos. De forma que México cuenta con una tradición del uso terapéutico de la psilocibina que no sólo ha sido ignorada en el ámbito científico hegemónico, sino que sigue siendo ignorada en el resurgimiento de la así llamada “medicina psicodélica”.

Entonces, un compromiso de la ciencia mexicana, al margen del resurgimiento de la medicina psicodélica, podría ser incorporar esta visión tradicional en un marco científico interdisciplinario que involucre la diversidad de poblaciones en México. Esto no sólo se refiere a un romanticismo nacionalista, sino también a la necesidad de indagar los efectos terapéuticos más allá de las poblaciones blancas y altamente educadas que se muestran hasta ahora en la mayoría de las investigaciones. Lo cual no solamente responde a una cuestión ética en la investigación científica, sino a la necesidad de conocer las variaciones en los efectos biológicos de la psilocibina en distintos fenotipos humanos.

El conocimiento derivado de la medicina tradicional puede dar pautas para incorporar, desde la investigación mexicana, perspectivas clínicas más novedosas (González-Mariscal & Sosa-Cortés, 2022). Por ejemplo, el uso de dosis múltiples personalizadas a partir de la afección individual de cada persona que decide tratarse con psilocibina, tal como lo hacen los especialistas rituales mazatecos (Fagetti & Mercadillo, 2022). Adicionalmente, la historia de la medicina tradicional mexicana y sus actuales practicantes podrían aportar mucho conocimiento en lo referido al abordaje, comprensión y aprovechamiento del set y setting, con objeto de potenciar los efectos benéficos de la psilocibina. Pues en la medicina tradicional el consumo de psicodélicos aún está exclusivamente enmarcado por rituales chamánicos¹⁴ de curación que en esencia son esquemas elaborados para amplificar y controlar los efectos curativos de las sustancias, a través de manipular, el estado interno

¹⁴ El chamanismo es un conjunto de prácticas religiosas que implica la interacción del practicante con el mundo espiritual a través de estados alterados de conciencia, el objetivo principal del ritual chamánico suele ser traer los espíritus al mundo físico con fines curativos y adivinatorios (Singh, 2018).

—a nivel mental y emocional— del participante, mediante la interacción, la sugestión, la decoración y la ambientación (Hartogsohn, 2017).

En el contexto tradicional de la “velada mazateca”¹⁵ el set se manifiesta en la actitud referencial mediante la cual al comienzo del ritual —previo al consumo de hongos que contienen psilocibina— se le pide a Dios el brindar iluminación bajo la concepción cosmológica de que Dios y otras entidades espirituales están presentes durante la ceremonia y se comunicarán con el participante de la velada a través del consumo del “honguito” brindando una respuesta personal a preguntas con las que el participante inicia la velada (Fagetti & Mercadillo, 2022). Por su parte, dentro del contexto tradicional, el setting se manifiesta a través de la quema de copal y tabaco de san pedro¹⁶, además el ritual se realiza durante la noche, en grupo y bajo la guía constante del chamán¹⁷. De esta forma las prácticas tradicionales con respecto al set y setting contrastan duramente con la forma en que estos se implementan en la investigación clínica con psilocibina en la actualidad. No obstante, en este escenario, enfoques transdisciplinarios como el que ofrece la neuroantropología pueden servir como la herramienta epistemológica para tender puentes entre el conocimiento ritual tradicional, la investigación científica y la práctica clínica con psicodélicos. Es justamente considerando el análisis neuroantropológico de la velada mazateca realizado en 2022 por Antonella Fagetti¹⁸ y Roberto E. Mercadillo¹⁹, que es posible proponer que mediante integrar los aprendizajes tradicionales con protocolos modernos de experimentación clínica, México podría ser el primer país en integrar una perspectiva comunitaria en el uso de psilocibina, de forma tal que no sólo se trate al paciente de forma individual, sino en formas colectivas que, como se observa en contextos tradicionales, potencian los efectos sanadores y empáticos de la psilocibina (Fagetti & Mercadillo, 2022).

Adicionalmente, la integración del conocimiento antropológico y etnográfico sobre el uso tradicional de los hongos que contienen psilocibina permite tener más elementos para que la neurociencia comprenda mejor las llamadas “experiencias místicas” (Fagetti & Mercadillo, 2022). Éstas parecen ser cruciales en los efectos positivos de la psilocibina y las interpretaciones sobre ellas no pueden surgir de las neurociencias, ya que carecen de una hermenéutica para los símbolos y creencias asociadas a “experiencias místicas”. De esta forma, la investigación tiene la oportunidad de enriquecer el campo de estudio mediante enfoques inter y transdisciplinarios que favorecerían interpretaciones sincréticas entre las perspectivas científicas contemporáneas y los conocimientos tradicionales sobre el uso medicinal de la psilocibina (González-Mariscal & Sosa-Cortés, 2022).

¹⁵ Velada mazateca es el nombre común por el que se conoce al ritual tradicional de consumo de hongos psilocibe que se lleva a cabo por los habitantes nativos de la región de la mazateca en Oaxaca, México y que tiene como objetivo la curación y la adivinación (Fagetti & Mercadillo, 2022).

¹⁶ Tabaco molido con cal y ajo, que en la velada mazateca se utiliza para trazar una cruz en los antebrazos y la nuca de cada participante (Fagetti & Mercadillo, 2022).

¹⁷ La palabra chamán deriva del ruso šamán, si bien el término original hacía referencia a los líderes espirituales de pueblo nativos en Siberia, en la actualidad la acepción moderna hace referencia a la figura del líder espiritual que se puede encontrar en la mayoría de los pueblos originarios del mundo (Laufer, 1917; Eliade, 1989; Hutton, 2007).

¹⁸ Afiliada a la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

¹⁹ Afiliado a la Universidad Autónoma Metropolitana

Con todo esto, vale la pena preguntarnos si la integración de México al estudio biomédico y terapéutico de la psilocibina debe simplemente seguir el enfoque que hasta ahora ha dominado el área, o bien, si deberíamos apostar por un resurgimiento del uso medicinal de la psilocibina que contemple simultáneamente el uso tradicional y las novedosas técnicas de investigación neurocientífica.

