

**Potencial Terapéutico de la Psilocibina
en el Tratamiento de la Depresión: Una
Revisión Sistemática**

Máster de Psicología General Sanitaria

Autor: Jorge Romero Montes - Tutor: Jacobo Torres Almenara

11/02/2024



Resumen

Esta revisión sistemática, siguiendo el método PRISMA, utilizó los buscadores PubMed/MEDLINE y The Cochrane Library, encontrando 211 resultados y seleccionando 9 estudios, incluyendo ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y ensayos clínicos. Se empleó la herramienta CASPe para evaluar el riesgo de sesgo.

Varios estudios han demostrado que la terapia asistida con psilocibina tiene efectos antidepresivos notables, rápidos y duraderos en pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM). La psilocibina ofrece ventajas terapéuticas, como bajo potencial de adicción y mínimos efectos adversos, en comparación con otros tratamientos como la ketamina. Experiencias místicas durante las sesiones psicodélicas predicen efectos terapéuticos positivos y reducciones en la depresión a largo plazo. La combinación de psilocibina con psicoterapia produce efectos antidepresivos significativos, superando a los tratamientos tradicionales. Estudios prospectivos muestran disminuciones sustanciales en la depresión hasta 12 meses después del tratamiento, con altas tasas de respuesta y remisión. Además, la psilocibina mejora la calidad de vida, reduce la ansiedad y mejora la función cognitiva. Sin embargo, se necesitan más investigaciones para comprender mejor su eficacia a largo plazo y compararla con tratamientos estándar. Las limitaciones incluyen la necesidad de muestras más grandes y diversas, así como un seguimiento más prolongado y controlado con placebo. Se sugiere una mayor exploración de los modelos psicoterapéuticos y el papel de la expectativa en el tratamiento con psilocibina. Aunque prometedora, la psilocibina plantea desafíos regulatorios y de diseño de estudio. La investigación futura debe abordar estas limitaciones para determinar mejor su eficacia y seguridad como tratamiento complementario para la depresión mayor.

Palabras clave

Antidepresivos, depresión, depresión resistente al tratamiento, eficacia, psicoterapia, psilocibina, seguridad, trastorno depresivo mayor.



Abstract

This systematic review, following the PRISMA method, used the PUBMED/MEDLINE and The Cochrane Library search engines, finding 211 results and selecting 9 studies, including randomized clinical trials (RCTs) and clinical trials. The CASPe tool was used to assess the risk of bias. Several studies have shown that psilocybin-assisted therapy has notable, rapid, and long-lasting antidepressant effects in patients with major depressive disorder (MDD). Psilocybin offers therapeutic advantages, such as low addiction potential and minimal adverse effects, compared to other treatments such as ketamine. Mystical experiences during psychedelic sessions predict positive therapeutic effects and reductions in long-term depression. Combining psilocybin with psychotherapy produces significant antidepressant effects, outperforming traditional treatments. Prospective studies show substantial decreases in depression up to 12 months after treatment, with high response and remission rates. Additionally, psilocybin improves quality of life, reduces anxiety, and improves cognitive function. However, more research is needed to better understand its long-term effectiveness and compare it with standard treatments. Limitations include the need for larger and more diverse samples, as well as longer, placebo-controlled follow-up. Further exploration of psychotherapeutic models and the role of expectancy in psilocybin treatment is suggested. Although promising, psilocybin poses regulatory and study design challenges. Future research should address these limitations to better determine its efficacy and safety as an adjunctive treatment for major depression.

Keywords

Antidepressants, depression, efficacy, major depressive disorder, psychotherapy, psilocybin, safety, treatment-resistant depression.

Introducción

La depresión es una de las condiciones mentales más comunes y debilitantes que afecta a más de 300 millones de personas en todo el mundo, situándose como una de las principales causas de sufrimiento prolongado, discapacidad y muerte prematura, lo que equivale al 3.8% de toda la población (OMS, 2022). La realidad es que este trastorno mental es el más frecuente en España y se perfila como el cuarto país europeo con mayor prevalencia, con un índice de entre el 5% y el 10%, es decir, entre dos y cuatro millones de españoles (OMS, 2021). Aproximadamente un tercio de las personas con trastorno depresivo mayor (TDM) progresan hacia una depresión resistente al tratamiento (DRT), definida como la falta de respuesta a al menos dos tratamientos antidepresivos de dosis y duración adecuadas dentro de un episodio depresivo mayor (Brown et al., 2019). Aproximadamente tres de cada cuatro personas con DRT reciben tratamiento con cuatro o más líneas de medicación antes de lograr una respuesta tolerable (Cipriani et al., 2018). Es particularmente problemática la falta de alternativas de tratamiento terapéuticas efectivas porque la tasa de resistencia y el riesgo de recaída aumentan progresivamente con ciclos sucesivos de tratamiento (Rush et al., 2006). Aunque se dispone de farmacoterapias eficaces para esta enfermedad, estos fármacos tienen una eficacia limitada, producen efectos adversos y se asocian con problemas de cumplimiento por parte del paciente (Davis et al., 2021). Las limitaciones de las farmacoterapias actuales presentan una necesidad urgente e insatisfecha para las personas con TDM. Las personas con DRT tienen una carga de enfermedad notablemente mayor, es decir, una mayor gravedad, cronicidad, riesgo de suicidio y una menor calidad de vida que personas con TDM que responden a tratamientos de primera o segunda línea (Goodwin et al., 2023). El DRT acarrea un enorme impacto social e incurre en el doble de costes que el TDM no resistente al tratamiento. A esto hay que sumarle una mayor probabilidad de desempleo, menor productividad en el trabajo y una pérdida significativamente mayor de años de vida debido a la enfermedad (Goodwin et al., 2023). Por tanto, dada la carga adicional y el importante costo social de la resistencia a los tratamientos existentes y a pesar de la disponibilidad de numerosos fármacos antidepresivos, se necesitan nuevos enfoques de tratamiento para las personas que sufren este tipo de trastorno. Los avances recientes en las terapias antidepresivas se han centrado en nuevos mecanismos de acción y una mayor rapidez de respuesta a los resultados relacionados con la calidad de vida y el funcionamiento psicosocial, así como los

síntomas centrales del TDM. Esto ha renovado el interés en el potencial terapéutico de las drogas que producen experiencias psicodélicas, como la psilocibina (Goodwin et al., 2023).

La psilocibina es un alcaloide triptamina, al igual que la serotonina, que se encuentra en varias especies de hongos *Psilocybe*, siendo la especie *Psilocybe cubensis* la más conocida (Passie et al., 2002). La psilocibina es un pro-fármaco, es decir, una sustancia inactiva que al ingerirse se metaboliza en otra sustancia que sí es activa (la psilocina). La principal diana farmacológica que resulta ampliamente relevante para explicar los complejos efectos de la psilocibina es el receptor 5-HT_{2A}, aunque también muestra una gran afinidad por los 5-HT_{1D}, 5-HT_{2C}, 5-HT_{2B}, 5-HT₅, 5-HT₆, 5-HT₇ y en menor grado el 5-HT_{1A} (Oña, 2022).

Recientemente se han realizado estudios como el de Hesselgrave et al., (2021), que muestran que la psilocibina tiene propiedades antidepresivas independientes del receptor 5-HT_{2A}, lo cual sugiere que no solo su acción sobre este receptor puede resultar clínicamente útil en el trastorno depresivo.

Centrándonos en la acción directamente asociada al agonismo de los psicodélicos en el receptor 5-HT_{2A}, provoca efectos antidepresivos, antiinflamatorios y neuroprotectores. Respecto a los efectos antidepresivos, se debe mencionar que las regiones cerebrales con mayor densidad de este receptor son la corteza prefrontal, las cortezas de los lóbulos parietal, temporal y occipital, el área entorrinal, algunos núcleos del hipotálamo, el claustró o los núcleos laterales de la amígdala. Estas regiones están muy involucradas en muchos procesos cognitivos, en la regulación emocional, en la introspección y en la autoconciencia, por lo que, con la modulación de todas estas funciones se consigue “mejorar el estado de ánimo”. Esto se consigue por distintas vías, tanto a partir de un aumento de producción y liberación de serotonina, como también de la neurotransmisión de glutamato, que termina por generar neuroplasticidad, que también está asociado a efectos antidepresivos (Oña, 2022).

En publicaciones científicas de los últimos años, se ha empezado a denominar a las drogas psicodélicas con el término de “psicoplastógenos”, debido a su gran capacidad para promover la plasticidad cerebral. Estos efectos de neuroplasticidad son principalmente regulados por un aumento de la neurotransmisión del glutamato, siendo una de las consecuencias del agonismo en el receptor 5-HT_{2A}, según describe Oña en su investigación (2022).

Respecto a los efectos neuroendocrinos, se debe tener en cuenta que la psilocibina aumenta los niveles de cortisol. En un reciente estudio, se observó que efectivamente, las personas con depresión, presentaban niveles de cortisol significativamente más bajos respecto al grupo de control, que no tenía depresión (Osorio et al., 2015).

Debemos destacar los efectos psicológicos, ya que son parte importante de los efectos terapéuticos. La administración puntual de drogas psicodélicas en las que los pacientes son acompañados por sus terapeutas en un viaje transformador, es todo un cambio de paradigma en la práctica psicoterapéutica. Los efectos psicológicos que estas drogas inducen, permiten vivir experiencias personales profundamente significativas y llenas de sentido, pudiendo acceder a estados de una clara y aumentada introspección y potenciar la relación con sus terapeutas, lo que se consideran beneficios psicológicos de estas sustancias psicodélicas. También se ha observado que la personalidad puede ser susceptible de algunas modificaciones tras experiencias intensas con psicodélicos. En especial se han reportado aumentos en algunos rasgos de personalidad como “optimismo” o “apertura a la experiencia”, entendida como la disposición de la persona a probar cosas nuevas o salir de su zona de confort (Oña, 2022).

Otro de los aspectos a tener en cuenta es que la mayoría de drogas psicodélicas tienen poca toxicidad fisiológica. La psilocibina por ejemplo se considera una sustancia extremadamente segura a nivel fisiológico, encontrándose entre los efectos adversos más frecuentes las cefaleas, náuseas dosis-dependiente y la rabdomiólisis (Carhart-Harris et al., 2021).

Otra reacción adversa posible en el uso clínico de psicodélicos son los “malos viajes”, que consisten en estados de elevada ansiedad, ataques de pánico y despersonalización, especialmente con el uso de dosis moderadas o altas de psilocibina (Oña, 2022).

Por último, mencionar el fenómeno de la tolerancia, produciéndose un acostumbramiento a los efectos de la psilocibina por un consumo continuado, teniendo que aumentar la dosis para poder experimentar los mismos efectos (Oña, 2022).

Diversos estudios llevados a cabo en diferentes países como Estados Unidos (Davis et al., (2020)); Guyasnkán et al., (2022)) Reino Unido (Carhart-Harris et al., (2016); Carhart-Harris et al., (2018)); Suiza (Becker et al., (2021)) o Canadá (Breitbart et al., (2018)), concluyen que la psilocibina combinada con terapia psicológica es eficaz en el tratamiento de los trastornos depresivos. Es muy probable que entre el año 2023-2024, la psicoterapia asistida con psilocibina y MDMA ya se haya aprobado por parte de la FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos) o la EMA (Agencia reguladora de Europa) (Oña, 2022). En Australia, la Administración de Bienes Terapéuticos (TGA por sus siglas en inglés) ha dado su aprobación para permitir que fármacos que contienen sustancias psicodélicas como la psilocibina y el MDMA, sean prescritos por psiquiatras autorizados (García, 2023). En Canadá, la Agencia de Salud de Canadá (Health Canada) acaba de autorizar a los médicos el acceso controlado a sustancias psicodélicas para tratamientos de salud mental. El estado de Oregon en Estados Unidos, fue el primero en dar el gran paso de despenalizar la psilocibina en noviembre de 2020, permitiendo su uso para fines terapéuticos en la depresión grave o el TEPT. Otros estados con propuestas en firme de legalizar la psilocibina son California, Nueva York o Nueva Jersey. Por último, en España, los ensayos clínicos con psilocibina, MDMA, LSD, ibogaína y DMT están muy avanzados, en previsión de que la EMA los autorice para el tratamiento de la depresión, TEPT, ansiedad y adicciones (Oña, 2022).

En España fue aprobada en 2020 la esketamina, fármaco con efectos psicodélicos comercializado con el nombre de Spravato pulverizador nasal. Este medicamento en combinación con un ISRS o IRSN, está

indicado en adultos con trastorno depresivo resistente al tratamiento, que no han respondido al menos a dos tratamientos diferentes con antidepresivos en el episodio depresivo moderado o grave actual, y siempre de forma conjunta con psicoterapia (Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios, AEMPS, 2019).

A modo de conclusión, debido a la falta de recursos terapéuticos eficaces disponibles para el tratamiento de la DRT, la hipótesis que se plantea en el presente trabajo es si la psilocibina es una sustancia psicodélica eficaz en el tratamiento del trastorno depresivo y puede constituir una nueva alternativa efectiva de tratamiento. Por lo que los objetivos irán encaminados a investigar el efecto de la terapia con psilocibina en pacientes con trastorno de depresión mayor o depresión resistente al tratamiento, examinar la eficacia de la psilocibina en pacientes afectados con dicha enfermedad y conocer sus potenciales riesgos y efectos adversos.

Métodos

La presente revisión sistemática ha sido realizada siguiendo las directrices del método PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) (Page et al., 2021) partiendo de la pregunta de investigación PICO (población, intervención, comparación, resultados (outcome en inglés)):
¿Es la terapia con psilocibina combinada con terapia psicológica un tratamiento seguro y eficaz para adultos con trastorno depresivo mayor (TDM) o trastorno depresivo resistente al tratamiento (DRT)?

P: Adultos con TDM o DRT.

I: Terapia con psilocibina combinada con terapia psicológica.

C: Tratamiento antidepresivo convencional.

O: Seguridad y eficacia del tratamiento para la depresión.

Criterios de elegibilidad

Los criterios de inclusión utilizados para la selección de los estudios incorporados en nuestra revisión sistemática fueron:

- Artículos de investigación publicados en el periodo temporal 2013-2023.
- Idioma inglés o español.
- Acceso libre al texto completo.
- Población adulta: participantes con edad comprendida entre los 18 y los 80 años.
- Ensayos clínicos y ensayos controlados aleatorizados (ECA).
- Pacientes diagnosticados con depresión mayor o depresión resistente al tratamiento.
- Tratamiento con psilocibina.
- Personas con o sin tratamiento antidepresivo convencional.
- Acompañado con terapia psicológica.

Los criterios de exclusión aplicados para descartar las referencias no acordes a nuestro estudio fueron:

- Artículos publicados antes de 2013 o después de 2023.
- Artículos en otros idiomas que no sean inglés o español.
- Artículos sin acceso libre al texto libre.
- Estudios con participantes menores de 18 años o mayores de 80 años.
- Estudios de casos y controles, informes de casos, revisiones y ensayos clínicos no controlados.
- Estudios que incluyeron participantes con cáncer, antecedentes de trastorno psicótico, intento de suicidio grave, hospitalización.
- Artículos donde no fuese la psilocibina el objeto del estudio.
- Artículos donde se incluyese a personas con otros tratamientos no relacionados con este estudio.
- Estudios que no utilizaron terapia psicológica.

El proceso global de selección de los estudios queda resumido en el **Anexo (Tabla 1)**.

Fuentes de información

La búsqueda de esta revisión sistemática se finalizó el día 22 de diciembre de 2023, en varias bases de datos electrónicas como PUBMED/MEDLINE y la COCHRANE LIBRARY. Para aumentar la información se utilizaron además libros especializados en psicología y uso de psicodélicos (Oña. G (2022). *Tu cerebro con psicodélicos*), así como webs de organizaciones referentes (*World Health Organization (s.f.)*) en el tema tratado en esta revisión sistemática.