Referencias

- Abruzzo, T., Tong, F., Dion, J. E., Workman, M., & Cloft, H. J. (2007). Reply. *American Journal of Neuroradiology*. <https://doi.org/10.3174/ajnr.A0762>
- Agin-Liebes, G. I., Malone, T., Yalch, M. M., Mennenga, S. E., Ponté, K. L., Guss, J., Bossis, A. P., Grigsby, J., Fischer, S., & Ross, S. (2020). Long-term follow-up of psilocybin-assisted psychotherapy for psychiatric and existential distress in patients with life-threatening cancer. *Journal of Psychopharmacology*, *34*(2), 155–166. <https://doi.org/10.1177/0269881119897615>
- Akiki, T. J., Averill, C. L., Wrocklage, K. M., Scott, J. C., Averill, L. A., Schweinsburg, B., Alexander-Bloch, A., Martini, B., Southwick, S. M., Krystal, J. H., & Abdallah, C. G. (2018). Default mode network abnormalities in posttraumatic stress disorder: A novel network-restricted topology approach. *NeuroImage*, *176*, 489–498. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2018.05.005>
- Anderson, B. T., Danforth, A., Daroff, P. R., Stauffer, C., Ekman, E., Agin-Liebes, G., Trope, A., Boden, M. T., Dilley, P. J., Mitchell, J., & Woolley, J. (2020). Psilocybin-assisted group therapy for demoralized older long-term AIDS survivor men: An open-label safety and feasibility pilot study. *EClinicalMedicine*, *27*, 100538. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100538>
- Baglioni, C., Nanovska, S., Regen, W., Spiegelhalter, K., Feige, B., Nissen, C., ... Riemann, D. (2016). Sleep and mental disorders: A meta-analysis of polysomnographic research. *Psychological Bulletin*, *142*(9), 969–990. doi:10.1037/bul0000053
- Baik J. H. (2013). Dopamine signaling in food addiction: role of dopamine D2 receptors. *BMB reports*, *46*(11), 519–526. <https://doi.org/10.5483/bmbrep.2013.46.11.207>
- Barnett, L., Muthukumaraswamy, S. D., Carhart-Harris, R. L., & Seth, A. K. (2020). Decreased directed functional connectivity in the psychedelic state. *NeuroImage*, *209*, 116462. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.116462>
- Barrett, F. S., Doss, M. K., Sepeda, N. D., Pekar, J. J., & Griffiths, R. R. (2020b). Emotions and brain function are altered up to one month after a single high dose of psilocybin. *Scientific Reports*, *10*(1). doi:10.1038/s41598-020-59282-y
- Barrett, F. S., Kimmel, S. R., Griffiths, R., Seminowicz, D. A., & Mathur, B. N. (2020a). Psilocybin acutely alters the functional connectivity of the claustrum with brain networks that support perception, memory, and attention. *NeuroImage*, *218*. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.116980>
- Berman, M. G., Peltier, S., Nee, D. E., Kross, E., Deldin, P. J., & Jonides, J. (2011). Depression, rumination and the default network. *Social cognitive and affective neuroscience*, *6*(5), 548–555. <https://doi.org/10.1093/scan/nsq080>
- Bogenschutz, M. P., Forchimes, A. A., Pommy, J. A., Wilcox, C. E., Barbosa, P., & Strassman, R. J. (2015). Psilocybin-assisted treatment for alcohol dependence: A proof-of-concept study. *Journal of Psychopharmacology*, *29*(3), 289–299. <https://doi.org/10.1177/0269881114565144>

Referencias

- Bosques P., F. J., & Gómez A., D. (2009). El sesgo de publicación es un problema científico frecuente que tiene consecuencias éticas adversas. *Medicina Universitaria*, 11(42), 1–2. Recuperado de: <https://biblat.unam.mx/es/revista/medicina-universitaria/articulo/el-sesgo-de-publicacion-es-un-problema-cientifico-frecuente-que-tiene-consecuencias-eticas-adversas>
- Bravermanová, A., Viktorinová, M., Tylš, F., Novák, T., Androvičová, R., Korčák, J., Horáček, J., Balíková, M., Griškova-Bulanova, I., Danielová, D., Vlček, P., Mohr, P., Brunovský, M., Koudelka, V., & Páleníček, T. (2018). Psilocybin disrupts sensory and higher order cognitive processing but not pre-attentive cognitive processing-study on P300 and mismatch negativity in healthy volunteers. *Psychopharmacology*, 235(2), 491–503. <https://doi.org/10.1007/s00213-017-4807-2>
- Buckner, R. L., Andrews-Hanna, J. R., & Schacter, D. L. (2008). The Brain's Default Network. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1124(1), 1–38. doi:10.1196/annals.1440.011
- Carhart-Harris, R., Giribaldi, B., Watts, R., Baker-Jones, M., Murphy-Beiner, A., Murphy, R., Martell, J., Blemings, A., Erritzoe, D., & Nutt, D. J. (2021). Trial of Psilocybin versus Escitalopram for Depression. *New England Journal of Medicine*, 384(15), 1402–1411. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2032994>
- Carhart-Harris, R., Leech, R., Williams, T., Erritzoe, D., Abbasi, N., Bargiotas, T., . . . Nutt, D. (2012b). Implications for psychedelic-assisted psychotherapy: Functional magnetic resonance imaging study with psilocybin. *British Journal of Psychiatry*, 200(3), 238–244. doi:10.1192/bjp.bp.111.103309
- Carhart-Harris, R. L., Bolstridge, M., Day, C. M. J., Rucker, J., Watts, R., Erritzoe, D. E., Kaelen, M., Giribaldi, B., Bloomfield, M., Pilling, S., Rickard, J. A., Forbes, B., Feilding, A., Taylor, D., Curran, H. v., & Nutt, D. J. (2018). Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: six-month follow-up. *Psychopharmacology*, 235(2), 399–408. <https://doi.org/10.1007/s00213-017-4771-x>
- Carhart-Harris, R. L., Bolstridge, M., Rucker, J., Day, C. M. J., Erritzoe, D., Kaelen, M., Bloomfield, M., Rickard, J. A., Forbes, B., Feilding, A., Taylor, D., Pilling, S., Curran, V. H., & Nutt, D. J. (2016). Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study. *The Lancet Psychiatry*, 3(7), 619–627. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30065-7](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30065-7)
- Carhart-Harris, R. L., Erritzoe, D., Williams, T., Stone, J. M., Reed, L. J., Colasanti, A., Tyacke, R. J., Leech, R., Malizia, A. L., Murphy, K., Hobden, P., Evans, J., Feilding, A., Wise, R. G., & Nutt, D. J. (2012a). Neural correlates of the psychedelic state as determined by fMRI studies with psilocybin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(6), 2138–2143. <https://doi.org/10.1073/pnas.1119598109>
- Carhart-Harris, R. L., Leech, R., Erritzoe, D., Williams, T. M., Stone, J. M., Evans, J., Sharp, D. J., Feilding, A., Wise, R. G., & Nutt, D. J. (2013). Functional connectivity measures after psilocybin inform a novel hypothesis of early psychosis. *Schizophrenia bulletin*, 39(6), 1343–1351. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbs117>
- Carhart-Harris, R. L., Muthukumaraswamy, S., Roseman, L., Kaelen, M., Droog, W., Murphy, K., Tagliazucchi, E., Schenberg, E. E., Nest, T., Orban, C., Leech, R., Williams, L. T., Williams, T. M., Bolstridge, M., Sessa, B., McGonigle, J., Sereno, M. I., Nichols, D., Hellyer, P. J., Hobden, P., . . . Nutt, D. J.

Referencias

(2016). Neural correlates of the LSD experience revealed by multimodal neuroimaging. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 113(17), 4853–4858.

<https://doi.org/10.1073/pnas.1518377113>

Carhart-Harris, R. L., Roseman, L., Bolstridge, M., Demetriou, L., Pannekoek, J. N., Wall, M. B., ... Nutt, D. J. (2017). Psilocybin for treatment-resistant depression: fMRI-measured brain mechanisms. *Scientific Reports*, 7(1). doi:10.1038/s41598-017-13282-7

Catlow, B. J., Song, S., Paredes, D. A., Kirstein, C. L., & Sanchez-Ramos, J. (2013). Effects of psilocybin on hippocampal neurogenesis and extinction of trace fear conditioning. *Experimental brain research*, 228(4), 481–491. <https://doi.org/10.1007/s00221-013-3579-0>

Clarke, S., & Miklossy, J. (1990). *Occipital cortex in man: Organization of callosal connections, related myelo- and cytoarchitecture, and putative boundaries of functional visual areas. The Journal of Comparative Neurology*, 298(2), 188–214. doi:10.1002/cne.902980205

Cormier, Z. (2020). Psilocybin Treatment for Mental Health Gets Legal Framework. *Scientific American*. SCIENTIFIC AMERICAN, a Division of Springer Nature America, Inc. Recuperado de

<https://www.scientificamerican.com/article/psilocybin-treatment-for-mental-health-gets-legal-framework/>

Crick, F. C., and Koch, C. (2005). What is the function of the claustrum? *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 360, 1271–1279. doi: 10.1098/rstb.2005.1661

Dattani, S, Ritchie H. and Roser, M. (2021) - Mental Health. Our World In Data. Global Change Data Lab. [ourworldindata.com https://ourworldindata.org/mental-health](https://ourworldindata.org/mental-health)

Davis, A. K., Barrett, F. S., May, D. G., Cosimano, M. P., Sepeda, N. D., Johnson, M. W., Finan, P. H., & Griffiths, R. R. (2021). Effects of Psilocybin-Assisted Therapy on Major Depressive Disorder. *JAMA Psychiatry*, 78(5), 481. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.3285>

Daws, R. E., Timmermann, C., Giribaldi, B., Sexton, J. D., Wall, M. B., Erritzoe, D., Roseman, L., Nutt, D., & Carhart-Harris, R. (2022). Increased global integration in the brain after psilocybin therapy for depression. *Nature Medicine*, 28(4), 844–851. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01744-z>

Devenot, N., Conner, T., & Doyle, R. (2022). Dark Side of the Shroom: Erasing Indigenous and Counterculture Wisdoms with Psychedelic Capitalism, and the Open Source Alternative. *Anthropology of Consciousness*, 1. <https://doi-org.pbidi.unam.mx:2443/10.1111/anoc.12154>

Djulgovic, B., Kumar, A., Glasziou, P. P., Perera, R., Reljic, T., Dent, L., Raftery, J., Johansen, M., Di Tanna, G. L., Miladinovic, B., Soares, H. P., Vist, G. E., & Chalmers, I. (2012). New treatments compared to established treatments in randomized trials. *The Cochrane database of systematic reviews*, 10(10), MR000024. <https://doi.org/10.1002/14651858.MR000024.pub3>

dos Santos, R. G., Osório, F. L., Crippa, J. A. S., & Hallak, J. E. C. (2016). Classical hallucinogens and neuroimaging: A systematic review of human studies: Hallucinogens and neuroimaging. In *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* (Vol. 71, pp. 715–728). Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.10.026>

Dresler, M., Koch, S. P., Wehrle, R., Spoomaker, V. I., Holsboer, F., Steiger, A., ... Czisch, M. (2011). *Dreamed Movement Elicits Activation in the Sensorimotor Cortex*. *Current Biology*, 21(21), 1833–1837. doi:10.1016/j.cub.2011.09.029

Dudysová, D., Janků, K., Šmotek, M., Saifutdinova, E., Kopřivová, J., Bušková, J., Mander, B. A., Brunovský, M., Zach, P., Korčák, J., Andrashko, V., Viktorinová, M., Tylš, F., Bravermanová, A., Froese, T., Páleníček, T., & Horáček, J. (2020). The Effects of Daytime Psilocybin Administration on Sleep: Implications for Antidepressant Action. *Frontiers in pharmacology*, 11, 602590. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.602590>

Eliade, M. (1989). *Shamanism: Archaic Techniques of Ecstasy*. Penguin Group (USA) Incorporated. <https://books.google.com.mx/books?id=K8-MkQEACAAJ>

Fagetti, A., & Mercadillo, R. E. (2022). Experiences With Sacred Mushrooms and Psilocybin In Dialogue: Transdisciplinary Interpretations Of The “Velada.” *Anthropology of Consciousness*, 0(0), 1–27. <https://doi.org/10.1111/anoc.12163>

Felleman, D. J., & Van Essen, D. C. (1991). Distributed hierarchical processing in the primate cerebral cortex. *Cerebral cortex* (New York, N.Y. : 1991), 1(1), 1–47. <https://doi.org/10.1093/cercor/1.1.1>

Ferris, D.. (2022). What is The Shroom Boom?. Digitonic Ltd. ValueTheMarkets.com <https://www.valuethemarkets.com/analysis/what-is-the-shroom-boom>

Finnema, S.J., Li, S., Cai, Z., Naganawa, M., Chen, M., Matuskey, D., Nabulsi, N.B., Esterlis, I., Holmes, S.E., Radhakrishnan, R., Toyonaga, T., Huang, Y., & Carson, R.E. (2020). PET Imaging of Synaptic Vesicle Protein 2A.