Estrategia de búsqueda

Se utiliza la base de datos PUBMED/MEDLINE y la COCHRANE LIBRARY para buscar publicaciones en castellano e inglés en años comprendidos entre 2013 y 2023. Se amplía la búsqueda a 10 años por tratarse de un tema novedoso del que no se dispone demasiada información y de este modo poder obtener estudios con mayor evidencia científica.

Los términos clave utilizados bajo diferentes combinaciones en nuestro estudio han sido: “*adult*”, “*depressive disorder*”, “*depression*”, “*psilocybin*”, “*magic mushrooms*”, “*clinical trial*”, “*randomized controlled trial*”.

En la planificación de la búsqueda, se utilizaron palabras clave relacionadas con las variables de interés junto con los operadores booleanos AND y OR.

La ecuación de búsqueda empleada en los diferentes buscadores fue la siguiente: (*psilocybin OR magic mushrooms*) AND (*depression OR depressive disorder*) AND (*clinical trial OR randomized controlled trial*)).

Para la realización de la búsqueda en ambos buscadores se utilizaron también los siguientes filtros específicos:

- Tipo de estudio: ECA y ensayos clínicos.
- Año: de 2013 a 2023.

- Acceso libre al texto completo.

La estrategia de búsqueda realizada en los buscadores PUBMED/MEDLINE y la COCHRANE LIBRARY se muestra en la **Tabla 2** disponible en **Anexo**. La fecha en que se consultaron por última vez todas ellas fue el 22 de diciembre de 2023.

Proceso de selección de los estudios

El autor del trabajo llevó a cabo el proceso de manera manual, donde identificó los estudios en diversas bases de datos. En una primera fase, se llevó a cabo una selección de referencias a través de títulos y resúmenes, descartando los artículos que no cumplieran con los criterios de búsqueda. Posteriormente, realizamos una segunda fase en la que se revisaron a fondo los artículos que sí cumplían con los criterios, verificando su correspondencia mediante la lectura completa del texto. Aquellos artículos que carecían de información suficiente para determinar su idoneidad fueron excluidos.

En aquellas referencias bibliográficas encontradas en las que había alguna duda sobre su inclusión o exclusión en el estudio, tanto en la primera como en la segunda fase del proceso de selección, se procedió a su debate en conjunto con el tutor del presente proyecto.

Proceso de extracción de datos

El autor del trabajo llevó a cabo la recopilación de manera autónoma, extrayendo la información más destacada de forma ordenada y homogénea de cada uno de los estudios seleccionados para ser incorporada en la presente revisión, mediante la utilización de un formulario de extracción de datos (Excel). Dicho proceso fue efectuado posteriormente a través de una lectura crítica de todos los estudios seleccionados.

Se consideraron aspectos como la edad de la población analizada, el trastorno depresivo mayor, la resistencia al tratamiento depresivo, el uso de psicofármacos en el tratamiento, la psicoterapia, el diseño del estudio (ensayos controlados aleatorios (ECA) y ensayos clínicos) y las medidas de resultado.

En la revisión de la información de los estudios seleccionados, se procedió a la extracción de la información relevante y necesaria para dar respuesta a los diferentes objetivos planteados, siendo los datos obtenidos:

- Identificación de la referencia (autor, título, año de publicación, revista...)
- Métodos: Tipo de estudio y duración. Calidad del estudio (si lo indican los estudios lo pones, si no lo eliminamos).
- Población: Características demográficas (edad, sexo...). Diagnóstico, comorbilidad, gravedad...etc.
- Intervenciones: Duración, dosis, profesional, ámbito en que se desarrolla, protocolos...etc. Grupo control/placebo.
- Medidas de resultados: instrumento de medida, escala...etc.
- Resultados.

Como resultado del proceso de extracción de datos, se realizó la **Tabla 3** (tabla de *características de los estudios*, **Anexo**) en la que se muestran las características de los estudios incorporados en la presente revisión.

Lista de datos

En la realización de la presente revisión sistemática, los datos de interés relevante utilizados con la finalidad de analizar y responder a los objetivos propuestos han sido:

- Diseño: ECA y ensayos clínicos.
- Muestra: Edad, sexo, diagnóstico de TDM y DRT.
- Método: Dosis de psilocibina, terapia psicológica, uso de placebos.
- Instrumentos y técnicas: Escala de Calificación de Depresión GRID-Hamilton (GRID-HAMD); Inventario Rápido de Sintomatología Depresiva Autoevaluado (QIDS-SR); Inventario de depresión de Beck II (BDI-II); Inventario Rápido de Sintomatología Depresiva -16 ítem (QIDS-SR-16); Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS); Escala de Depresión de Hamilton

(HAM-D-17); Inventario Rápido de Sintomatología Depresiva (QIDS-SR-14); Inventario de Depresión de Beck 1A (BDI-1A); Escala de Síntomas del Trastorno Depresivo Mayor (SMDDS); Cuestionario de Depresión de Oxford (ODQ).

- Resultados:
 - Puntuaciones medias de GRID-HAMD: rango de puntuación 0-27, donde las puntuaciones más altas indican depresión muy grave.
 - Medidas de resultados secundarias para los síntomas depresivos: Inventario de Depresión de Beck II (BDI-II): rango de puntuación: 0-63, puntuaciones más altas indican depresión grave; Symptom Checklist-90-Revised (SCL-90-R) escala de 90 ítems que va desde 0, puntuación más baja, hasta 360, puntuación más alta.
 - Medidas de gravedad de la depresión: Inventario Rápido de Síntomas Depresivos (QIDS-SR-16), definido como una puntuación de 0 a 5. Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) con puntuación de 0 a 60, siendo la mayor puntuación la más grave. Inventario de Depresión de Beck II (BDI-II): rango de puntuación: 0-63, puntuaciones más altas indican depresión grave
 - Medidas clasificadas por los participantes de los efectos agudos de la psilocibina: Revised Mystical Experience Questionnaire (MEQ30).
 - Bienestar general atribuido a la psilocibina: Cuestionario de Efectos Persistentes (PEQ) escala de 6 puntos.
 - Medidas de seguridad del riesgo de suicidio: Escala de Clasificación de Gravedad del Suicidio de Columbia (C-SSRS).
 - Medidas exploratorias de eficacia: Inventario Rápido de Sintomatología depresiva-16 ítem (QIDS-SR-16), Escala de Calificación de Depresión de Montgomery-Asberg (MADRS).
 - Tamaños del efecto de la psilocibina: fórmula g de Hedges y d de Cohen.
 - Regresión logística para analizar los resultados secundarios de respuesta y remisión de la depresión: QIDS-SR-16.
 - Resultados adicionales de respuesta y remisión de la depresión: BDI-1A, HAM-D. -17 y el

MADRS.

Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios individuales

Para llevar a cabo la evaluación del riesgo de sesgo de los estudios individuales, antes de comenzar la revisión se ha desarrollado un protocolo detallado que especifica los criterios de inclusión de los estudios, los métodos de búsqueda, la extracción y la síntesis de los datos, así como los criterios para evaluar dicho riesgo. Una vez identificados los estudios relevantes se aplican las herramientas de evaluación de riesgo de sesgo a cada estudio de manera independiente y sistemática, mediante la herramienta desarrollada por el Centro Cochrane Iberoamericano (2012). El riesgo de sesgo de los diferentes estudios presentes en esta revisión sistemática se clasifica teniendo en cuenta el sesgo de selección, el sesgo de realización, el sesgo de desgaste, el sesgo de detección y el sesgo de notificación, entre otros. Para el sesgo de selección se tienen en cuenta la generación de la secuencia, a causa de una generación inadecuada de la secuencia de aleatorización y el ocultamiento de la asignación, a causa de una ocultación de las asignaciones antes de asignarlas. Para el sesgo de realización se considera el cegamiento de los participantes a causa de un conocimiento por parte de los mismos y del personal durante el estudio de las intervenciones asignadas. Respecto al sesgo de detección se considera el cegamiento de los evaluadores del resultado a causa del conocimiento por parte de los evaluadores de los resultados de las intervenciones asignadas. Para el sesgo de desgaste se tienen en cuenta si existen datos incompletos de resultado a causa de la cantidad, la naturaleza o el manejo de los datos de resultados incompletos. En el sesgo de notificación, la notificación selectiva de los resultados a causa de la notificación selectiva de los mismos (Centro Cochrane Iberoamericano, 2012).

Medidas del efecto

Las medidas del efecto utilizadas en los diferentes estudios y que se especifican en el apartado 3.4 de los Resultados, fueron las siguientes:

- **Puntuaciones medias (SD) de Grid-HAMD:** compara la puntuación media entre el grupo de tratamiento inmediato y el grupo de tratamiento retrasado en diferentes momentos. Informa de la diferencia en las puntuaciones medias, junto con intervalos de confianza y valores de p .
- **Tamaños del efecto (Cohen d):** calcula los tamaños del efecto utilizando el estadístico de *Cohen d* para comparar puntuaciones de GRID-HAMD entre grupos de tratamiento inmediato y grupos de tratamiento retrasado. Proporciona tamaños de efecto junto con intervalos de confianza y valores de p .
- **Respuesta clínicamente significativa al tratamiento con psilocibina:** evalúa la proporción de participantes que experimentan una respuesta clínicamente significativa a la intervención, definida en la puntuación de GRID-HAMD. Informa sobre el porcentaje de participantes con respuesta clínicamente significativa.
- **Respuesta al tratamiento y remisión de la depresión:** evalúa la proporción de participantes que alcanzan la remisión, definida como una puntuación de GRID-HAMD.
- **Diferencia en el cambio de LSM (media de mínimos cuadrados):** esta medida se utiliza para comparar el cambio en las puntuaciones entre diferentes grupos de tratamiento y comparar varias medidas como la depresión, el afecto positivo, el afecto negativo, la ansiedad, la función y la calidad de vida.
- **Intervalo de confianza:** se proporciona un intervalo de confianza para cada diferencia e indicar la precisión de la estimación (IC) del 95%..
- **Valor p :** indica valores de p en todas las mediciones, que sugieren una significancia estadística en las diferencias observadas. Todas las pruebas estadísticas utilizaron una $P < 0,05$ para determinar la significación estadística.
- **Diferencia de proporciones:** diferencias en la proporción de pacientes que experimentaron una respuesta QIDS-SR-16 y remisión QIDS-SR-16 entre grupos. Esta medida indica cuánto difieren las proporciones de pacientes que experimentaron mejoría entre los grupos.
- **Diferencia absoluta:** informa sobre la gravedad de los síntomas en comparación con el valor inicial para la condición de psilocibina, en relación con la gravedad de los síntomas de

depresión. Indica la magnitud de la reducción de los síntomas de depresión en términos de puntos en escalas como MADRS y BDI.

- **Eventos adversos (EA):** proporciona información sobre los eventos adversos asociados con cada tratamiento, en este caso, la psilocibina.

Métodos de síntesis

A modo de resumen, hemos condensado los hallazgos de los estudios individuales revisados en esta investigación para ofrecer una visión global de la evidencia científica disponible y su calidad. Utilizamos una metodología de síntesis narrativa, que implica un análisis cualitativo de los resultados. Para este propósito, creamos una tabla que resume la siguiente información (consulte la **Tabla 4 resultados de la síntesis** en los **Anexos**).

- Tipo de estudio
- Características y número de participantes
- Tipo de intervenciones
- Comparador
- Resultados relevantes

Evaluación del sesgo de publicación y certeza de la evidencia.

Para evaluar la calidad metodológica y el riesgo de sesgos de nuestros estudios seleccionados, se utilizó la herramienta CASPe (Critical Appraisal Skills Programme, en su versión española) (Cabello, 2005), metodología utilizada para evaluar de manera sistemática la calidad de los ensayos clínicos. Este programa proporciona un marco estructurado para que los investigadores y profesionales de la salud puedan analizar de manera crítica la validez y la aplicabilidad de la evidencia proveniente de estudios clínicos. Dicha herramienta comienza ayudando a entender la pregunta de investigación planteada en el estudio clínico, identificando claramente la población de estudio, la intervención o exposición evaluada, el grupo de comparación y los resultados de interés. Se evalúa el diseño del estudio clínico, determinando si es adecuado para responder a la pregunta de investigación y si minimiza los sesgos potenciales. Los ensayos

clínicos controlados aleatorizados suelen considerarse el estándar de oro en la investigación clínica, y CASPe presta atención a la forma en que se implementa este diseño. Midiendo la validez interna determina si los resultados del estudio son confiables y se deben principalmente a la intervención evaluada, calculando la aleatorización, el enmascaramiento, la comparabilidad de los grupos al inicio del estudio y la completitud del seguimiento. Por otro lado, analiza la validez externa de los resultados para comprobar si son generalizables a otras poblaciones o contextos, considerando su población y las condiciones del estudio son similares a las de la práctica clínica habitual, ayudando a determinar la relevancia de los hallazgos para la toma de decisiones clínicas. También examina la forma en que se presentan y analizan los resultados del estudio, evaluando si se utilizan métodos estadísticos apropiados, si se informan adecuadamente los resultados y si los tamaños de la muestra son suficientes para detectar diferencias clínicamente significativas.

Esta herramienta se compone de 11 preguntas para guiar la evaluación del estudio, las cuales abordan áreas como el riesgo de sesgo. Estas preguntas tienen respuestas de sí, no o no sé, dando una puntuación De SI:1, NO: 0, NO SE:0 que nos permitirá obtener un resultado numérico que se relaciona con la calidad del estudio (ver **Tabla 5, Anexo**).

Para los ensayos controlados aleatorios (ECA), se emplean las siguientes preguntas de la herramienta:

1. ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?
2. ¿Fue aleatoria la asignación de pacientes a los tratamientos?
3. ¿Se mantuvo la comparabilidad de los grupos a través del estudio?
4. ¿Fue adecuado el manejo de pérdidas durante el estudio?
5. ¿Fue adecuada la medición de los desenlaces?
6. ¿Se evitó la comunicación selectiva de resultados?
7. ¿Cuál es el efecto del tratamiento para cada desenlace?
8. ¿Cuál es la precisión de los estimadores del efecto?
9. ¿Puede aplicarse estos resultados en tu medio o población local?
10. ¿Se han tenido en cuenta todos los resultados y su importancia clínica?

11. ¿Los beneficios a obtener justifican los costes y riesgos?

Resultados

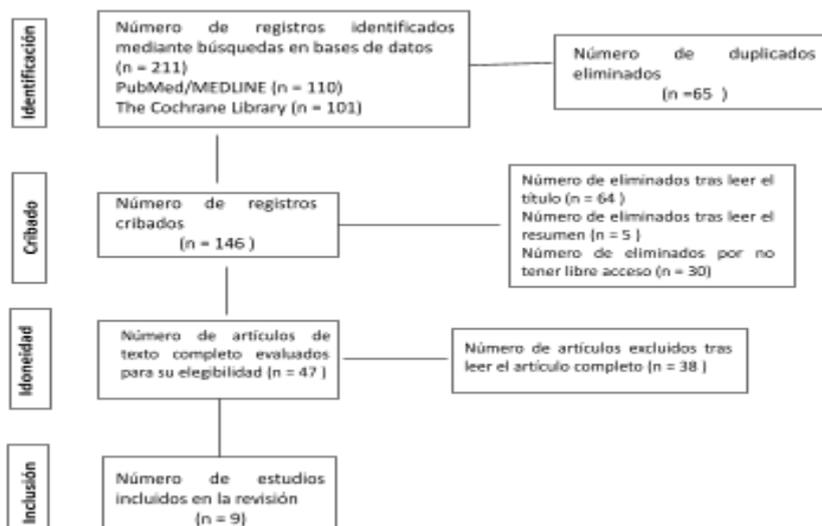
Selección de los estudios

Se realiza una primera consulta en PUBMED/MEDLINE que comprende 110 resultados con la siguiente búsqueda booleana desde el año 2013 al año 2023: *“(psilocybin OR magic mushrooms) AND (depression OR depressive disorder) AND (clinical trial OR randomized controlled trial)”*.