Fribourg, M., Moreno, J. L., Holloway, T., Provasi, D., Baki, L., Mahajan, R., Park, G., Adney, S. K., Hatcher, C., Eltit, J. M., Ruta, J. D., Albizu, L., Li, Z., Umali, A., Shim, J., Fabiato, A., MacKerell, A. D., Jr, Brezina, V., Sealfon, S. C., Filizola, M., ... Logothetis, D. E. (2011). Decoding the signaling of a GPCR heteromeric complex reveals a unifying mechanism of action of antipsychotic drugs. *Cell*, 147(5), 1011–1023. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.09.055>

FTSE Russell. (2022). FTSE Equity Country Classification September 2022 Annual Announcement. Londres. FTSE Russell Recuperado de https://research.ftserussell.com/products/downloads/FTSE-Country-Classification-Update_latest.pdf

Geiger, H. A., Wurst, M. G., & Daniels, R. N. (2018). DARK Classics in Chemical Neuroscience: Psilocybin. *ACS Chemical Neuroscience*, 9(10), 2438–2447. <https://doi.org/10.1021/acschemneuro.8b00186>

Goel, D. B., & Zilate, S. (2022). Potential Therapeutic Effects of Psilocybin: A Systematic Review. *Cureus*, 14(10), e30214. <https://doi.org/10.7759/cureus.30214>

Gonçalves, Ó. F., Soares, J. M., Carvalho, S., Leite, J., Ganho-Ávila, A., Fernandes-Gonçalves, A., ... Sampaio, A. (2017). Patterns of Default Mode Network Deactivation in Obsessive Compulsive Disorder. *Scientific Reports*, 7(1). doi:10.1038/srep44468

Referencias

González-Maeso, J., & Sealfon, S. C. (2009). Psychedelics and schizophrenia. *Trends in neurosciences*, 32(4), 225–232. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2008.12.005>

González-Maeso, J., Ang, R. L., Yuen, T., Chan, P., Weisstaub, N. V., López-Giménez, J. F., Zhou, M., Okawa, Y., Callado, L. F., Milligan, G., Gingrich, J. A., Filizola, M., Meana, J. J., & Sealfon, S. C. (2008). Identification of a serotonin/glutamate receptor complex implicated in psychosis. *Nature*, 452(7183), 93–97. <https://doi.org/10.1038/nature06612>

González-Maeso, J., Yuen, T., Ebersole, B. J., Wurbach, E., Lira, A., Zhou, M., Weisstaub, N., Hen, R., Gingrich, J. A., & Sealfon, S. C. (2003). Transcriptome fingerprints distinguish hallucinogenic and nonhallucinogenic 5-hydroxytryptamine 2A receptor agonist effects in mouse somatosensory cortex. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 23(26), 8836–8843. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-26-08836.2003>

González-Mariscal, J. M., & Sosa-Cortés, P. E. (2022). Insights for Modern Applications of Psilocybin Therapy from a Case Study of Traditional Mazatec Medicine. *Anthropology of Consciousness*, 0(0), 1–27. <https://doi.org/10.1111/anoc.12168>

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

Gouzoulis-Mayfrank, E., Schreckenberger, M., Sabri, O., Arning, C., Thelen, B., Spitzer, M., Kovar, K., Hermle, L., Büll, U., & Sass, H. (1999). Neurometabolic Effects of Psilocybin, 3,4-Methylenedioxyethylamphetamine (MDE) and d-Methamphetamine in Healthy Volunteers A Double-Blind, Placebo-Controlled PET Study with [18F]FDG. *Neuropsychopharmacology*, 20, 565–581.

Grandjean, J., Buehlmann, D., Buerge, M., Sigrist, H., Seifritz, E., Vollenweider, F. X., Pryce, C. R., & Rudin, M. (2021). Psilocybin exerts distinct effects on resting state networks associated with serotonin and dopamine in mice. *NeuroImage*, 225. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.117456>

Grandjean, J., Buehlmann, D., Buerge, M., Sigrist, H., Seifritz, E., Vollenweider, F. X., Pryce, C. R., & Rudin, M. (2021). Psilocybin exerts distinct effects on resting state networks associated with serotonin and dopamine in mice. *NeuroImage*, 225. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.117456>

Griffiths, R. R., Johnson, M. W., Carducci, M. A., Umbricht, A., Richards, W. A., Richards, B. D., Cosimano, M. P., & Klinedinst, M. A. (2016). Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 30(12), 1181–1197. <https://doi.org/10.1177/0269881116675513>

Grinspoon L, Balakar JB. (1997). Psychedelic drugs reconsidered. New York: The Lindesmith Center.

Grob, C. S., Danforth, A. L., Chopra, G. S., Hagerty, M., McKay, C. R., Halberstadt, A. L., & Greer, G. R. (2011). Pilot Study of Psilocybin Treatment for Anxiety in Patients With Advanced-Stage Cancer. *Archives of General Psychiatry*, 68(1), 71. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.116>

Referencias

- Grogans SE, Fox AS, Shackman AJ. (2022). The Amygdala and Depression: A Sober Reconsideration. *Am J Psychiatry*, 179(7):454-457. doi: 10.1176/appi.ajp.20220412
- Gupta U, Verma M. (2013). Placebo in clinical trials. *Perspect Clin Res*, 4(1):49-52. doi: 10.4103/2229-3485.106383
- Guss, J., Krause, R., & Sloschower, J. (2020). The Yale Manual for Psilocybin-Assisted Therapy of Depression (using Acceptance and Commitment Therapy as a Therapeutic Frame). <https://doi.org/10.31234/osf.io/u6v9y>
- Guzmán, G. (2008). Hallucinogenic Mushrooms in Mexico: An Overview. *Economic Botany*, 62(3), 404-412. <https://doi.org/10.1007/s12231-008-9033-8>
- Halberstadt, A. L., & Nichols, D. E. (2020). Serotonin and serotonin receptors in hallucinogen action. In *Handbook of Behavioral Neuroscience* (Vol. 31, pp. 843–863). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64125-0.00043-8>
- Hamilton JP, Farmer M, Fogelman P, Gotlib IH. (2015). Depressive Rumination, the Default-Mode Network, and the Dark Matter of Clinical Neuroscience. *Biol Psychiatry*, 78(4):224-30. doi: 10.1016/j.biopsych.2015.02.020
- Hanks, J. B., & González-Maeso, J. (2016). Molecular and Cellular Basis of Hallucinogen Action. In *Neuropathology of Drug Addictions and Substance Misuse* (Vol. 2, pp. 803–812). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800212-4.00075-3>
- Hartogsohn, I. (2017). *Constructing drug effects: A history of set and setting*. *Drug Science, Policy and Law*, 3, 205032451668332. doi:10.1177/2050324516683325
- Herth, M.M., Knudsen, G.M. (2018). PET Imaging of the 5-HT_{2A} Receptor System: A Tool to Study the Receptor's In Vivo Brain Function. In: Guiard, B., Di Giovanni, G. (eds) 5-HT_{2A} Receptors in the Central Nervous System. The Receptors, vol 32. Humana Press, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-70474-6_5
- Hesselgrave, N., Troppoli, T. A., Wulff, A. B., Cole, A. B., & Thompson, S. M. (2021). Harnessing psilocybin: antidepressant-like behavioral and synaptic actions of psilocybin are independent of 5-HT_{2R} activation in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 118(17). <https://doi.org/10.1073/pnas.2022489118>
- Hori, Y., Nagai, Y., Mimura, K., Suhara, T., Higuchi, M., Bouret, S.G., & Minamimoto, T. (2021). D₁- and D₂-like receptors differentially mediate the effects of dopaminergic transmission on cost–benefit evaluation and motivation in monkeys. *PLoS Biology*, 19.
- Hutton, R. (2007). *Shamans: Siberian Spirituality and the Western Imagination*. Bloomsbury Academic. <https://books.google.com.mx/books?id=QdPUAwAAQBAJ>
- Jefsen, O. H., Elfving, B., Wegener, G., & Müller, H. K. (2021). Transcriptional regulation in the rat prefrontal cortex and hippocampus after a single administration of psilocybin. *Journal of Psychopharmacology*, 35(4), 483–493. <https://doi.org/10.1177/0269881120959614>

Referencias

Johnson, M. W., Garcia-Romeu, A., & Griffiths, R. R. (2016). Long-term follow-up of psilocybin-facilitated smoking cessation. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 43(1), 55–60. doi:10.3109/00952990.2016.1170135

Johnson, M. W., Garcia-Romeu, A., Cosimano, M. P., & Griffiths, R. R. (2014). Pilot study of the 5-HT_{2A}R agonist psilocybin in the treatment of tobacco addiction. *Journal of Psychopharmacology*, 28(11), 983–992. <https://doi.org/10.1177/0269881114548296>

Johnson, PD., Besselsen, DG. (2022). Practical Aspects of Experimental Design in Animal Research, *ILAR Journal*, Volume 43, Issue 4, 202–206, <https://doi.org/10.1093/ilar.43.4.202>

Johnson, T. J., Wanta, W., Boudreau, T., Blank-Libra, J., Schaffer, K., & Turner, S. (1996). Influence Dealers: A Path Analysis Model of Agenda Building during Richard Nixon's War on Drugs. *Journalism & Mass Communication Quarterly*, 73(1), 181–194. doi:10.1177/107769909607300116

Johnson MW, Griffiths RR, Hendricks PS, Henningfield JE. (2018). The abuse potential of medical psilocybin according to the 8 factors of the Controlled Substances Act. *Neuropharmacology*, 142:143-166. doi: 10.1016/j.neuropharm.2018.05.012

Joober, R., Schmitz, N., Annable, L., & Boksa, P. (2012). Publication bias: what are the challenges and can they be overcome?. *Journal of psychiatry & neuroscience : JPN*, 37(3), 149–152. <https://doi.org/10.1503/jpn.120065>

Kalin, N. H. (2020). The Critical Relationship Between Anxiety and Depression. *American Journal of Psychiatry*, 177(5), 365–367. doi:10.1176/appi.ajp.2020.20030305

Kapoor, V., Dwarakanath, A., Safavi, S., Werner, J., Besserve, M., Panagiotaropoulos, T. I., Logothetis, N. (2022). Decoding internally generated transitions of conscious contents in the prefrontal cortex without subjective reports. *Nat Commun* 13, 1535, <https://doi.org/10.1038/s41467-022-28897-2>

Karaki S, Becamel C, Murat S, Mannoury la Cour C, Millan MJ, Prézeau L, Bockaert J, Marin P, Vandermoere F. (2014). Quantitative phosphoproteomics unravels biased phosphorylation of serotonin 2A receptor at Ser280 by hallucinogenic versus nonhallucinogenic agonists. *Mol Cell Proteomics*, 13(5):1273-85. doi: 10.1074/mcp.M113.036558

Kendrick, T., Taylor, D., & Johnson, C. F. (2019). Which first-line antidepressant?. *The British journal of general practice : the journal of the Royal College of General Practitioners*, 69(680), 114–115. <https://doi.org/10.3399/bjgp19X701405>

Kim K, Che T, Panova O, DiBerto JF, Lyu J, Krumm BE, Wacker D, Robertson MJ, Seven AB, Nichols DE, Shoichet BK, Skiniotis G, Roth BL. (2020). Structure of a Hallucinogen-Activated Gq-Coupled 5-HT_{2A} Serotonin Receptor. *Cell*, 182(6):1574-1588.e19. doi: 10.1016/j.cell.2020.08.024

Koch K, Reeß TJ, Rus OG, Gürsel DA, Wagner G, Berberich G, Zimmer C. (2018). Increased Default Mode Network Connectivity in Obsessive-Compulsive Disorder During Reward Processing. *Front Psychiatry*, 9:254. doi: 10.3389/fpsy.2018.00254

Referencias

- Kometer, M., Schmidt, A., Jancke, L., & Vollenweider, F. X. (2013). Activation of Serotonin 2A Receptors Underlies the Psilocybin-Induced Effects on α Oscillations, N170 Visual-Evoked Potentials, and Visual Hallucinations. *Journal of Neuroscience*, 33(25), 10544–10551. doi:10.1523/jneurosci.3007-12.2013
- Kometer M, Pokorny T, Seifritz E, Vollenweider FX. (2015). Psilocybin-induced spiritual experiences and insightfulness are associated with synchronization of neuronal oscillations. *Psychopharmacology (Berl)*, 232(19):3663-76. doi: 10.1007/s00213-015-4026-7
- Kraehenmann R, Preller KH, Scheidegger M, Pokorny T, Bosch OG, Seifritz E, Vollenweider FX. (2015). Psilocybin-Induced Decrease in Amygdala Reactivity Correlates with Enhanced Positive Mood in Healthy Volunteers. *Biol Psychiatry*, 78(8):572-81. doi: 10.1016/j.biopsych.2014.04.010
- Kraehenmann R, Schmidt A, Friston K, Preller KH, Seifritz E, Vollenweider FX. (2015b) The mixed serotonin receptor agonist psilocybin reduces threat-induced modulation of amygdala connectivity. *Neuroimage Clin*, 11:53-60. doi: 10.1016/j.nicl.2015.08.009
- Krmpotich TD, Tregellas JR, Thompson LL, Banich MT, Klenk AM, Tanabe JL. (2013) Resting-state activity in the left executive control network is associated with behavioral approach and is increased in substance dependence. *Drug Alcohol Depend*, 129(1-2):1-7. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2013.01.021
- Lango, L.. (2020). Thanks to the Shroom Boom, This Small Stock Could Soar. InvestorPlace. Nasdaq,Inc. Recuperado de:
<https://www.nasdaq.com/articles/thanks-to-the-shroom-boom-this-small-stock-could-soar-2020-10-13>
- Laufer, B. (1917). Origin of the Word Shaman. *American Anthropologist*, 19(3), 361–371.
<http://www.jstor.org/stable/660223>
- Lebedev AV, Lövdén M, Rosenthal G, Feilding A, Nutt DJ, Carhart-Harris RL. (2015). Finding the self by losing the self: Neural correlates of ego-dissolution under psilocybin. *Hum Brain Mapp*. 36(8):3137-53. doi: 10.1002/hbm.22833
- Lee A, Choo H, Jeon B. (2022). Serotonin Receptors as Therapeutic Targets for Autism Spectrum Disorder Treatment. *Int J Mol Sci*, 23(12):6515. doi: 10.3390/ijms23126515. PMID: 35742963; PMCID: PMC9223717.
- Lewis, C. R., Preller, K. H., Kraehenmann, R., Michels, L., Staempfli, P., & Vollenweider, F. X. (2017). Two dose investigation of the 5-HT-agonist psilocybin on relative and global cerebral blood flow. *NeuroImage*, 159, 70–78. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.07.020>
- Leysen, J. E., Niemegeers, C. J., Van Nueten, J. M., & Laduron, P. M. (1982). [3H]Ketanserin (R 41 468), a selective 3H-ligand for serotonin₂ receptor binding sites. Binding properties, brain distribution, and functional role. *Molecular pharmacology*, 21(2), 301–314.
- Lord, L. D., Expert, P., Atasoy, S., Roseman, L., Rapuano, K., Lambiotte, R., Nutt, D. J., Deco, G., Carhart-Harris, R. L., Kringelbach, M. L., & Cabral, J. (2019). Dynamical exploration of the repertoire of brain networks at rest is modulated by psilocybin. *NeuroImage*, 199, 127–142.
<https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.05.060>
-