Por otro lado, por medio de la base de datos COCHRANE LIBRARY se obtienen 101 resultados con la misma búsqueda booleana utilizada en PUBMED/MEDLINE: *“(psilocybin OR magic mushrooms) AND (depression OR depressive disorder) AND (clinical trial OR randomized controlled trial)”*.

Tras una búsqueda bibliográfica en la base de datos PUBMED/MEDLINE y LA COCHRANE LIBRARY se encuentran 211 resultados. Tras eliminar 65 duplicados se revisaron 146 artículos por título y resumen, de los cuales se excluyeron 64 por título y 5 por resumen. Por otro lado se descartan también aquellos artículos sin libre acceso, en total 30, eliminando un total de 99 artículos. Por tanto, se seleccionaron 47 artículos para su lectura a texto completo, de los que se excluyeron 38. Finalmente se incluyeron 9 artículos que cumplían con los criterios de selección establecidos. (Figura 1).

Figura 1: Diagrama de flujo



El resultado del proceso de selección de los estudios se describe en la **Tabla 6** (ver **Anexo**).

Por otro lado, los 38 artículos excluidos que aparentemente cumplían los criterios de inclusión se encuentran en la **Tabla 7** (ver **Anexo**).

Características de los estudios individuales.

A continuación se explican las características de los estudios individuales (ver **Tabla 3**, *características de los estudios, Anexo*).

- Davis et al., (2020): edad media de 39,8 años, compuesto por 16 mujeres y 8 hombres (n=24) con diagnóstico de TDM. Ensayo clínico aleatorizado controlado con lista de espera. Se administraron dos sesiones de psilocibina (sesión 1: 2mg/70kg; sesión 2: 30 mg/70 kg) en un contexto psicoterapéutico de apoyo (aproximadamente 11 horas). Los participantes fueron asignados al azar en condición de tratamiento inmediato y en condición de tratamiento retrasado (8 semanas). Instrumentos utilizados: GRID-HAMD; QIDS-SR; SCID-5; SCID-5 Screening; SCID-5 e; Inventario de Evaluación de la Personalidad; BDI-II; C-SSRS; HAS; STAI.
- Gukasyan et al., (2022): edad media de 39,8, compuesto por 16 mujeres y 8 hombres (n=24) con diagnóstico de TDM. Ensayo aleatorizado controlado con lista de espera. Participantes asignados al azar a una condición de tratamiento inmediato o diferido (8 semanas) en la que recibieron dos dosis de psilocibina. Instrumentos utilizados: GRID-HAMD; QIDS; BDI-II; MEQ-30; Cuestionario de Efectos Persistentes; C-SSRS.
- Goodwin et al., (2023): edad media de 42,2 años, compuesto por 121 mujeres y 112 hombres (n=233) con diagnóstico de DRT. Ensayo aleatorizado doble ciego con grupo control. Participantes asignados al azar para recibir una dosis única de psilocibina de 25 mg, 10 mg o 1 mg (control). Instrumentos utilizados: MINI; GRID-HAMD; GAD-7; QIDS-SR-16; PANAS; SDS; WSAS; EQ-5D-3L; DSST.
- Carhart-Harris et al., (2016): edad media de 42,6 años, 6 mujeres y 6 hombres (n=12) con diagnóstico de TDM. Ensayo de viabilidad abierto sin grupo de control. Dos dosis orales de

psilocibina (10 mg y 25 mg, con 7 días de diferencia) con apoyo psicológico. Instrumentos utilizados: QIDS-SR16; HAM-D; MINI; MADRS; GAF; BDI-II; STAI; SHAPS.

- Carhart-Harris et al., (2018): edad media de 42,6 años, 6 mujeres y 6 hombres (n=12) con diagnóstico de TDM. Ensayo de viabilidad abierto sin grupo de control con seguimiento a los seis meses. Dos dosis orales de psilocibina (10 mg y 25 mg, con 7 días de diferencia) en un ambiente de apoyo psicológico. Instrumentos utilizados: QIDS-SR16; HAM-D; MINI; MADRS; GAF; BDI-II; STAI; SHAPS.
- Carhart-Harris et al., (2021): edad media de 41 años, 20 mujeres y 39 hombres (n=59) con diagnóstico de TDM. Ensayo aleatorizado controlado doble ciego. 30 pacientes asignados al grupo de psilocibina y 29 al grupo de escitalopram, pacientes asignados en proporción 1:1 para recibir dosis separadas de 25 mg de psilocibina con 3 semanas de diferencia más 6 semanas de placebo diario (grupo psilocibina); dos dosis separadas de 1 mg de psilocibina con 3 semanas de diferencia más 6 semanas de administración oral diaria de escitalopram (grupo escitalopram). Todos los pacientes recibieron apoyo psicológico. Instrumentos utilizados: HAM-D-17; QIDS-SR-16; QIDS-SR-14; BDI-1A; MADRS; FS; STAI; BEAQ; WSAS; SHAPS; WEMWBS; SIDAS; PRSexDQ; LEIS; Inventario de Avance Emocional.
- Von Rotz et al., (2022): edad media de 36,75 años, 33 mujeres y 19 hombres (n=52) con diagnóstico de TDM. Ensayo aleatorizado controlado doble ciego de grupos paralelos. Una dosis única moderada (16 mg) de psilocibina o placebo junto con terapia psicológica de apoyo. Instrumentos utilizados: MINI; MADRS; BDI; MWT-B; CGI; C-SSRS; SCID-II; SCL-90-R; HAM-A; ASC.
- Goodwin et al., (2023): edad media de 42,2 años, 13 mujeres y 6 hombres (n=19) con diagnóstico de DRT. Estudio exploratorio de dosis fija y etiqueta abierta. Una única administración de 25 mg de psilocibina. Instrumentos utilizados: HAM-D-17; MADRS; MINI; MSI-BPD; C-SSRS; CGI; EQ-5D-3L; EQ-VAS; GAD-7; QIDS-SR-16; CGI-I; 5D-ASC.
- Raison et al., (2023): edad media de 41,1 años, 52 mujeres y 52 hombres (n=104) con diagnóstico de TDM. Ensayo clínico aleatorizado con grupo de control. Participantes asignados al azar en una proporción 1:1 para recibir una dosis única de psilocibina (25 mg) versus niacina

placebo (100 mg) administrada con apoyo psicológico. Instrumentos utilizados: MADRS; SDS; CGI; HAS; Q-LES-Q; SMDDDS; ODQ.

Riesgo de sesgo de los estudios individuales.

Tras realizar el estudio de los riesgos individuales de los estudios seleccionados mediante la herramienta Cochrane, se indican los resultados obtenidos:

- **Davis et al., (2020):**
 - Sesgo de selección: el estudio se lleva a cabo con una muestra pequeña predominantemente compuesta por participantes blancos no hispanos. Esto limita la generalización de los resultados a poblaciones más diversas.
 - Sesgo de seguimiento: el estudio tuvo un seguimiento a corto plazo, lo que limita la comprensión de los efectos a largo plazo de la intervención.
 - Sesgo de información: no se proporciona información sobre la aleatorización de los participantes o el cegamiento de los evaluadores, lo que puede influir en la validez de los resultados.
 - Sesgo de confirmación: se menciona la necesidad de investigaciones adicionales para determinar la seguridad y eficacia de la intervención, lo que sugiere una posible falta de confirmación de los resultados obtenidos.
 - Sesgo de medición: no se informa sobre la forma en que se realizó la psicoterapia, ni sobre la capacitación y las características de los terapeutas. Esto puede influir en la interpretación de los resultados y en la replicabilidad de la intervención.
- **Gukasyan et al., (2022):**
 - Sesgo de información y de selección: aunque menciona que la medida de resultado primaria fue evaluada por evaluadores médicos cegados, no se proporciona información sobre el proceso utilizado para mantener el cegamiento de los evaluadores. Además, el hecho de que el 33% de los participantes informaron haber usado antidepresivos durante el periodo de seguimiento introduce un sesgo de información, ya que puede afectar los

resultados y dificultar la determinación de los efectos de la psilocibina.

- Sesgo de diseño del estudio: el diseño incluyó un grupo de control en lista de espera pero no un grupo de comparación a largo plazo, lo que limita la capacidad de evaluar los efectos a largo plazo del tratamiento con psilocibina en comparación con otras intervenciones o la ausencia de tratamiento.
- Sesgo de expectativas: la falta de un grupo de comparación adecuado para evaluar los efectos del placebo puede introducir un sesgo al no poder distinguir entre los efectos reales del tratamiento y los efectos debidos a las expectativas o al placebo.
- **Goodwin et al., (2023):**
 - Sesgo de comparación: el estudio menciona que no incluyó un grupo de comparación activo, lo que puede limitar la capacidad de establecer la eficacia relativa de la psilocibina en comparación con otras intervenciones o placebos.
 - Sesgo de desenmascaramiento: los participantes podrían haber sido conscientes de la dosis que estaban recibiendo, aunque se argumenta que la falta de evaluación formal de la capacidad de los participantes para identificar su dosis podría minimizar este sesgo, podría potencialmente ser una preocupación.
 - Sesgo de selección de muestra: la población del estudio no era completamente representativa a grupos de pacientes del mundo real, ya que se carece de diversidad étnica, y excluye individuos con un riesgo significativo de suicidio. Esto podría limitar la generalización de los resultados a poblaciones más diversas o con diferentes características clínicas.
 - Sesgo de potencia insuficiente: el estudio reconoce que no tenía suficiente poder estadístico para evaluar la importancia de las diferencias reportadas.
 - Sesgo de generalización: no se puede asumir que los efectos observados con la psilocibina en esta muestra se apliquen a otras preparaciones del fármaco o incluso a otras poblaciones, ya que este estudio se centró en una dosis específica en una población específica.

- **Carhart-Harris et al., (2016):**
 - Sesgo de diseño abierto: al tratarse de un diseño abierto, tanto los participantes como los investigadores conocían el tratamiento administrado. Esto puede llevar a sesgos en la interpretación de los resultados, ya que tanto los participantes como los investigadores podrían tener expectativas sobre los resultados del tratamiento, influyendo en la percepción de eficacia del mismo.
 - Sesgo de selección: los pacientes fueron remitidos al estudio por ellos mismos o a través de médicos. Al referirse ellos mismos al estudio buscaron activamente el tratamiento, pudiendo tener expectativas diferentes y más altas sobre los resultados del tratamiento en comparación con aquellos remitidos por médicos.
 - Sesgo de expectativa y sugestionabilidad: los resultados positivos observados en el estudio pueden atribuirse en parte a la expectativa y sugestionabilidad de los pacientes, pudiendo inflar los tamaños de efecto, distorsionando la verdadera eficacia del tratamiento.
 - Sesgo de información: se reconoce la posibilidad de que los pacientes sean capaces de discernir si están recibiendo el tratamiento activo o un placebo, lo que influye en los resultados clínicos observados.
 - Sesgo de tamaño de muestra: al realizarse con una escala pequeña existe el riesgo de que los tamaños del efecto observados estén inflados debido a la variabilidad natural y a la falta de poder estadístico para detectar diferencias significativas.
- **Carhart-Harris et al., (2018):**
 - Sesgo de selección y de rendimiento: la falta de un grupo de control en un diseño abierto no puede atribuir los resultados únicamente al tratamiento con psilocibina
 - Sesgo de interpretación: al describir los resultados como prometedores antes de realizar los ensayos más grandes y controlados, existe un riesgo de interpretación optimista.
 - Sesgo de publicación: estudios previos revisados con resultados positivos tienen mas probabilidad de ser aceptados para su publicación que los estudios con resultados negativos.

- **Carhart-Harris et al., (2021):**
 - Sesgo de selección: la mayoría de reclutados voluntarios se remitieron ellos mismos y expresaron preferencia por la psilocibina sobre el escitalopram.
 - Sesgo de expectativas: no se evaluó la efectividad del cegamiento dentro de cada grupo de tratamiento. Existe la posibilidad de que la asignación del grupo de ensayo a favor de la psilocibina haya influido en los resultados.
 - Sesgo de información: la breve duración del tratamiento con escitalopram puede haber afectado los resultados, ya que dicho fármaco tiene una acción terapéutica retardada sobre la depresión. Este sesgo puede surgir de la falta de tiempo suficiente para que el tratamiento alcance su efecto completo.
 - Sesgo de preferencia del tratamiento: la preferencia por recibir psilocibina sobre el escitalopram podría influir en los resultados y limitar la generalización de los mismos.
- **Von Rotz et al., (2022):**
 - Sesgo de selección: la mayoría de participantes eran caucásicos, lo que puede sesgar los resultados hacia esa población específica y limitar la generalización de los hallazgos a otras poblaciones étnicas. Esto sugiere una falta de diversidad de la muestra lo que podría afectar a la validez externa de los resultados.
 - Sesgo de medición: El estudio no controló empíricamente los aspectos no farmacológicos del tratamiento, como la calidad de la alianza terapéutica y el apoyo psicológico durante las sesiones. Estos aspectos podrían influir en los resultados.
 - Sesgo de evaluación de resultados: fueron los propios médicos los que evaluaron los criterios de valoración. Al estar influenciados por su conocimiento de la asignación del tratamiento o por otras variables no controladas, podría afectar a la objetividad de las mediciones.
 - Sesgo de expectativas: no se controlaron las expectativas con respecto a la asignación del grupo de prueba. Esto induce a las expectativas de los participantes o de los profesionales a influir en los resultados observados.

- **Goodwin et al., (2023):**
 - Sesgo de selección: la exclusión de participantes con alto riesgo de suicidio u hospitalización induce a sesgo ya que los resultados del estudio pueden no ser generalizables a esta población específica.
 - Sesgo de información: el diseño abierto influye en el sesgo de los participantes y las expectativas hacia el tratamiento. Los participantes pueden tener una predisposición a reportar resultados más favorables debido a su conocimiento de estar recibiendo el tratamiento en cuestión.
 - Sesgo de comparación: al no existir grupo de comparación no se puede realizar una comparación válida con estudios que incluyeron la retirada de ISRS. Esto puede sesgar la interpretación de los resultados y limitar su generalización.
 - Sesgo de publicación: se menciona la necesidad de confirmar los hallazgos en un estudio más amplio y controlado por un comparador.
 - Sesgo de expectativas: la declaración de que se necesitan estudios más amplios y doble ciego implica un reconocimiento de que las expectativas sobre los resultados del tratamiento pueden haber influido en los resultados.
- **Raison et al., (2023):**
 - Sesgo de cegamiento: el estudio no evaluó el éxito del cegamiento de la asignación, lo que podría haber afectado a la interpretación de los resultados.
 - Sesgo de placebo activo: el uso de niacina como placebo activo puede haber aumentado la credibilidad de la condición del comparador y mejorado la respuesta al tratamiento. Esto podría haber inflado el tamaño del efecto ajustado al placebo.
 - Sesgo de duración de seguimiento: el criterio de valoración principal de seis semanas después de la dosificación en el estudio es más largo que los criterios de valoración primarios en estudios recientes con psilocibina.
 - Sesgo de fidelidad: aunque se proporcionó un programa de apoyo psicológico protocolizado, no se evaluó la fidelidad al protocolo de apoyo psicológico por parte de los

facilitadores del estudio.

- Sesgo de muestra no representativa: la muestra del estudio era predominantemente blanca, no hispana y de niveles socioeconómicos altos, lo que limita la generalización de los resultados poblacionales a poblaciones más diversas étnica, racial y socioeconómicamente.

Resultados de los estudios individuales

A continuación se explican los resultados de los estudios individuales seleccionados, que se muestran en la **Tabla 8** en **Anexos**.

- ❖ Davis et al., (2020): La puntuación media inicial de GRID-HAMD fue de 22,8, indicando un nivel significativo de depresión al inicio del estudio. Las puntuaciones medias de GRID-HAMD en las semanas 1 y 4 en el grupo de tratamiento inmediato fueron significativamente más bajas que las puntuaciones en las semanas 5 y 8 en el grupo de tratamiento retrasado. Se observaron tamaños de efecto grandes en la semana 5 y la semana 8, indicando una mejora significativa en la depresión en el grupo de tratamiento inmediato. El QIDS-SR mostró una rápida disminución en la puntuación media de depresión desde el inicio hasta el día 1 después de la sesión 1, y esta reducción se mantuvo durante la semana 4 de seguimiento. En general, una gran proporción de participantes mostraron una respuesta clínicamente significativa a la intervención, con más del 50% experimentando remisión de los síntomas depresivos en la semana 1 y la semana 4.
- ❖ Gukasyan et al., (2022): Todos los 24 participantes completaron todas las visitas de seguimiento durante un período de 12 meses. Se observaron reducciones significativas en las puntuaciones GRID-HAMD desde el inicio hasta los seguimientos a los 1, 3, 6 y 12 meses, con diferencias de tamaño del efecto grandes (Cohen $d = 2,3, 2,0, 2,6$ y $2,4$, respectivamente). A los 12 meses, el 75% de los participantes mostraron respuesta al tratamiento (una reducción del 50% en la puntuación GRID-HAMD desde el inicio) y el 58% alcanzó la remisión. No se registraron eventos adversos graves relacionados con la psilocibina durante el período de seguimiento a largo plazo, y ninguno de los participantes informó haber usado psilocibina fuera del contexto del estudio. Las

calificaciones de los participantes sobre el significado personal, la experiencia espiritual y la experiencia mística después de las sesiones predijeron un mayor bienestar a los 12 meses, pero no se asociaron con una mejora en la depresión.

❖ Goodwin et al., (2023): incluyó a 233 participantes con DRT, mostrando que la administración de psilocibina en dosis de 25 mg y 10 mg produjo mejoras significativas en las puntuaciones de depresión, medidas por el QIDS-SR-16, en comparación con una dosis de 1 mg en la semana 3 del tratamiento. Estas mejoras en las puntuaciones de depresión se mantuvieron hasta la semana 12. Además, se observaron mejoras en el afecto positivo y negativo, así como en la ansiedad, con las dosis más altas de psilocibina en comparación con la dosis más baja en la semana 3. También se registraron mejoras en la función, medidas por la puntuación total de SDS y WSAS, con las dosis de 25 mg y 10 mg en comparación con la dosis de 1 mg en la semana 3. Sin embargo, los efectos sobre la calidad de vida y la función cognitiva fueron mejores. En la semana 12, las diferencias en el tratamiento entre los grupos fueron menos pronunciadas, posiblemente debido a la mayor incidencia de inicio temprano de antidepresivos en el grupo de dosis más bajas. Esto sugiere que algunos participantes podrían haber necesitado de una segunda dosis para una respuesta óptima.

En general estos hallazgos respaldan el potencial de la psilocibina como un tratamiento efectivo para la DRT, aunque se necesitan más investigaciones para comprender completamente su eficacia y seguridad a largo plazo.

❖ Carhart-Harris et al., (2016): los 12 pacientes tenían depresión moderada, depresión grave o muy grave al inicio del estudio, once habían recibido algún tipo de psicoterapia antes de participar en el mismo y todos toleraron bien los efectos agudos de la psilocibina, sin que se produjeran efectos adversos graves o inesperados. La intensidad media autoevaluada de la experiencia con psilocibina fue mayor en la sesión de dosis alta que en la de dosis baja. Los efectos psicodélicos agudos de la psilocibina generalmente se manifestaron entre 30 y 60 minutos después de la dosis, alcanzando su punto máximo entre 2 y 3 horas después de la dosis y disminuyendo a niveles insignificantes al menos 6 horas después de la dosis. Los efectos adversos más comunes

fueron ansiedad transitoria, confusión transitoria o trastorno del pensamiento, náuseas leves y transitorias y dolor de cabeza transitorio. Las puntuaciones de depresión (QIDS, BDI), ansiedad (STAI-T) y anhedonia (SHAPS) se redujeron significativamente desde el inicio hasta 1 semana y 3 meses después del tratamiento. Ocho de los 12 pacientes lograron la remisión completa en 1 semana y siete pacientes continuaron cumpliendo los criterios de respuesta a los 3 meses.

❖ Carhart-Harris et al., (2018): con seguimiento a los 6 meses, de las 12 personas que completaron todas las medidas, se observaron reducciones significativas en las puntuaciones de depresión, ansiedad y anhedonia después del tratamiento con psilocibina y tanto las puntuaciones de depresión como de ansiedad se mantuvieron reducidas hasta 6 meses después del tratamiento. Este fue bien tolerado, con efectos secundarios transitorios como ansiedad, dolores de cabeza y náuseas, sin reportar casos de flashbacks o cambios perceptivos persistentes. La mayoría de los pacientes informaron visiones esclarecedoras e informativas, aunque un paciente experimentó confusión acerca de un recuerdo durante la experiencia, lo que se asoció con un empeoramiento transitorio de los síntomas. Se observaron reducciones significativas en las puntuaciones de suicidio y disfunción sexual después del tratamiento. Las dosis más altas de psilocibina (25 mg) se asociaron con mayores experiencias de unidad, espiritualidad, felicidad, perspicacia e imágenes complejas. También se encontraron relaciones significativas entre las experiencias subjetivas durante la administración de psilocibina y los cambios en las puntuaciones de depresión. La mayoría de los pacientes no recibieron tratamientos adicionales dentro de las 5 semanas posteriores al tratamiento con psilocibina aunque algunos pacientes buscaron y obtuvieron psilocibina por su cuenta entre 3 y 6 meses después del tratamiento. La psilocibina puede ofrecer protección contra la recaída en depresión en un grado similar al uso diario de antidepresivos durante 6 meses, según los datos tentativos del estudio.

❖ Carhart-Harris et al., (2021): reclutaron 59 participantes de los cuales 30 fueron asignados al grupo de psilocibina y 29 al grupo de escitalopram. Un porcentaje considerable había suspendido completamente un medicamento psiquiátrico antes de ingresar al ensayo aunque algunos de los pacientes en ambos grupos no completaron todos los procedimientos de

dosificación principalmente debido a restricciones relacionadas con la pandemia de Covid-19. La duración media de la depresión varió entre los grupos y no hubo diferencias significativas entre los grupos en el cambio medio de la puntuación QIDS-SR-16 en la semana 6, que fue el resultado primario. Sin embargo sí que hubo diferencias en la respuesta y remisión de la depresión entre los dos grupos, con una tendencia a favor de la psilocibina en ambos casos. No se observaron eventos adversos graves en ninguno de los grupos. El porcentaje de pacientes que informaron eventos adversos fue similar en ambos grupos, aunque hubo diferencias en los tipos de eventos adversos reportados. Los pacientes en el grupo de psilocibina reportaron mayores mejoras percibidas en ciertos aspectos emocionales en comparación con el grupo de escitalopram.

❖ Von Rotz et al., (2022): aunque se imputaron valores faltantes para los análisis primarios de eficacia debido a problemas relacionados con el Covid-19 en algunos de los participantes, el cambio en la gravedad de los síntomas entre la visita 2 y la última visita del estudio se definió como criterio de valoración principal de eficacia, encontrando efectos significativos del tratamiento en las escalas MADRS y BDI. Las tasas de respuesta y remisión fueron significativamente mayores en el grupo de psilocibina en comparación con el grupo de placebo. Se observó una interacción significativa entre la condición de tratamiento y el tiempo en el cambio de síntomas. Se encontraron diferencias significativas en varias subescalas de evaluación secundarias, indicando una disminución más fuerte de los síntomas en el grupo de psilocibina. Se registraron cambios en los parámetros de seguridad cardiovascular, con un aumento transitorio en la presión arterial y la frecuencia cardíaca en el grupo de psilocibina. Se informaron 11 eventos adversos, todos ellos clasificados como leves o improbables de estar relacionados con la intervención. Se observaron diferencias significativas en los efectos subjetivos entre el grupo de psilocibina y el grupo de placebo. No se encontraron diferencias significativas en la intensidad global entre los que responden y los que no respondieron al tratamiento.

❖ Goodwin et al., (2023): de los 19 participantes que recibieron la dosis de psilocibina y completaron el estudio sin retiros posteriores al tratamiento, todos continuaron con su medicación de ISRS durante el estudio. Se informaron diecisiete eventos adversos en un 63,2% de los

participantes, ninguno de los cuales se consideró grave ni provocó el retiro del estudio. El evento adverso más común fue el dolor de cabeza, tres de ellos experimentaron un aumento de la presión arterial, dos de ellos graves, que requirieron tratamiento con clonidina, aunque todos estos casos se resolvieron antes del final del estudio. Hubo una mejora clínicamente significativa en la puntuación total MADRS desde el inicio hasta la semana 3, con una reducción media de -14.9. La respuesta y la remisión fueron evidentes en varios puntos de seguimiento, con el 42.1% de los participantes siendo respondedores y remitentes en la semana 3. Se observaron mejoras en la calidad de vida, el bienestar, la ansiedad y la depresión autoinformada. Las puntuaciones promedio de diversas escalas (EQ-5D-3L, EQ-VAS, GAD-7, QIDS-SR-16, PANAS) mostraron mejoras significativas en la semana 3. Se observaron alteraciones en la conciencia en todas las dimensiones evaluadas por la escala 5D-ASC, lo que sugiere una amplia variedad de experiencias psicodélicas durante el tratamiento con psilocibina.

❖ Raison et al., (2023): el grupo tratado con psilocibina mostró una mayor reducción en la puntuación de la escala MADRS desde el inicio hasta el día 43, en comparación con el grupo de niacina. Hubo mejoras significativas en varios criterios de valoración, incluida la gravedad de la enfermedad, los síntomas depresivos y de ansiedad autoinformadas, así como en la calidad de vida. Se observaron efectos adversos en ambos grupos, siendo más comunes en el grupo de psilocibina. La mayoría de los efectos adversos fueron leves a moderados. No se observaron cambios clínicamente significativos en los signos vitales ni en las pruebas de laboratorio clínico. No se reportaron conductas suicidas ni autolesiones durante el ensayo.

Resultados de la síntesis.

En lo que respecta a las características de la intervención, en relación a los participantes, los nueve estudios incluidos suman un total de 475 participantes, con una edad media comprendida de 40,89 años. El diseño de los trabajos objeto de revisión consiste en diseños de tipo experimental con medidas de análisis pre y post tratamiento. Se tratan de ensayos clínicos aleatorizados controlados con lista de espera, ensayos clínicos aleatorizados más grupos de control, ensayo aleatorizado controlado doble ciego, ensayo aleatorizado controlado doble ciego con grupos paralelos y ensayos clínicos de viabilidad abierto sin grupo de control. Respecto a los objetivos del presente trabajo, todos los estudios incluidos aplicaron una intervención con psilocibina acompañada de terapia psicológica, lo que permite analizar la efectividad del tratamiento con este fármaco en pacientes con TDM o DRT.

Los diferentes estudios tuvieron como objetivo examinar la eficacia y los posibles efectos adversos de la terapia con psilocibina combinada con terapia psicológica en adultos con trastorno depresivo mayor o resistente al tratamiento.

En los estudios de Davis et al., (2020) y Gukasyan et al., (2022) (n=13) comenzaron el tratamiento de forma inmediata y (n=11) comenzaron con un retraso de 8 semanas. En el estudio de Carhart-Harris et al., (2016) y Carhart-Harris et al., (2018), se dividió el grupo en dos tomas con siete días de diferencia y sin grupo control. Por otro lado en Carhart-Harris et al., (2021), (n=30) fueron asignados al grupo de psilocibina y (n=29) al grupo escitalopram. El estudio de Goodwin et al., (2023) con dosis única, (n=79) recibieron 25 mg de psilocibina, (n=75) 10 mg y (n=79) 1 mg del fármaco (grupo control). Otro estudio del mismo grupo de investigadores (Goodwin et al., 2023) utilizó sesiones con dosis únicas de 25 mg de psilocibina en (n=19) y sin grupos de control. Por último, tanto Von Rotz et al., (2022), como Raison et al., (2023) utilizaron sesiones con dosis únicas dividiendo a los participantes en grupo psilocibina (n=26) y grupo placebo (n=26) para el primer estudio y en el segundo (n=51) grupo psilocibina y (n=53) al grupo placebo.

Otras de las características de la intervención que se han de tener en cuenta son las diferentes dosis administradas en las distintas sesiones. Se debe considerar que en todos los estudios hubo sesiones

preparatorias de psicoterapia, acompañamiento durante las pruebas y sesiones de integración psicoterapéutica al final de los mismos. En el estudio de Davis et al., (2020) y en el de Gukasyan et al., (2022), se dividió el grupo en dos, siendo el primero con condición de tratamiento inmediato con un periodo de intervención de 8 semanas, a los que se les administró una primera dosis de psilocibina moderadamente alta (20mg/70 kg) en la sesión 1 y otra dosis alta (30mg/70kg) en la sesión 2. En el grupo con condición de tratamiento retrasado comenzaron el mismo tratamiento que el grupo de tratamiento inmediato, con las mismas dosis y sesiones, pero con 8 semanas de retraso. Por otro lado, tanto el estudio de Goodwin et al., (2023), Von Rotz et al., (2022), Goodwin et al., (2023) y Raison et al., (2023), administraron dosis únicas de psilocibina de 25 mg, 10 mg o 1 mg en el caso del primero (Goodwin et al., 2023), dosis única de 16 mg de psilocibina o placebo en el estudio de Von Rotz et al., (2022) y dosis únicas de 25 mg de psilocibina en el de Goodwin et al., (2023) y Raison et al., (2023), aunque con grupo placebo en este último.

En cada uno de los estudios se utilizaron instrumentos de evaluación variados como por ejemplo: Escala de Calificación de Depresión GRID-Hamilton (GRID-HAMD); Inventario Rápido de Sintomatología Depresiva Autoevaluado (QIDS-SR); Inventario de depresión de Beck II (BDI-II); Inventario Rápido de Sintomatología Depresiva -16 ítem (QIDS-SR-16);. Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS); Escala de Depresión de Hamilton (HAM-D-17); Inventario Rápido de Sintomatología Depresiva (QIDS-SR-14); Inventario de Depresión de Beck 1A (BDI-1A); Escala de Síntomas del Trastorno Depresivo Mayor (SMDDS); Cuestionario de Depresión de Oxford (ODQ).

Por último, respecto a los resultados más específicos, tras evaluar el antes y después del efecto de la psilocibina más la psicoterapia, se obtuvo que el grupo que había recibido el fármaco tuvo mejoras estadísticamente significativas. Destacando los efectos antidepresivos sustanciales, rápidos y duraderos (Davis et al., 2020; Gukasyan et al., 2020; Carhart-Harris et al., 2016; Carhart-Harris et al., 2018; Von Rotz et al., 2022; Raison et al., 2023), un bajo potencial de adicción y un perfil mínimo de efectos adversos (Davis et al., 2020; Gukasyan et al., 2020; Carhart-Harris et al., 2016; Carhart-Harris et al., 2018; Carhart-Harris et al., 2021; Von Rotz et al., 2022; Goodwin et al., 2023; Raison et al., 2023). Entre otros resultados característicos a tener en cuenta encontramos que la terapia con psilocibina resulta eficaz después de una

o varias administraciones, resultando en una ventaja sustancial frente a los antidepresivos (Davis et al., 2020) y que además, estos efectos antidepresivos se hacen visibles hasta un año después de su administración (Gukasyan et al., 2020). En uno de los estudios (Von Rotz et al., 2022) se demostraron ventajas terapéuticas con sólo una dosis moderada de psilocibina frente al tratamiento con ketamina. En el estudio de Carhart-Harris et al., (2021), donde se comparó la psilocibina con el escitalopram, un ISRS muy común, no hubo diferencias significativas entre un grupo y otro, sin embargo, los resultados secundarios generalmente favorecieron a la psilocibina sobre el escitalopram, pero si es verdad que la ausencia de un grupo de placebo en este estudio limitó las conclusiones.