Referencias

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

Lugo-Radillo, A., & Cortes-Lopez, J. L. (2021). Long-term Amelioration of OCD Symptoms in a Patient with Chronic Consumption of Psilocybin-containing Mushrooms. *Journal of Psychoactive Drugs*, 53(2), 146–148. <https://doi.org/10.1080/02791072.2020.1849879>

MacCallum, C. A., Lo, L. A., Pistawka, C. A., & Deol, J. K. (2022). Therapeutic use of psilocybin: Practical considerations for dosing and administration. *Frontiers in psychiatry*, 13, 1040217. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.1040217>

Marek, S., & Dosenbach, N. U. F. (2018). The frontoparietal network: function, electrophysiology, and importance of individual precision mapping. *Dialogues in clinical neuroscience*, 20(2), 133–140. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2018.20.2/smarek>

Mathur B. N. (2014). The claustrum in review. *Frontiers in systems neuroscience*, 8, 48. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2014.00048>

McCulloch, D. E.-W., Madsen, M. K., Stenbæk, D. S., Kristiansen, S., Ozenne, B., Jensen, P. S., Knudsen, G. M., & Fisher, P. M. (2022). Lasting effects of a single psilocybin dose on resting-state functional connectivity in healthy individuals. *Journal of Psychopharmacology*, 36(1), 74–84. <https://doi.org/10.1177/026988112111026454>

Meinhardt, M. W., Pfarr, S., Fouquet, G., Rohleder, C., Meinhardt, M. L., Barroso-Flores, J., Hoffmann, R., Jeanblanc, J., Paul, E., Wagner, K., Hansson, A. C., Köhr, G., Meier, N., von Bohlen und Halbach, O., Bell, R. L., Endepols, H., Neumaier, B., Schönig, K., Bartsch, D., ... Sommer, W. H. (2021). Psilocybin targets a common molecular mechanism for cognitive impairment and increased craving in alcoholism. *Science Advances*, 7(47), 2399. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abh2399>

Michaels, T. I., Purdon, J., Collins, A., & Williams, M. T. (2018). Inclusion of people of color in psychedelic-assisted psychotherapy: a review of the literature. *BMC Psychiatry*, 18(1). doi:10.1186/s12888-018-1824-6

Mohan, A., Roberto, A. J., Mohan, A., Lorenzo, A., Jones, K., Carney, M. J., Liogier-Weyback, L., Hwang, S., & Lapidus, K. A. (2016). The Significance of the Default Mode Network (DMN) in Neurological and Neuropsychiatric Disorders: A Review. *The Yale journal of biology and medicine*, 89(1), 49–57.

Moher, D., et al. (2009) Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis. The PRISMA Statement. *PLOS Medicine*, 6, e1000097. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>

Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., & Altman, D. G. (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine*, 6(7), e1000097. doi:10.1371/journal.pmed.1000097

Referencias

- Mollinedo-Gajate, Irene, Song, Chenchen, Sintés-Rodríguez, Marcos, Whelan, Tobias, Soula, Anaïs, Selimbeyoglu, Aslihan, Hurley, Shaun, Knöpfel, Thomas (2020). Psilocybin rescues sociability deficits in an animal model of autism bioRxiv 2020.09.09.289348; doi: <https://doi.org/10.1101/2020.09.09.289348>
- Monosov, I. E., Haber, S. N., Leuthardt, E. C., & Jezzini, A. (2020). Anterior Cingulate Cortex and the Control of Dynamic Behavior in Primates. *Current Biology*, 30(23), R1442–R1454. doi:10.1016/j.cub.2020.10.009
- Montori, V. M., Smieja, M., & Guyatt, G. H. (2000). *Publication Bias: A Brief Review for Clinicians*. *Mayo Clinic Proceedings*, 75(12), 1284–1288. doi:10.4065/75.12.1284
- Moreno, F. A., Wiegand, C. B., Taitano, E. K., & Delgado, P. L. (2006). Safety, Tolerability, and Efficacy of Psilocybin in 9 Patients With Obsessive-Compulsive Disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 67(11), 1735–1740. <https://doi.org/10.4088/JCP.v67n1110>
- Moreno, J. L., Holloway, T., Albizu, L., Sealton, S. C., & González-Maeso, J. (2011). Metabotropic glutamate mGlu2 receptor is necessary for the pharmacological and behavioral effects induced by hallucinogenic 5-HT2A receptor agonists. *Neuroscience letters*, 493(3), 76–79. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2011.01.046>
- Müller, F., Liechti, M. E., Lang, U. E., & Borgwardt, S. (2018). Advances and challenges in neuroimaging studies on the effects of serotonergic hallucinogens: Contributions of the resting brain. In *Progress in Brain Research* (Vol. 242, pp. 159–177). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2018.08.004>
- Müller, F., Liechti, M. E., Lang, U. E., & Borgwardt, S. (2018). Advances and challenges in neuroimaging studies on the effects of serotonergic hallucinogens: Contributions of the resting brain. In *Progress in Brain Research* (Vol. 242, pp. 159–177). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2018.08.004>
- Muthukumaraswamy, S. D., Carhart-Harris, R. L., Moran, R. J., Brookes, M. J., Williams, T. M., Erritzoe, D., Sessa, B., Papadopoulos, A., Bolstridge, M., Singh, K. D., Feilding, A., Friston, K. J., & Nutt, D. J. (2013). Broadband cortical desynchronization underlies the human psychedelic state. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, 33(38), 15171–15183. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2063-13.2013>
- Nair AS. (2019). Publication bias - Importance of studies with negative results! *Indian J Anaesth*; 63(6):505-507. doi: 10.4103/ija.IJA_142_19
- Nef, H. M., Möllmann, H., Hilpert, P., Krause, N., Troidl, C., Weber, M., Rolf, A., Dill, T., Hamm, C., & Elsässer, A. (2009). Apical regional wall motion abnormalities reminiscent to Tako-Tsubo cardiomyopathy following consumption of psychoactive fungi. *International Journal of Cardiology*, 134(1). <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2007.12.064>
- Nichols DE. The Heffter Research Institute: past and hopeful future. *J Psychoactive Drugs*. 2014;46(1):20-6. DOI: 10.1080/02791072.2014.873688. PubMed PMID: 24830182.
- NIMH. (2022). Mental Illness. Bethesda. NIH. <https://www.nimh.nih.gov/health/statistics/mental-illness>
-