Sesgos en la publicación y certeza de la evidencia.

La herramienta CASPe (Cabello, 2005), se utiliza en este caso para revisar los estudios incluidos en esta revisión sistemática y de esta forma evaluar la calidad de la evidencia respondiendo a una serie de preguntas que ayudan a evaluar la validez y la aplicabilidad, centrándose en aspectos como la claridad de la pregunta de investigación, la metodología utilizada, la validez de los resultados y la aplicabilidad de los hallazgos de la práctica clínica. Siguiendo dicho protocolo, tanto en el estudio de Goodwin et al., (2023), como en el de Carhart-Harris et al., (2021), como Von Rotz et al., (2022) se obtiene una puntuación de nueve sobre once. Los estudios de Davis et al., (2020), Gukasyan et al., (2022), Goodwin et al., (2023) y Raison et al., (2023) obtienen una puntuación de ocho sobre once y por último, el estudio de Carhart-Harris et al., (2016) y Carhart-Harris et al., (2018) obtienen una puntuación de siete sobre once. Se entiende que a mayor puntaje, menor riesgo de sesgo y mayor calidad metodológica, por lo que se concluye que la validez, la fiabilidad, la calidad metodológica y el riesgo de sesgos es adecuado.

Discusión

Todos los estudios consultados documentan los efectos antidepresivos sustanciales, rápidos y duraderos de la terapia asistida con psilocibina en pacientes con TDM. En todos los ensayos clínicos se demostró que la respuesta antidepresiva fue clínicamente significativa durante varias semanas (Davis et al., 2020; Gukasyan et al., 2022; Goodwin et al., 2023; Carhart-Harris et al., 2018; Carhart-Harris et al., 2021;

Von Rotz et al., 2022; Goodwin et al., 2023; Raison et al., 2023). Por otro lado se hace referencia a la psilocibina como una sustancia con un bajo potencial de adicción y un perfil mínimo de efectos adversos, lo que sugiere ventajas terapéuticas con menos riesgo de problemas asociados que, por ejemplo, la ketamina. Además, en estudios transversales, se ha sugerido que las experiencias de tipo místico y psicológicamente reveladoras durante la sesión psicodélica predicen efectos terapéuticos positivos. Estas experiencias de tipo místico, personalmente significativas provocadas por la psilocibina, se asociaron con disminuciones en la depresión. La psilocibina administrada en un contexto psicoterapéutico produjo resultados consistentes con la literatura que mostró que la farmacoterapia y la psicoterapia combinadas fueron más eficaces en el tratamiento del TDM que cualquiera de las intervenciones de forma aislada (Goodwin et al., 2023). Se debe resaltar que debido a los efectos adversos no graves de la psilocibina, que se limitaron al tiempo de las sesiones, estamos hablando de un tipo de intervención que podría ser más aceptable para los pacientes que los medicamentos antidepresivos, ampliamente recetados que confieren efectos sustancialmente más problemáticos como por ejemplo la ideación suicida, la disminución del deseo sexual y el aumento de peso. Después de una o varias administraciones con psilocibina, la eficacia de la terapia con la misma representa otra ventaja sustancial sobre los antidepresivos comúnmente utilizados que requieren una administración diaria (Carhart-Harris et al., 2018).

En diferentes estudios con seguimiento prospectivo, la depresión disminuyó sustancialmente después del tratamiento y se mantuvo baja hasta 12 meses después del tratamiento, llegando a producirse tasas altas y estables de respuesta y remisión durante todo el periodo de seguimiento. No hubo eventos adversos graves y los síntomas de depresión no se exacerbaron significativamente en ningún participante (Gukasyan et al., 2022). Dosis de 25 mg de psilocibina administradas junto con apoyo psicológico por parte de terapeutas capacitados, no solo mejoraron los síntomas de depresión calificados por los médicos en la semana 3 en participantes con DRT, sino que también dieron como resultado una mejora en la medida de depresión informada por los pacientes. Este tratamiento redujo la ansiedad, aumentó el afecto positivo y redujo el afecto negativo. Más allá de los síntomas clínicos, 25 mg de psilocibina mejoraron la puntuación total de la calidad de vida, redujo el número de días perdidos e improductivos y mejoraron la función cognitiva (Goodwin et al., 2023).

Los resultados corroboran la seguridad y la eficacia de la psilocibina para los síntomas depresivos y de ansiedad, observándose una respuesta rápida y sostenida que excede lo que se podría esperar de una respuesta placebo. Esto ha ayudado a demostrar la viabilidad de tratar a pacientes con TDM con psilocibina más apoyo psicológico. Este resultado se puede ver como una demostración exitosa que respalda la opinión de que la psilocibina se puede administrar de manera segura, incluso en casos graves de depresión, con la salvedad de que un control apropiado del contexto, como la provisión de atención psicológica, apoyo y un ambiente cómodo, son esenciales para obtener resultados positivos (Raison et al., 2023). Esta eficacia extraída se puede concebir cautelosamente como prometedora, estando respaldada por ensayos más grandes y mejor controlados, la baja toxicidad de la psilocibina, su perfil de efectos secundarios favorables y su supuesta acción antidepresiva rápida y duradera, podrían hacerla al menos competitiva con tratamientos actualmente disponibles para la depresión mayor, cuyas acciones terapéuticas pueden ser retardadas, como es el caso de los ISRS o de corta duración como el caso de la ketamina (Von Rotz et al., 2022).

En conjunto, estos hallazgos sugieren que se necesitan más estudios sobre mecanismos psicológicos y neuronales en diferentes afecciones psiquiátricas, haciendo evidente que se necesitan futuras investigaciones con muestras más grandes y diversas, con un seguimiento más a largo plazo y un control con placebo para determinar una mejor seguridad, así como una mejor eficacia en la intervención con los pacientes con TDM (Carhart-Harris et al., 2016). Además, otra limitación importante a tener en cuenta es el tipo de psicoterapia que se ofrece y las características de los terapeutas. Se debe explorar en futuros estudios involucrar facilitadores en las sesiones de disciplinas profesionales variadas, pero sin incluir facilitadores sin capacitación clínica formal. Por otro lado, se necesitan investigaciones para explorar la posibilidad de que la eficacia del tratamiento con psilocibina en el TDM pueda ser sustancialmente más prolongada que los 12 meses. No es posible determinar el alcance de la contribución de la psilocibina frente a otros medicamentos a la mejoría clínica en aquellos que reanudaron el uso de antidepresivos. Aunque las tasas de recaída y remisión a los 12 meses fueron favorables, la capacidad de comparar con precisión la eficacia a largo plazo del tratamiento asistido con psilocibina con la del tratamiento antidepresivo estándar es limitada (Carhart-Harris et al., 2021).

El bajo número de estudios encontrados por la novedad del tema tratado y la escasez de estudios realizados hasta el momento, indica la necesidad de aumentar la investigación sobre los efectos de esta sustancia. En los ensayos clínicos seleccionados se utilizaron variables de estudio diferentes, lo que dificulta en cierta medida la comparación entre ellos.

Las investigaciones futuras deberían esforzarse por caracterizar, controlar y medir mejor los diversos componentes psicológicos contenidos en el modelo de tratamiento psicodélico actual. Los individuos bajo la influencia de un psicodélico son especialmente sensibles al contexto en el que ocurre la experiencia, tanto en términos de expectativas previas, factores relevantes del estado rasgo como los factores ambientales o la calidad de las relaciones con las personas que los atienden antes, durante y después de la experiencia y la relación de los pacientes con la música escuchada durante las sesiones (Davis et al., 2020). Este aspecto se ha discutido de forma extensa recientemente y por ello, es importante evaluar la contribución de estas variables y su interacción con la psilocibina, debiendo controlarlas y medirlas de forma adecuada. Los modelos psicoterapéuticos para apoyar y mediar en la experiencia con psilocibina deben definirse, probarse y potencialmente manualizarse mejor. Los principios básicos para el trabajo terapéutico seguro con estos psicodélicos se pueden encontrar en directrices y libros, pero se necesita una verificación, un refinamiento y una manualización más sistemática de los enfoques de tratamiento para su posterior implementación (Gukasyan et al., 2022). Por otro lado, la rentabilidad será cada vez más destacada a medida que avance el desarrollo de la psilocibina como modelo de tratamiento y también que los experimentos destinados a evaluar la contribución de las variables psicológicas a la experiencia psicodélica deben concebirse y realizarse teniendo en cuenta la especial vulnerabilidad de los individuos bajo la influencia de los psicodélicos. Otro dato importante es la limitación a la hora de extrapolar los resultados a la población general. Se deben hacer esfuerzos para reclutar muestras más representativas de la población objetivo y evaluar la duración del episodio depresivo actual. Los resultados de seguridad y eficacia siguen respaldando la necesidad de realizar más investigaciones.

En conclusión, otro de los pasos siguientes importantes será identificar las variables psicológicas y farmacológicas clave que componen el modelo de tratamiento y así probar sus supuestas interacciones. En

futuros ensayos controlados aleatorios doble ciego, se podría abordar el papel de la expectativa y la sugestionabilidad midiendo y controlando variables como las expectativas previas sobre el tratamiento, las condiciones del tratamiento e incluso controlar los resultados de los pacientes autorreferidos con los de los pacientes remitidos a través de médicos. Desde un punto de vista más pragmático, si la expectativa o la sugestionabilidad influyen en el contexto de la terapia, se podría tratar como un componente del modelo de tratamiento en vez de como variable de confusión. La historia de la investigación psicofarmacológica de la depresión es una historia de constantes tropiezos, conflictos de intereses y de muchas muertes por el camino. El diseño racional de medicamentos ordena que se conozca mínimamente la fisiopatología de la enfermedad para diseñar o seleccionar fármacos que puedan corregirla. En cambio, cuando predominaba la teoría monoaminérgica de la depresión y dicha teoría dejó de estar en boga, se empezó a explicar su eficacia por la capacidad de muchos antidepresivos de inducir neuroplasticidad. Todo esto sin tener evidencia sólida de que efectivamente estos fármacos funcionen o sean mejores que un placebo, sumado a otros muchos factores. Por suerte, se está cerca de una etapa en psicofarmacología donde las aproximaciones reduccionistas son cada vez menos predominantes y más cuestionadas (Oña, 2022).

Referencias bibliográficas

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (s.f.). Título de la página. CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos. Recuperado de https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1191410001/FT_1191410001.html#0

Breitbart W. (2002). Spirituality and meaning in supportive care: spirituality- and meaning-centered group psychotherapy interventions in advanced cancer. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, 10(4), 272–280. <https://doi.org/10.1007/s005200100289>

Brown, S., Rittenbach, K., Cheung, S., McKean, G., MacMaster, F. P., & Clement, F. (2019). Current and common definitions of treatment-resistant depression: Findings from a systematic review and qualitative interviews. *Canadian Journal of Psychiatry*, 64(6), 380-387.

Cabello, J. B. (2005). CASPe. Plantilla para ayudarte a entender una Revisión Sistemática. En CASPe. Guías CASPe de Lectura Crítica de la Literatura Médica. (Cuaderno I, pp. 13-17). Alicante: CASPe.

Carhart-Harris, R. L., Bolstridge, M., Rucker, J., Day, C. M., 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., 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., Giribaldi, B., Watts, R., Baker-Jones, M., Murphy-Beiner, A., Murphy, R., ... & Nutt, D. J. (2021). Trial of psilocybin versus escitalopram for depression. *New England Journal of Medicine*, 384(15), 1402-1411.

Centro Cochrane Iberoamericano. (2012). Revisiones Sistemáticas de Intervenciones, versión 5.1.0 [actualizada en marzo de 2011] [Internet]. Barcelona: Autor. Recuperado de <http://www.cochrane.es/?q=es/node/269>

Cipriani, A., Furukawa, T. A., Salanti, G., Chaimani, A., Atkinson, L. Z., Ogawa, Y., ... Geddes, J. R. (2018). Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *The Lancet*, 391(10128), 1357-1366.

Davis, A. K., Barrett, F. S., May, D. G., et al. (2021). Effects of Psilocybin-Assisted Therapy on Major Depressive Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*, 78(5), 481–489. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.3285>

García, G. (2023, 6 de febrero). Australia aprueba el uso de la psilocibina y la MDMA para el tratamiento de enfermedades mentales. *Guiasdelpsiconauta.news*. <https://guiasdelpsiconauta.news/blog/2023/02/06/australia-aprueba-usar-mdma-psilocibina/>

Goodwin, G. M., Aaronson, S. T., Alvarez, O., Atli, M., Bennett, J. C., Croal, M., DeBattista, C., Dunlop, B. W., Feifel, D., Hellerstein, D. J., Husain, M. I., Kelly, J. R., Lennard-Jones, M. R., Licht, R. W.,

Marwood, L., Mistry, S., Páleníček, T., Redjep, O., Repantis, D., Schoevers, R. A., ... Malievskaia, E. (2023). Single-dose psilocybin for a treatment-resistant episode of major depression: Impact on patient-reported depression severity, anxiety, function, and quality of life. *Journal of Affective Disorders*, 327, 120–127. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.01.108>

Goodwin, G.M., Croal, M., Feifel, D. *et al.* Psilocybin for treatment resistant depression in patients taking a concomitant SSRI medication. *Neuropsychopharmacol.* 48, 1492–1499 (2023). <https://doi.org/10.1038/s41386-023-01648-7>

Gukasyan, N., Davis, A. K., Barrett, F. S., et al. (2022). Eficacia y seguridad del tratamiento asistido con psilocibina para el trastorno depresivo mayor: seguimiento prospectivo de 12 meses. *Revista de Psicofarmacología*, 36(2), 151-158. <https://doi.org/10.1177/02698811211073759>

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 of the United States of America*, 118(17), e2022489118. <https://doi.org/10.1073/pnas.2022489118>

Nutt, D. J., King, L. A., Phillips, L. D., & Independent Scientific Committee on Drugs (2010). Drug harms in the UK: a multicriteria decision analysis. *Lancet (London, England)*, 376(9752), 1558–1565. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61462-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61462-6)

Oña, G. (2022). Tu Cerebro con Psicodélicos: ¿Cómo Funcionan los Psicodélicos? Farmacología y Neurociencia de la Psilocibina, DMT, LSD, MDMA, Mescalina. Ciudad de publicación: Editorial.

Osório, F.deL., Sanches, R. F., Macedo, L. R., Santos, R. G., Maia-de-Oliveira, J. P., Wichert-Ana, L., Araujo, D. B., Riba, J., Crippa, J. A., & Hallak, J. E. (2015). Antidepressant effects of a single dose of ayahuasca in patients with recurrent depression: a preliminary report. *Revista brasileira de psiquiatria (Sao Paulo, Brazil : 1999)*, 37(1), 13–20. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2014-1496>

Organización Mundial de la Salud. (2022). Depression. Recuperado de <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>

Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., McGuinness, L. A., ... Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Revista española de cardiología (English ed.)*, 74(9), 790–799. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2021.07.010>

Raison, C. L., Sanacora, G., Woolley, J., Heinzerling, K., Dunlop, B. W., Brown, R. T., Kakar, R., Hassman, M., Trivedi, R. P., Robison, R., Gukasyan, N., Nayak, S. M., Hu, X., O'Donnell, K. C., Kelmendi, B., Slosower, J., Penn, A. D., Bradley, E., Kelly, D. F., Mletzko, T., ... Griffiths, R. R. (2023). Single-Dose Psilocybin Treatment for Major Depressive Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 330(9), 843–853. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.14530>

Rush, A. J., Trivedi, M. H., Wisniewski, S. R., Nierenberg, A. A., Stewart, J. W., Warden, D., Nederehe, G., Thase, M. E., Lavori, P. W., Lebowitz, B. D., McGrath, P. J., Rosenbaum, J. F., Sackeim, H. A., Kupfer, D. J., Luther, J., & Fava, M. (2006). Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: A STAR*D report. *American Journal of Psychiatry*, 163(11), 1905-1917.