Referencias

- Niño-Puello, M. (2013). El inglés y su importancia en la investigación científica: algunas reflexiones. *Revista Colombiana De Ciencia Animal - RECIA*, 5(1), 243–254. <https://doi.org/10.24188/recia.v5.n1.2013.487>
- Nutt, D., 2019. Psychedelic drugs—A new era in psychiatry? (2019). *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 21(2), 139-147. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2019.21.2/dnutt>
- Oregon Health Authority. (s. f.). Oregon Health Authority: Oregon Psilocybin Services: Prevention and Wellness: State of Oregon. Recuperado 9 de marzo de 2022, de <https://www.oregon.gov/oha/PH/PREVENTIONWELLNESS/Pages/Oregon-Psilocybin-Services.aspx>
- Palacios-Espinosa, X., Sánchez-Pedraza, R., & Rodríguez, C. (2020). Propiedades Psicométricas de la Escala de Desmoralización (DS-II versión español-Colombia) para pacientes oncológicos que reciben cuidado paliativo. *Avances En Psicología Latinoamericana*, 38(3). <https://doi.org/10.12804/revistas.urosario.edu.co/apl/a.8408>
- Palagini, L., Baglioni, C., Ciapparelli, A., Gemignani, A., & Riemann, D. (2013). REM sleep dysregulation in depression: State of the art. *Sleep Medicine Reviews*, 17(5), 377–390. doi:10.1016/j.smrv.2012.11.001
- Petri, G., Expert, P., Turkheimer, F., Carhart-Harris, R., Nutt, D., Hellyer, P. J., & Vaccarino, F. (2014). Homological scaffolds of brain functional networks. *Journal of The Royal Society Interface*, 11(101), 20140873–20140873. doi:10.1098/rsif.2014.0873
- Preller, K. H., Duerler, P., Burt, J. B., Ji, J. L., Adkinson, B., Stämpfli, P., Seifritz, E., Repovš, G., Krystal, J. H., Murray, J. D., Anticevic, A., & Vollenweider, F. X. (2020). Psilocybin Induces Time-Dependent Changes in Global Functional Connectivity. *Biological Psychiatry*, 88(2), 197–207. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2019.12.027>
- Raval, N. R., Johansen, A., Donovan, L. L., Ros, N. F., Ozenne, B., Hansen, H. D., & Knudsen, G. M. (2021). A single dose of psilocybin increases synaptic density and decreases 5-HT2A receptor density in the pig brain. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(2), 1–14. <https://doi.org/10.3390/ijms22020835>
- Roberts Chris. (4 de noviembre de 2020). Oregon Legalizes Psilocybin Mushrooms and Decriminalizes All Drugs. *forbes*. <https://www.forbes.com/sites/chrisroberts/2020/11/04/oregon-legalizes-psilocybin-mushrooms-and-decriminalizes-all-drugs/?sh=6f5dfef64b51>
- Rootman, J. M., Kryskow, P., Harvey, K., Stamets, P., Santos-Brault, E., Kuypers, K. P. C., Polito, V., Bourzat, F., & Walsh, Z. (2021). Adults who microdose psychedelics report health related motivations and lower levels of anxiety and depression compared to non-microdosers. *Scientific reports*, 11(1), 22479. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-01811-4>
- Roseman, L., Demetriou, L., Wall, M. B., Nutt, D. J., & Carhart-Harris, R. L. (2018). Increased amygdala responses to emotional faces after psilocybin for treatment-resistant depression. *Neuropharmacology*, 142, 263–269. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.12.041>

Referencias

Roseman, L., Leech, R., Feilding, A., Nutt, D. J., & Carhart-Harris, R. L. (2014). The effects of psilocybin and MDMA on between-network resting state functional connectivity in healthy volunteers. *Frontiers in human neuroscience*, 8, 204. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00204>

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

Rosselli, D. (2016). The language of biomedical sciences. *The Lancet*, 387(10029), 1720–1721. doi:10.1016/s0140-6736(16)30259-8

Rucker, J. J. H. (2015). Psychedelic drugs should be legally reclassified so that researchers can investigate their therapeutic potential. *BMJ*, 350, h2902–h2902. doi:10.1136/bmj.h2902

Schartner, M. M., Carhart-Harris, R. L., Barrett, A. B., Seth, A. K., & Muthukumaraswamy, S. D. (2017). Increased spontaneous MEG signal diversity for psychoactive doses of ketamine, LSD and psilocybin. *Scientific Reports*, 7(1). doi:10.1038/srep46421

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

Schindler, E. A. D., Sewell, R. A., Gottschalk, C. H., Luddy, C., Flynn, L. T., Lindsey, H., Pittman, B. P., Cozzi, N. v., & D'Souza, D. C. (2021). Exploratory Controlled Study of the Migraine-Suppressing Effects of Psilocybin. *Neurotherapeutics*, 18(1), 534–543. <https://doi.org/10.1007/s13311-020-00962-y>

Schindler, E. A. D., Sewell, R. A., Gottschalk, C. H., Luddy, C., Flynn, L. T., Lindsey, H., Pittman, B. P., Cozzi, N. v., D'Souza, D. C. (2021). Exploratory Controlled Study of the Migraine-Suppressing Effects of Psilocybin. *Neurotherapeutics*, 18(1), 534–543. <https://doi.org/10.1007/s13311-020-00962-y>

Shao, L. X., Liao, C., Gregg, I., Davoudian, P. A., Savalia, N. K., Delagarza, K., & Kwan, A. C. (2021). Psilocybin induces rapid and persistent growth of dendritic spines in frontal cortex in vivo. *Neuron*, 109(16), 2535-2544.e4. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2021.06.008>

Singh, M. (2018). The cultural evolution of shamanism. *Behavioral and Brain Sciences*, 41, E66. doi:10.1017/S0140525X17001893

Ślifirski, G., Król, M., & Turło, J. (2021). 5-HT Receptors and the Development of New Antidepressants. *International journal of molecular sciences*, 22(16), 9015. <https://doi.org/10.3390/ijms22169015>

Smith, R. L., Barrett, R. J., & Sanders-Bush, E. (1995). Neurochemical and behavioral evidence that quipazine-ketanserin discrimination is mediated by serotonin_{2A} receptor. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 275(2), 1050–1057.