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

Yepes-Nuñez JJ, et al. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Rev Esp Cardiol*. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2021.06.016>

ANEXOS

Tabla 1

Proceso de selección de los estudios (inclusión y exclusión)

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
1. Se incluyeron ensayos clínicos y ensayos aleatorizados controlados (ECA).	1. Estudios de casos y controles, informes de casos, revisiones y ensayos clínicos no controlados.
2. Uso de psilocibina en el tratamiento de la depresión.	2. Artículos donde no fuese la psilocibina el objeto del estudio.
3. Se consideraron estudios que incluyeron adultos con edades comprendidas entre los 18 y 80 años.	3. Estudios con participantes menores de 18 años o mayores de 80 años.
4. Diagnóstico de trastorno depresivo mayor (TDM) o depresión resistente al tratamiento (DRT).	4. Estudios que incluyeron participantes con cáncer, antecedentes de trastorno psicótico, intento de suicidio grave, hospitalización.
5. Estudios en idioma inglés o español.	5. Artículos en otros idiomas que no sean inglés o español.
6. Estudios con acceso libre al texto completo.	6. Artículos sin acceso libre al texto libre.
7. Personas con o sin tratamiento antidepresivo convencional.	7. Artículos donde se incluyese a personas con otros tratamientos no relacionados con este estudio.
8. Estudios publicados entre los años 2013 y 2023.	8. Artículos publicados antes de 2013 o después de 2023.
9. Tratamiento acompañado de terapia psicológica.	9. Estudios que no utilizaron terapia psicológica.

Tabla 2

Estrategias de búsqueda

Base de datos	Estrategia de búsqueda
PubMed/ MEDLINE	<i>(psilocybin OR magic mushrooms) AND (depression OR depressive disorder) AND (clinical trial OR randomized controlled trial).</i>
The Cochrane Library	<i>(psilocybin OR magic mushrooms) AND (depression OR depressive disorder) AND (clinical trial OR randomized controlled trial).</i>

Tabla 3

Características de los estudios

Estudio		
<p>1) Davis, A. K., Barrett, F. S., May, D. G., Cosimano, M. P., Sepeda, N. D., Johnson, M. W., Finan, P. H., & Griffiths, R. R. (2020). Effects of Psilocybin-Assisted Therapy on Major Depressive Disorder: A Randomized Clinical Trial. <i>JAMA psychiatry</i>, 78(5), 481–489. https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.3285</p>		
<p>Objetivo: investigar el efecto de la terapia con psilocibina en pacientes con TDM.</p>	<p>Diseño: ensayo clínico aleatorizado controlado con lista de espera.</p> <hr/> <p>Muestra: 24 adultos (16 mujeres y 8 hombres), entre 21 y 75 años con un diagnóstico de TDM que actualmente no usan medicamentos antidepresivos.</p> <hr/> <p>Método: se administraron dos sesiones de psilocibina (sesión 1: 2mg/70kg; sesión 2: 30 mg/70 kg) en un contexto psicoterapéutico de apoyo (aproximadamente 11 horas). Los participantes fueron asignados al azar en condición de tratamiento inmediato y en condición de tratamiento retrasado (8 semanas).</p> <hr/> <p>Instrumentos y técnicas: Escala de Calificación de Depresión GRID-Hamilton (GRID-HAMD); Inventario Rápido de Sintomatología Depresiva Autoevaluado (QIDS-SR); Entrevista Clínica Estructurada para los Trastornos del Eje I del DSM-V (SCID-5; SCID-5 Screening); Cuestionario de Personalidad; Trastorno de Personalidad (SCID-5 e); Inventario de</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Las puntuaciones medias de GRID-HAMD en las semanas 1 y 4 en el grupo de tratamiento inmediato fueron significativamente más bajas que las puntuaciones en momentos comparables de las semanas 5 y 8 en el grupo retrasado. <hr/> - Los tamaños del efecto fueron grandes en la semana 5 y en la semana 8. <hr/> - El QIDS-SR documentó una rápida disminución en la puntuación media de depresión desde el inicio hasta el día 1 después de la sesión 1, que permaneció reducida durante la semana 4 de seguimiento. <hr/> - En la muestra general, 17 participantes en la semana 1 y 17 participantes en la semana 4 tuvieron una respuesta clínicamente significativa a la intervención. - 14 participantes en la semana 1 y 13 participantes en la semana 4 estaban en

	Evaluación de la Personalidad; Inventario de depresión de Beck II (BDI-II); Cuestionario de Salud del Paciente; Escala de Calificación de Gravedad del Suicidio de Columbia (C-SSRS); Escala de Calificación de Ansiedad de Hamilton; Índice de Ansiedad Estado-Rasgo (STAI).	remisión.
--	---	-----------

Estudio		
2) Gukasyan, N., Davis, A. K., Barrett, F. S., Cosimano, M. P., Sepeda, N. D., Johnson, M. W., & Griffiths, R. R. (2022). Efficacy and safety of psilocybin-assisted treatment for major depressive disorder: Prospective 12-month follow-up. <i>Journal of psychopharmacology (Oxford, England)</i> , 36(2), 151–158. https://doi.org/10.1177/026988112111073759		
<p>Objetivo: examinar la eficacia y seguridad de la psilocibina durante 12 meses en participantes con TDM de moderado a grave que recibieron psilocibina.</p>	<p>Diseño: ensayo aleatorizado controlado con lista de espera.</p> <hr/> <p>Muestra: 24 participantes (16 mujeres y 8 hombres) de entre 21 y 75 años con TDM moderado o grave.</p> <hr/> <p>Método: participantes asignados al azar a una condición de tratamiento inmediato o diferido (8 semanas) en la que recibieron dos dosis de psilocibina con psicoterapia de apoyo. 24 participantes completaron ambas sesiones y fueron seguidos durante 12 meses.</p> <hr/> <p>Instrumentos y técnicas: GRID-Hamilton Depression Rating Scale (GRID-HAMD); Inventario Rápido de Síntomas Depresivos (QIDS); Inventario de Depresión de Beck II (BDI-II); Cuestionario de Experiencia Mística (MEQ30); Cuestionario de Efectos Persistentes; Escala de Clasificación de</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Se observaron grandes disminuciones desde el inicio en las puntuaciones GRID-HAMD a los 1, 3, 6, 12 meses de seguimiento. <hr/> - La respuesta al tratamiento y la remisión fueron del 75% y 58% respectivamente a los 12 meses. <hr/> - No hubo eventos adversos graves relacionados con la psilocibina en el periodo de seguimiento a largo plazo. <hr/> - Calificaciones sobre el significado personal, la experiencia espiritual y la experiencia mística después de las sesiones predijeron mayor bienestar a los 12 meses, pero no una mejora en la depresión.

	Gravedad del Suicidio de Columbia (C-SSRS).	
--	---	--

Estudio		
<p>3) Goodwin, G. M., Aaronson, S. T., Alvarez, O., Atli, M., Bennett, J. C., Croal, M., DeBattista, C., Dunlop, B. W., Feifel, D., Hellerstein, D. J., Husain, M. I., Kelly, J. R., Lennard-Jones, M. R., Licht, R. W., Marwood, L., Mistry, S., Páleníček, T., Redjep, O., Repantis, D., Schoevers, R. A., ... Malievskaia, E. (2023). Single-dose psilocybin for a treatment-resistant episode of major depression: Impact on patient-reported depression severity, anxiety, function, and quality of life. <i>Journal of affective disorders</i>, 327, 120–127. https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.01.108</p>		
<p>Objetivo: ampliar información sobre los resultados primarios de un estudio en fase 2 con una formulación sintética de psilocibina (COMP360) en individuos con DRT y valorar su eficacia.</p>	<p>Diseño: ensayo aleatorizado doble ciego más grupo de control.</p> <hr/> <p>Muestra: 233 participantes (121 mujeres y 112 hombres) adultos con TDR.</p> <hr/> <p>Método: participantes asignados al azar para recibir una dosis única de psilocibina de 25 mg, 10 mg o 1 mg (control), junto con apoyo psicológico.</p> <hr/> <p>Instrumentos y técnicas: MINI Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (MINI); GRID-Hamilton Depression Rating Scale (GRID-HAMD); Trastorno de Ansiedad Generalizada-7 (GAD-7); Inventario Rápido de Sintomatología Depresiva -16 ítem (QIDS-SR-16); Programa de Afectos Positivos y Negativos (PANAS); Escala de Discapacidad de Sheehan (SDS); Escala de Ajuste Social y Laboral (WSAS); EuroQol-5-Dimensions-3-Levels (EQ-5D-3L); Prueba de Sustitución de Símbolos de Dígitos (DSST).</p>	<ul style="list-style-type: none"> - En la semana 3, 25 mg de psilocibina, en comparación con 1 mg, se asoció con mayores mejoras respecto a la gravedad de la depresión, la ansiedad, el afecto y el funcionamiento de los pacientes. <hr/> - Dosis de 10 mg produjo efectos menores en todas las medidas.

Estudio

- 4) Carhart-Harris, R. L., Bolstridge, M., Rucker, J., Day, C. M., 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)

Objetivo: investigar la viabilidad, seguridad y eficacia de la psilocibina en pacientes con depresión unipolar resistente al tratamiento.

Diseño: ensayo de viabilidad abierto sin grupo de control.

Muestra: 12 pacientes (6 hombres y 6 mujeres) con TDM moderado o grave y resistente al tratamiento.

Método: dos dosis orales de psilocibina (10 mg y 25 mg, con 7 días de diferencia) con apoyo psicológico.

Instrumentos y técnicas: Cuestionario Corto de Sintomatología Depresiva (QIDS-SR16); Escala de Calificación de depresión de Hamilton (HAM-D); Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI); Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS); Evaluación Global del Funcionamiento (GAF); Inventario de Depresión de Beck (BDI-II); Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo (STAI); Escala de Placer de Snaith-Hamilton (SHAPS).

- Los efectos agudos de la psilocibina se volvieron detectables entre 30 y 60 minutos después de la dosis, alcanzando su punto máximo entre 2 y 3 horas después.
- Todos los pacientes toleraron bien la psilocibina y no se produjeron efectos adversos graves o inesperados.
- Las reacciones adversas observadas fueron ansiedad transitoria durante el inicio, confusión transitoria, náuseas leves y dolor de cabeza transitorio.
- Los síntomas depresivos se redujeron notablemente a la semana y a los 3 meses.
- Se observaron mejoras marcadas y sostenidas en la ansiedad y la anhedonia.

Estudio

- 5) 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>

<p>Objetivo: informar sobre los resultados sobre seguridad y eficacia de un ensayo abierto con psilocibina para pacientes con DRT hasta 6 meses después del tratamiento.</p>	<p>Diseño: ensayo de viabilidad abierto sin grupo de control.</p> <hr/> <p>Muestra: 20 pacientes (14 hombres y 6 mujeres) con depresión mayor unipolar, de moderada a grave, resistente al tratamiento.</p> <p>Método: dos dosis orales de psilocibina (10 mg y 25 mg, con 7 días de diferencia) en un ambiente de apoyo psicológico antes, durante y después de cada sesión.</p> <hr/> <p>Instrumentos y técnicas: Cuestionario Corto de Sintomatología Depresiva (QIDS-SR16); Escala de Calificación de depresión de Hamilton (HAM-D); Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI); Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS); Evaluación Global del Funcionamiento (GAF); Inventario de Depresión de Beck (BDI-II); Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo (STAI); Escala de Placer de Snaith-Hamilton (SHAPS).</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Se observaron reducciones marcadas en los síntomas depresivos durante las primeras 5 semanas posteriores al tratamiento. <hr/> - Resultados positivos a los 3 y 6 meses. - Ningún paciente buscó tratamiento antidepresivo convencional dentro de las 5 semanas posteriores a la psilocibina. <hr/> - Los síntomas depresivos se redujeron a las 5 semanas predichos por la calidad de la experiencia psicodélica aguda.
---	--	---

<p>Estudio</p>		
<p>6) 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. <i>The New England journal of medicine</i>, 384(15), 1402–1411. https://doi.org/10.1056/NEJMoa2032994</p>		
<p>Objetivo: observar si existe diferencia significativa en los efectos antidepresivos entre la psilocibina y el escitalopram.</p>	<p>Diseño: ensayo aleatorizado controlado doble ciego.</p> <hr/> <p>Muestra: 59 pacientes (33 mujeres y 19 hombres),</p>	<ul style="list-style-type: none"> - No se muestran diferencias significativas en los efectos antidepresivos entre la psilocibina y el escitalopram en la semana 6.

	<p>con edades comprendidas entre los 18 y 80 años y con TDM de moderado a grave.</p> <hr/> <p>Método: 30 asignados al grupo de psilocibina y 29 al grupo de escitalopram, pacientes asignados en proporción 1:1 para recibir dosis separadas de 25 mg de psilocibina con 3 semanas de diferencia más 6 semanas de placebo diario (grupo psilocibina); dos dosis separadas de 1 mg de psilocibina con 3 semanas de diferencia más 6 semanas de administración oral diaria de escitalopram (grupo escitalopram). Todos los pacientes recibieron apoyo psicológico.</p> <hr/> <p>Instrumentos y técnicas: Escala de Depresión de Hamilton (HAM-D-17); Inventario Rápido de Sintomatología Depresiva (QIDS-SR-16) y (QIDS-SR-14); Inventario de Depresión de Beck 1A (BDI-1A); Escala de Calificación de Depresión de Montgomery y Asberg (MADRS); Escala Floreciente (FS); Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo (STAI); Cuestionario Breve de Evitación Experiencial (BEAQ); Escala de Ajuste Social y Laboral (WSAS); Escala de Placer-Anhedonia de Snaith Hamilton (SHAPS); Escala de Bienestar Mental de Warwick-Edimburgo (WEMWBS); Escala de Atributos de Ideación Suicida (SIDAS); Cuestionario de Disfunción Sexual Relacionada con Psicotrópicos (PRSexDQ); Escala de Intensidad Emocional de Laukes (LEIS); Inventario de Avance Emocional.</p>	<hr/> <ul style="list-style-type: none"> - Los resultados secundarios favorecen en mayor medida a la psilocibina sobre el escitalopram. <hr/> <ul style="list-style-type: none"> - La incidencia de efectos adversos fue similar en los grupos del ensayo, sin ocurrir eventos adversos graves. <hr/> <ul style="list-style-type: none"> - Los porcentajes de pacientes que tenían ansiedad, sequedad de boca, disfunción sexual o capacidad de respuesta emocional reducida fueron mayores en el grupo de escitalopram que en el grupo de psilocibina.
--	--	--

Estudio

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

Objetivo: comparar si una dosis única moderada de psilocibina frente a un placebo disminuyen la gravedad de los síntomas depresivos tal y como han demostrado ensayos administrando dos dosis consecutivas.

Diseño: ensayo clínico aleatorizado, doble ciego de grupos paralelos.

Muestra: 52 participantes (33 mujeres y 19 hombres) diagnosticados con TDM en un rango de edad de 20 a 60 años.

Método: una dosis única moderada (0,215 mg/kg de peso corporal) de psilocibina o placebo junto con terapia psicológica de apoyo.

Instrumentos y técnicas: Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (MINI); Escala de Calificación de Depresión de Montgomery-Asberg (MADRS); Inventario de Depresión de Beck (BDI); Prueba de Palabras de Opción Múltiple (MWT-B); Impresiones Clínicas Globales (CGI); Escala de Clasificación de Gravedad del Suicidio de Columbia (C-SSRS); Entrevista Clínica Estructurada para los trastornos de personalidad del eje II del DSM-IV (SCID-II); Inventario de Síntomas (SCL-90-R); Escala de Ansiedad de Hamilton (HAM-A); Cuestionario de Estados Alterados de Conciencia (ASC).

- Una dosis única y moderada de psilocibina puede ser tan eficaz para reducir los síntomas depresivos como las dosis más altas administradas.
- Menor número de eventos adversos.
- Se sugieren amplias mejoras en una variedad de síntomas psiquiátricos.
- La respuesta al tratamiento no se asoció con la intensidad de los efectos subjetivos de las drogas.

Estudio

- 8) Goodwin, G. M., Croal, M., Feifel, D., Kelly, J. R., Marwood, L., Mistry, S., O'Keane, V., Peck, S. K., Simmons, H., Sisa, C., Stansfield, S. C., Tsai, J., Williams, S., & Malievskaia, E. (2023). Psilocybin for treatment resistant depression in patients taking a concomitant SSRI medication.

Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology, 48(10), 1492–1499.
<https://doi.org/10.1038/s41386-023-01648-7>

Objetivo: explorar la seguridad, tolerabilidad y eficacia de una forma sintética de psilocibina (COMP360) junto con un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina en participantes con DRT.

Diseño: estudio exploratorio de dosis fija y etiqueta abierta.

Muestra: 19 adultos (13 mujeres y 6 hombres) de 18 años o más con DRT o TDM al menos de gravedad moderada.

Método: una única administración de 25 mg de psilocibina administrada hasta 6 participantes en diferentes salas simultáneamente. Cada participante estuvo acompañado por un terapeuta principal, con el que habían completado la preparación durante una sesión de seis a ocho horas, acompañados por un terapeuta asistente y controlando presión arterial continuamente.

Instrumentos y técnicas: Escala de Clasificación de Depresión de Hamilton (HAM-D-17); Escala de Calificación de Depresión de Montgomery-Asberg (MADRS); Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (MINI); McLean Screening Instrument for Borderline Personality Disorder (MSI-BPD); Escala Columbia para Evaluar la Seriedad de la Ideación Suicida (C-SSRS); Escala de Impresión Clínica Global (CGI); EuroQol-5D-3L (EQ-5D-3L); Escala Análoga Visual (EQ-VAS); Trastorno de Ansiedad Generalizada-7 (GAD-7); Inventario Rápido de Sintomatología Depresiva Autoinformado 16 ítems (QIDS-SR-16); Impresión Mejora Clínica Global (CGI-I); Cuestionario de Estados Alterados de Conciencia de Cinco

- Una administración única de 25 mg de psilocibina con apoyo psicológico complementario a un ISRS demostró un perfil de seguridad y eficacia terapéutica generalmente favorables en una variedad de medidas clínicas y autoevaluadas.
- Los eventos emergentes del tratamiento fueron leves, de corta duración y se resolvieron el día de su aparición sin intervención médica.
- No hubo eventos adversos.
- La ideación o conducta suicida no aumentó durante el estudio.
- La seguridad resultante es comparable al de la monoterapia con psilocibina y sugiere que la seguridad de esta no se ve comprometida cuando se administra con un ISRS.
- Hubo mejoras en la gravedad de la depresión desde el inicio hasta la semana 3 y dichas mejoras fueron evidentes en las medidas de depresión evaluadas y persistieron desde el día 2 hasta el final del estudio.

	Dimensiones (5D-ASC).	
--	-----------------------	--

Estudio		
<p>9) Raison, C. L., Sanacora, G., Woolley, J., Heinzerling, K., Dunlop, B. W., Brown, R. T., Kakar, R., Hassman, M., Trivedi, R. P., Robison, R., Gukasyan, N., Nayak, S. M., Hu, X., O'Donnell, K. C., Kelmendi, B., Slosower, J., Penn, A. D., Bradley, E., Kelly, D. F., Mletzko, T., ... Griffiths, R. R. (2023). Single-Dose Psilocybin Treatment for Major Depressive Disorder: A Randomized Clinical Trial. <i>JAMA</i>, 330(9), 843–853. https://doi.org/10.1001/jama.2023.14530</p>		
<p>Objetivo: Evaluar la magnitud, el momento y la durabilidad de los efectos antidepresivos y la seguridad de una dosis única de psilocibina en pacientes con TDM.</p>	<p>Diseño: ensayo clínico aleatorizado controlado con placebo.</p> <p>Muestra: 104 participantes adultos (52 mujeres y 52 hombres) de 21 a 65 años con un diagnóstico de TDM de al menos 60 días de duración y una gravedad de síntomas moderada o mayor según el DSM-V.</p> <p>Método: participantes asignados al azar en una proporción 1:1 para recibir una dosis única de psilocibina versus niacina placebo administrada con apoyo psicológico.</p> <p>Instrumentos y técnicas: Escala de Calificación de depresión Montgomery-Asberg (MADRS); Escala de Discapacidad de Sheehan (SDS); Escala de Impresión Clínica Global (CGI); Escala de Calificación de Ansiedad de Hamilton (HAS); Cuestionario de Satisfacción y Disfrute de la Calidad de Vida (Q-LES-Q); Escala de Síntomas del Trastorno Depresivo Mayor (SMDDS); Cuestionario de Depresión de Oxford (ODQ).</p>	<ul style="list-style-type: none"> - El tratamiento con psilocibina se asoció con puntuaciones MADRS significativamente reducidas en comparación con la niacina. <hr/> - El tratamiento con psilocibina también se asoció con puntuaciones significativamente reducidas en la SDS en comparación con la niacina. <hr/> - Los participantes que recibieron psilocibina tuvieron una respuesta sostenida, pero no remisión, que aquellos que recibieron niacina. <hr/> - No hubo efectos adversos graves surgidos durante el tratamiento, sin embargo, el tratamiento con psilocibina se asoció con una tasa más alta de efectos adversos graves generales y una tasa más alta de efectos adversos graves.

Tabla 4
Resultados de la síntesis

Estudio	Tipo de estudio	Número de participantes y características	Tipo de Intervenciones	Comparador	Resultados Relevantes
Davis et al., (2020)	ECA controlado con lista de espera	n=24 16 mujeres 8 hombres	Condición de tratamiento inmediato o diferido (8 semanas) en la que recibieron dos dosis de psilocibina (20 mg y 30 mg) con psicoterapia de apoyo.	N/A	Puntuaciones en el GRID-HAMD en la semana 1 y 4 significativamente más bajas que en el grupo de tratamiento retrasado en las semanas 5 y 8. Los tamaños del efecto fueron grandes en las semanas 5 y 8. Rápida disminución en la puntuación media de depresión (QIDS-SR) desde el inicio hasta semana 1 y semana 4 de seguimiento. Respuesta clínicamente significativa en el 71% de los participantes en la semana 1 y 4. En remisión el 58% en la semana 1 y el 54% en la semana 4.
Gukasyan et al., (2020)	ECA controlado con lista de espera	n=24 16 mujeres 8 hombres	Condición de tratamiento inmediato o diferido (8 semanas) en la que recibieron dos dosis de psilocibina (20 mg y 30 mg) con psicoterapia de apoyo.	N/A	Grandes reducciones en las puntuaciones de depresión desde el inicio hasta los 1, 3, 6 y 12 meses. A los 12 meses el 75% mostró una respuesta al tratamiento y el 58% alcanzó la remisión. No se reportan eventos adversos graves durante el seguimiento.
Goodwin et al., (2022)	ECA doble ciego con grupo de control	n=233 121 mujeres 112 hombres	Una dosis única de psilocibina de 25 mg, 10 mg o 1 mg (grupo control) más apoyo psicológico.	1 mg de psilocibina	En la semana 3, 25 mg de psilocibina, en comparación con 1 mg, se asoció con mayores mejoras con respecto a las puntuaciones totales iniciales en todas

					las medidas. La dosis de 10 mg produjo efectos menores en todas las medidas.
Carhart-Harris et al., (2016)	Ensayo clínico de viabilidad abierto sin grupo de control	n=12 6 mujeres 6 hombres	Dos dosis de psilocibina de 10 mg y 25 mg con 7 días de diferencia más apoyo psicológico.	N/A	Se observaron reducciones significativas en los síntomas depresivos en la primera semana y a los tres meses después del tratamiento con dosis altas. Buena tolerancia y efectos adversos leves.
Carhart-Harris et al., (2018)	Ensayo clínico de viabilidad abierto sin grupo de control	n=12 6 mujeres 6 hombres	Dos dosis de psilocibina de 10 mg y 25 mg con 7 días de diferencia más apoyo psicológico.	N/A	Se observaron reducciones significativas en los síntomas depresivos durante las 5 primeras semanas después del tratamiento. Nueve pacientes cumplen con los criterios de respuesta y cuatro con los criterios de remisión después de la semana 5. Resultados positivos a los 3 y 6 meses
Carhart-Harris et al., (2021)	ECA controlado doble ciego	n=59 20 mujeres 39 hombres	Dos dosis de 25 mg de psilocibina con 3 semanas de diferencia más 6 semanas de placebo diario (grupo psilocibina) o dos dosis separadas de 1 mg de psilocibina con 3 semanas de diferencia más 6 semanas de administración diaria de escitalopram (grupo escitalopram), más apoyo psicológico.	Escitalopram	La puntuación media en el QIDS-SR-16 fue de 14.5 para la psilocibina y 16.4 para escitalopram. Después de 6 semanas, el cambio medio en las puntuaciones fue de -8.0 para psilocibina y -6.0 para escitalopram. El 70% en psilocibina y el 48% en escitalopram mostraron respuesta significativa. La remisión fue del 57% y el 28% respectivamente. Los resultados favorecen a la psilocibina. Eventos adversos similares en ambos grupos.
Von Rotz et al., (2022)	ECA controlado doble ciego	n=52 33 mujeres 19 hombres	Dosis única de 16 mg de psilocibina comparado con grupo placebo y acompañado de apoyo psicológico.	Placebo	La psilocibina redujo los síntomas en 13,0 puntos más que el placebo y 13,2 puntos a los 14 días. El 54% de los

	con grupos paralelos				participantes cumplió con los criterios de remisión MADRS con psilocibina.
Goodwin et al., (2023)	Ensayo clínico exploratorio de dosis fija y etiqueta abierta	n=19 13 mujeres 6 hombres	Dosis única de 25 mg de psilocibina junto con apoyo psicológico.	N/A	En la semana 3 el cambio medio en la puntuación MADRS fue de -14,9. La respuesta de remisión se observó en el 42,1%. Eventos adversos leves en 63,2% resueltos el día de inicio del tratamiento.
Raison et al., (2023)	ECA con grupo de control	n=104 52 mujeres 52 hombres	Dosis única de psilocibina (25 mg) versus niacina placebo (100 mg) administrada con apoyo psicológico.	Niacina	Tratamiento con psilocibina redujo significativamente las puntuaciones de depresión MADRS en comparación con la niacina hasta el día 43. Los participantes que recibieron psilocibina experimentaron mejoría, pero no remisión, en comparación con los de niacina. No se registran efectos adversos graves durante el tratamiento.

Tabla 5

Evaluación de la calidad de los estudios

Criterios												
Estudios	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	Total
(Davis et al., 2020)	S	S	S	S	NC	S	-	-	S	S	S	8
(Gukasyan et al., 2022)	S	S	S	S	NC	S	-	-	S	S	S	8
(Goodwin et al., 2023)	S	S	S	S	S	S	-	-	S	S	S	9
(Carhart-Harris et al., 2016)	S	N	S	N	S	S	-	-	S	S	S	7
(Carhart-Harris et al., 2018)	S	N	S	N	S	S	-	-	S	S	S	7
Carhart-Harris et al., 2021)	S	S	S	S	S	S	-	-	S	S	S	9
(Von Rotz et al., 2022)	S	S	S	S	S	S	-	-	S	S	S	9
(Goodwin et al., 2023)	S	S	S	N	S	S	-	-	S	S	S	8
(Raison et al., 2023)	S	S	S	N	S	S	-	-	S	S	S	8

Nota: La tabla refleja la calidad de los estudios evaluados mediante la escala “*Critical Appraisal Skills Programme en español (CASPe)*” (Cabello, 2016). S (Sí), N (No), NC (No se Conoce). (Sí=1; No=0; No se Conoce=0).

Tabla 6

Proceso de selección de los estudios

Base de datos	Plataforma de acceso	Fecha inicial	Fecha acceso	Nº de resultados total
PubMed/MEDLINE	PubMed/MEDLINE	Sin límite	22/12/2023	110
The Cochrane Library	The Cochrane Library	Sin límite	22/12/2023	101
TOTAL				211
DUPLICADOS manualmente				65
TOTAL SIN DUPLICADOS				146
ARTÍCULOS NO LOCALIZADOS				30
SELECCIÓN TEXTO COMPLETO				47
MOTIVOS DE EXCLUSIÓN				
ABSTRACT - TÍTULO				5
DISEÑO				4
PACIENTE				7
INTERVENCIÓN				5
COMPARADOR				5
OUTCOME				6
IDIOMA				2
PROTOCOLO				4
INCLUIDOS REVISIÓN				9 ESTUDIOS

Tabla 7

Artículos excluidos

<p>Abstract</p>
<ol style="list-style-type: none"> 1. Mertens, L. J., Koslowski, M., Betzler, F., Evens, R., Gilles, M., Jungaberle, A., Jungaberle, H., Majic, T., Wolff, M., Strohle, A., Wellek, S., & Grunder, G. (2021). Efficacy and safety of psilocybin in treatment-resistant major depression (EPIsoDE) – Study design, rationale and current status. <i>European Neuropsychopharmacology</i>, 53, S306. https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2021.10.394 1. Gukasyan, N. (2022). Psilocybin-Assisted Therapy for MDD: Current Evidence and Clinical Considerations. <i>Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry</i>, 61(10), S305-S306. https://doi.org/10.1016/j.jaac.2022.07.664 2. Strous, J. F. M. (2022). Psilocybin compared with escitalopram for depression. <i>Nederlands tijdschrift voor geneeskunde</i>, 166(2022), Issue 03. Added to CENTRAL: 31 March 2022. 3. Husain, M. I., Blumberger, D. M., Castle, D. J., Ledwos, N., Fellows, E., Jones, B. D. M., Ortiz, A., Kloiber, S., Wang, W., Rosenblat, J. D., & Mulsant, B. H. (2023). Psilocybin for treatment-resistant depression without psychedelic effects: Study protocol for a 4-week, double-blind, proof-of-concept randomised controlled trial. <i>BJPsych Open</i>, 9(4), e134. https://doi.org/10.1192/bjo.2023.535 4. Carhart-Harris, R. L., Roseman, L., Bolstridge, M., Demetriou, L., Pannekoek, J. N., Wall, M. B., Tanner, M., Kaelen, M., McGonigle, J., Murphy, K., Leech, R., Curran, H. V., & Nutt, D. J. (2017). Psilocybin for treatment-resistant depression: fMRI-measured brain mechanisms. <i>Scientific reports</i>, 7(1), 13187. https://doi.org/10.1038/s41598-017-13282-7 5. Ross, S., Bossis, A., Guss, J., Agin-Liebes, G., Malone, T., Cohen, B., Mennenga, SE, Belser, A., Kalliontzi, K., Babb, J. , Su, Z., Corby, P. y Schmidt, BL (2016). Reducción rápida y sostenida de los síntomas después del tratamiento con psilocibina para la ansiedad y la depresión en pacientes con cáncer potencialmente mortal: un ensayo controlado aleatorio. <i>Revista de psicofarmacología (Oxford, Inglaterra)</i> , 30 (12), 1165–1180. https://doi.org/10.1177/0269881116675512
<p>Diseño</p>
<ol style="list-style-type: none"> 1. Mertens, L. J., Koslowski, M., Betzler, F., Evens, R., Gilles, M., Jungaberle, A., Jungaberle, H., Majić, T., Wolff, M., Ströhle, A., Wellek, S., & Gründer, G. (2021). Efficacy and safety of psilocybin in treatment-resistant major depression (EPIsoDE) – study design, rationale and current status. Available online 30 December 2021, Version of Record 30 December 2021.