Spriggs, M. J., Douglass, H. M., Park, R. J., Read, T., Danby, J. L., de Magalhães, F. J. C., Alderton, K. L., Williams, T. M., Blemings, A., Lafrance, A., Nicholls, D. E., Erritzoe, D., Nutt, D. J., & Carhart-Harris, R. L.

- (2021). Study Protocol for “Psilocybin as a Treatment for Anorexia Nervosa: A Pilot Study.” *Frontiers in Psychiatry*, 12. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2021.735523>
- Strickland, J. C., Garcia-Romeu, A., & Johnson, M. W. (2020). Set and Setting: A Randomized Study of Different Musical Genres in Supporting Psychedelic Therapy. *ACS pharmacology & translational science*, 4(2), 472–478. <https://doi.org/10.1021/acspsci.0c00187>
- Tagliazucchi, E., Carhart-Harris, R., Leech, R., Nutt, D., & Chialvo, D. R. (2014). Enhanced repertoire of brain dynamical states during the psychedelic experience. *Human brain mapping*, 35(11), 5442–5456. <https://doi.org/10.1002/hbm.22562>
- Tang, W., Jbabdi, S., Zhu, Z., Cottaar, M., Grisot, G., Lehman, J.F., Yendiki, A., & Haber, S.N. (2019). A connectional hub in the rostral anterior cingulate cortex links areas of emotion and cognitive control. *eLife* 8:e43761 <https://doi.org/10.7554/eLife.43761>
- Tyls, F., Palenicek, T., & Horacek, J. (2016). Neurobiology of the Effects of Psilocybin in Relation to Its Potential Therapeutic Targets. In *Neuropathology of Drug Addictions and Substance Misuse* (Vol. 2, pp. 782–793). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800212-4.00073-X>
- U.S. National Institutes of Health. (2022). *Studies found for: psilocybin*. United States of America. U.S. National Library of Medicine. clinical trials. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=&term=psilocybin&cntry=&state=&city=&dist=>
- Uddin, L. Q., Nomi, J. S., Hébert-Seropian, B., Ghaziri, J., & Boucher, O. (2017). Structure and Function of the Human Insula. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 34(4), 300–306. doi:10.1097/wnp.0000000000000377
- United Nations. (n.e.). *Convention on psychotropics substances 1971*. United Nations. unodc. https://www.unodc.org/pdf/convention_1971_en.pdf
- Urrútia, G., & Bonfill, X. (2010). Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis [PRISMA declaration: a proposal to improve the publication of systematic reviews and meta-analyses]. *Medicina clinica*, 135(11), 507–511. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2010.01.015>
- Urrútia, Gerard, & Bonfill, Xavier. (2013). La declaración PRISMA: un paso adelante en la mejora de las publicaciones de la Revista Española de Salud Pública. *Revista Española de Salud Pública*, 87(2), 99-102. <https://dx.doi.org/10.4321/S1135-57272013000200001>
- Valkimadi, P.E., Karageorgopoulos, D.E., Vliagoftis, H., & Falagas, M.E. (2008). Increasing dominance of English in publications archived by PubMed. *Scientometrics*, 81, 219-223.
- Vilchis-Peluyera, A., Alba-Lois, L., Cancino-Rodezno, A., Escobar-Sánchez, V., Segal-Kischinevzky, C., & Valdés-López, V. (2018). El desarrollo de la biología molecular en América Latina: Los casos de Argentina, Brasil, Cuba y México. *TIP. Revista especializada en ciencias químico-biológicas*, 21(Supl. 1), e20180147. <https://doi.org/10.22201/fesz.23958723e.2018.0.147>

Referencias

Vogt BA, Finch DM, Olson CR. (1992). Functional heterogeneity in cingulate cortex: the anterior executive and posterior evaluative regions. *Cereb Cortex*, 2(6):435-43. doi: 10.1093/cercor/2.6.435-a. PMID: 1477524.

Vollenweider, F. (1999). 5-HT Modulation of Dopamine Release in Basal Ganglia in Psilocybin-Induced Psychosis in Man—A PET Study with [11C]raclopride. *Neuropsychopharmacology*, 20(5), 424–433. doi:10.1016/s0893-133x(98)00108-0

Vollenweider, F. X., Leenders, K. L., Scharfetter, C., Maguire, P., Stadelmann, O., & Angst, J. (1997). Positron emission tomography and fluorodeoxyglucose studies of metabolic hyperfrontality and psychopathology in the psilocybin model of psychosis. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 16(5), 357–372. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(96\)00246-1](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(96)00246-1)

Vollenweider, F. X., Vollenweider-Scherpenhuyzen, M. F. I., Bäbler, A., Vogel, H., & Hell, D. (1998). Psilocybin induces schizophrenia-like psychosis in humans via a serotonin-2 agonist action. *NeuroReport*, 9(17), 3897–3902. doi:10.1097/00001756-199812010-00024

Wade, A., & Friis Andersen, H. (2006). The onset of effect for escitalopram and its relevance for the clinical management of depression. *Current medical research and opinion*, 22(11), 2101–2110. <https://doi.org/10.1185/030079906X148319>

Ward LM. (2013). The thalamus: gateway to the mind. *Wiley Interdiscip Rev Cogn Sci*, 4(6):609-622. doi: 10.1002/wcs.1256.

Weiland BJ, Sabbineni A, Calhoun VD, Welsh RC, Bryan AD, Jung RE, Mayer AR, Hutchison KE. (2014). Reduced left executive control network functional connectivity is associated with alcohol use disorders. *Alcohol Clin Exp Res*, 38(9), 2445-2453. doi: 10.1111/acer.12505.

Weymar, M., & Schwabe, L. (2016). Amygdala and Emotion: The Bright Side of It. *Frontiers in Neuroscience*, 10. doi:10.3389/fnins.2016.00224

Wise, T., Marwood, L., Perkins, A. M., Herane-Vives, A., Joles, R., Lythgoe, D. J., ... Arnone, D. (2017). Instability of default mode network connectivity in major depression: a two-sample confirmation study. *Translational Psychiatry*, 7(4), e1105. doi:10.1038/tp.2017.40

World Health Organization. (2017). Depression and Other Common Mental Disorders. Global Health Estimates. Geneva. World Health Organization. who. <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254610/WHOMSD?sequence=1>

World Health Organization. (2018). Mental health: fact sheet on Sustainable Development Goals (SDGs): health targets. World Health Organization. Regional Office for Europe. who. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/340847>

World Health Organization. (4 de Noviembre de 2022). Mental disorders. World Health Organization. World Health Organization. who. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/mental-disorders>