2. Husain, M. I., Blumberger, D. M., Castle, D. J., Ledwos, N., Fellows, E., Jones, B. D. M., Ortiz, A., Kloiber, S., Wang, W., Rosenblat, J. D., & Mulsant, B. H. (2023). Psilocybin for treatment-resistant depression without psychedelic effects: study protocol for a 4-week, double-blind, proof-of-concept randomised controlled trial. *BJPsych open*, 9(4), e134. <https://doi.org/10.1192/bjo.2023.535>
3. Dahmane, E., Hutson, P. R., & Gobburu, J. V. S. (2021). Exposure-Response Analysis to Assess the Concentration-QTc Relationship of Psilocybin/Psilocin. *Clinical pharmacology in drug development*, 10(1), 78–85. <https://doi.org/10.1002/cpdd.796>
4. Brown, R. T., Nicholas, C. R., Cozzi, N. V., Gassman, M. C., Cooper, K. M., Muller, D., Thomas, C. D., Hetzel, S. J., Henriquez, K. M., Ribaudó, A. S., & Hutson, P. R. (2017). Pharmacokinetics of Escalating Doses of Oral Psilocybin in Healthy Adults. *Clinical pharmacokinetics*, 56(12), 1543–1554. <https://doi.org/10.1007/s40262-017-0540-6>

Paciente

1. Ross S, Bossis A, Guss J, et al. 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*. 2016;30(12):1165-1180. <https://doi.org/10.1177/0269881116675512>
2. Griffiths RR, Johnson MW, Carducci MA, et al. Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial. *Journal of Psychopharmacology*. 2016;30(12):1181-1197. <https://doi.org/10.1177/0269881116675513>
3. Rucker, J. J., Marwood, L., Ajantaival, R. J., Bird, C., Eriksson, H., Harrison, J., Lennard-Jones, M., Mistry, S., Saldarini, F., Stansfield, S., Tai, S. J., Williams, S., Weston, N., Malievskaia, E., & Young, A. H. (2022). The effects of psilocybin on cognitive and emotional functions in healthy participants: Results from a phase 1, randomised, placebo-controlled trial involving simultaneous psilocybin administration and preparation. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 36(1), 114–125. <https://doi.org/10.1177/026988112111064720>
4. Becker, A. M., Holze, F., Grandinetti, T., Klaiber, A., Toedtli, V. E., Kolaczynska, K. E., Duthaler, U., Varghese, N., Eckert, A., Grünblatt, E., & Liechti, M. E. (2021). Acute Effects of Psilocybin After Escitalopram or Placebo Pretreatment in a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study in Healthy Subjects. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 111(4), 886–895. <https://doi.org/10.1002/cpt.2487>
5. Harrison, P., Carr, E., Goldsmith, K., Young, A., Ashworth, M., Fennema, D., Duan, S., Barrett, B. M., & Zahn, R. (2023). Antidepressant Advisor (ADeSS): a decision support system for antidepressant treatment for depression in UK primary care - a feasibility study. *BMJ open*, 13(3), e060516. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-060516>
6. Harrison, P., Carr, E., Goldsmith, K., Young, A. H., Ashworth, M., Fennema, D., Barrett, B., & Zahn, R. (2020). Study protocol for the antidepressant advisor (ADeSS): a decision support system for antidepressant treatment for depression in UK primary care: a feasibility study. *BMJ open*, 10(5), e035905. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-035905>
7. Bertholet, N., Schmutz, E., Studer, J., Adam, A., Gmel, G., Cunningham, J. A., McNeely, J., & Daeppen, J. B. (2023). Effect of a smartphone intervention as

a secondary prevention for use among university students with unhealthy alcohol use: randomised controlled trial. *BMJ (Clinical research ed.)*, 382, e073713. <https://doi.org/10.1136/bmj-2022-073713>

Intervención

1. Abdallah, C.G., Roache, J.D., Gueorguieva, R. et al. Dose-related effects of ketamine for antidepressant-resistant symptoms of posttraumatic stress disorder in veterans and active duty military: a double-blind, randomized, placebo-controlled multi-center clinical trial. *Neuropsychopharmacol.* 47, 1574–1581 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41386-022-01266-9>
2. Hellmann-Regen J, Clemens V, Grözinger M, et al. Effect of Minocycline on Depressive Symptoms in Patients With Treatment-Resistant Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 2022;5(9):e2230367. <https://jamanetwork.com/journals/jamanetworkopen/fullarticle/2796182>
3. Mason, N.L., Kuypers, K.P.C., Müller, F. et al. Me, myself, bye: regional alterations in glutamate and the experience of ego dissolution with psilocybin. *Neuropsychopharmacol.* 45, 2003–2011 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41386-020-0718-8>
4. Kelly, J. R., Crockett, M. T., Alexander, L., Haran, M., Baker, A., Burke, L., Brennan, C., & O'Keane, V. (2021). Psychedelic science in post-COVID-19 psychiatry. *Irish journal of psychological medicine*, 38(2), 93–98. <https://doi.org/10.1017/ipm.2020.94>
5. Fogg, C., Michaels, T. I., de la Salle, S., Jahn, Z. W., & Williams, M. T. (2021). Ethnoracial health disparities and the ethnopsychopharmacology of psychedelic-assisted psychotherapies. *Experimental and clinical psychopharmacology*, 29(5), 539–554. <https://doi.org/10.1037/pha0000490>

Comparador

1. Mason, N., Kuypers, K., Reckweg, J., Muller, F., & Ramaekers, J. (2021). (Sub)acute effects of psilocybin on creative cognition: a double-blind, placebo-controlled experimental study. *Journal Name, Volume Number(Issue Number)*, 214.
2. Becker, A. M., Holze, F., Grandinetti, T., Klaiber, A., Toedtli, V. E., Kolaczynska, K. E., Duthaler, U., Varghese, N., Eckert, A., Grünblatt, E., & Liechti, M. E. (2022). Acute Effects of Psilocybin After Escitalopram or Placebo Pretreatment in a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study in Healthy Subjects. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 111(4), 886–895. <https://doi.org/10.1002/cpt.2487>
3. Wall, M. B., Lam, C., Ertl, N., Kaelen, M., Roseman, L., Nutt, D. J., & Carhart-Harris, R. L. (2023). Increased low-frequency brain responses to music after psilocybin therapy for depression. *Journal of affective disorders*, 333, 321–330. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.04.081>
4. Dahmane, E., Hutson, P. R., & Gobburu, J. V. S. (2021). Exposure-Response Analysis to Assess the Concentration-QTc Relationship of Psilocybin/Psilocin. *Clinical pharmacology in drug development*, 10(1), 78–85. <https://doi.org/10.1002/cpdd.796>
5. Griffiths, R. (2015). A single dose of psilocybin produces substantial and enduring decreases in anxiety and depression in patients with a life-threatening cancer diagnosis: A randomized double-blind trial. *Neuropsychopharmacology*, 40, S90-S91. <https://doi.org/10.1038/npp.2015.324>

Outcome

1. Errors in Response Rate, Effect Sizes, and Confidence Intervals. (2021). *JAMA psychiatry*, 78(5), 569. Advance online publication. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.4714>
2. Wall, M., Lam, C., Ertl, N., Kaelen, M., Roseman, L., Nutt, D., & Carhart-Harris, R. (2021). The effect of psilocybin therapy for depression on low-frequency brain activity in response to music. *European Neuropsychopharmacology*, 53, S648-S649. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2021.10.741>
3. Barrett, F., Johnson, M., & Griffiths, R. (2016). Subjective effects of psilocybin predict next-day differences in default mode network and medial temporal lobe functional connectivity. *Neuropsychopharmacology*, 41, S200-S201. <https://doi.org/10.1038/npp.2016.240>
4. Benville, J., Agin-Liebes, G., Roberts, D. E., Lo, S., Ghazal, L., Franco-Corso, S. J., & Ross, S. (2021). Effects of Psilocybin on Suicidal Ideation in Patients With Life-Threatening Cancer. *Biological Psychiatry*, 89(9), S235-S236. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2021.02.591>
5. Rucker, J., Young, A., Williams, S., Stansfield, S., Eriksson, H., & Malievskaia, E. (2019). Psilocybin administration to healthy participants: safety and feasibility in a placebo-controlled study. *Neuropsychopharmacology*, 44, 443-444. <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0547-9>
6. Grob, C. S. (2021). 6.3 Current Research on Psilocybin Treatment on End-of-Life Anxiety and MDMA Treatment of Social Anxiety in Autism Spectrum Disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 60(10), S9. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2021.07.053>

Idioma

1. Johannesdottir, A., & Sigurdsson, E. (2022). *Laeknabladid*, 108(9), 403–410. <https://doi.org/10.17992/lbl.2022.09.706>
2. Strous J. F. M. (2022). Psilocybine vergeleken met escitalopram bij depressie [Psilocybin compared with escitalopram for depression]. *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde*, 166, D6318.

Protocolo

1. Heinzerling, K. G., Sergi, K., Linton, M., Rich, R., Youssef, B., Bentancourt, I., Bramen, J., Siddarth, P., Schwartzberg, L., & Kelly, D. F. (2023). Nature-themed video intervention may improve cardiovascular safety of psilocybin-assisted therapy for alcohol use disorder. *Frontiers in Psychiatry*, 14. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2023.1215972>
2. Lea, T., Amada, N., Jungaberle, H., Schecke, H., & Klein, M. (2020). Microdosing psychedelics: Motivations, subjective effects and harm reduction. *The International journal on drug policy*, 75, 102600. <https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2019.11.008>
3. Preller, K. (2020). Altered prediction-error processing may underlie psilocybin-induced changes in bodily self-processing. *Neuropsychopharmacology*, 45(57). <https://doi.org/10.1038/s41386-020-00889-0>
4. 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 (Oxford, England)*, 34(2), 155–166. <https://doi.org/10.1177/0269881119897615>



Universidad
Europea CANARIAS



Universidad
Europea CANARIAS

Tabla 8
Resultados de los estudios individuales

Autor	Objetivo	Características de la intervención	Instrumentos de evaluación	Resultados	Temporalización
Davis et al., (2020)	Investigar el efecto de la terapia con psilocibina en pacientes con TDM.	Dos sesiones de psilocibina (sesión 1: 20 mg/70 kg; sesión 2: 30 mg/70 kg) en un contexto de psicoterapia de apoyo (11 horas). Participantes asignados al azar para comenzar inmediatamente o después de un retraso de 8 semanas.	GRID-HAMD; QIDS-SR; SCID-5; SCID-5 Screening; SCID-5 e; Inventario de Evaluación de la Personalidad; BDI-II; C-SSRS; HAS; STAI.	Las puntuaciones de depresión fueron más bajas en las semanas 1 y 4 (8,0 [7,1] y 8,5 [5,7]) en comparación con el grupo de tratamiento retrasado en las semanas 5 y 8 (23,8 [5,4] y 23,5 [6,0]). Tamaños de efecto grandes en semana 5 (<i>Cohen d</i> =2,5; IC del 95%, 1,4-3,5; <i>p</i> <0,001) y en la semana 8 (<i>Cohen d</i> =2,6; IC del 95%, 1,5-3,7; <i>p</i> <0,001). En la muestra general 17 participantes (71%) en la semana 1 y 17 (71%) en la semana 4 tuvieron una respuesta clínicamente significativa, 14 (58%) en la semana 1 y 13 (54%) en la semana 4 estaban en remisión.	Ocho reuniones preparatorias de 1 hora, dos sesiones de administración de psilocibina de un día de duración y de 2 a 3 horas de reuniones de seguimiento después de las dosis.
Gukasyan et al., (2022)	Examinar la eficacia y seguridad de la psilocibina durante 12 meses en participantes con TDM de moderado a grave que recibieron psilocibina.	Participantes asignados al azar a una condición de tratamiento inmediato o diferido (8 semanas) en la que recibieron dos dosis de psilocibina (20 mg/70 kg y 30 mg/70 kg) con psicoterapia de apoyo seguidos durante 12 meses.	GRID-HAMD; QIDS; BDI-II; MEQ-30; Cuestionario de Efectos Persistentes; C-SSRS.	Disminuciones desde el inicio en las puntuaciones GRID-HAMD a los 1, 3, 6 y 12 meses de seguimiento (<i>Cohen d</i> = 2,3; 2,0; 2,6 y 2,4). Reducción del 50% en la puntuación GRID-HAMD desde el inicio y remisión del 75% y 58% a los 12 meses.	Reuniones de 6 a 8 horas preparatorias, seguido de dos semanas con dos dosis de psilocibina. Sesiones de seguimiento de 1 a 2 horas desde el día después de la

Autor	Objetivo	Características de la intervención	Instrumentos de evaluación	Resultados	Temporalización
					administración hasta 12 meses.
Goodwin et al., (2023)	Ampliar información sobre los resultados primarios de un estudio en fase 2 con una formulación sintética de psilocibina (COMP360) en individuos con DRT y valorar su eficacia.	Participantes asignados al azar para recibir una dosis única de psilocibina de 25 mg, 10 mg o 1 mg (grupo control) más apoyo psicológico.	MINI; GRID-HAMD; GAD-7; QIDS-SR-16; PANAS; SDS; WSAS; EQ-5D-3L; DSST.	25 mg y 10 mg de psilocibina redujeron las puntuaciones de depresión en el QIDS-SR-16. La diferencia desde el inicio hasta la semana 3 entre el grupo de 25 mg y el grupo de 1 mg fue -2,8 (IC del 95%: -4,6 a -0,9) y la diferencia entre el grupo de 10 mg y el grupo de 1 mg fue -1,6 (IC 95%: -3,5 a 0,3).	Tres sesiones preparatorias. Sesión de dosis única de 6 a 8 horas. Seguimiento de 12 semanas con 2 sesiones de integración.
Carhart-Harris et al., (2016)	Investigar la viabilidad, seguridad y eficacia de la psilocibina en pacientes con depresión unipolar resistente al tratamiento.	Dos dosis orales de psilocibina de 10 mg y 25 mg con 7 días de diferencia más apoyo psicológico.	QIDS-SR16; HAM-D; MINI; MADRS; GAF; BDI-II; STAI; SHAPS.	Los síntomas depresivos se redujeron notablemente a la semana (diferencia media QIDS -11,8; IC del 95%; -9,5 a -14,35, $p = 0,002$, g de Hedges = 3,1) y a los 3 meses. (-9,2; IC del 95%; -5,69 a 12,71; $p = 0,003$, g de Hedges = 2) después del tratamiento con dosis altas.	Una sesión preparatoria de 4 horas. Dos sesiones de dosificación posteriores separadas por 7 días. Seguimiento al tratamiento un día después de la dosis hasta y 3 meses después.
Carhart-Harris et al., (2018)	Informar sobre los resultados sobre	Dos dosis orales de psilocibina de 10 mg y 25 mg con 7 días de diferencia más apoyo	QIDS-SR16; HAM-D; MINI; MADRS; GAF; BDI-II; STAI; SHAPS.	Reducciones marcadas en los síntomas depresivos durante las primeras 5 semanas posteriores al	Una visita de preparación psicológica,

Autor	Objetivo	Características de la intervención	Instrumentos de evaluación	Resultados	Temporalización
	seguridad y eficacia de un ensayo abierto con psilocibina para pacientes con DRT hasta 6 meses después del tratamiento.	psicológico.		tratamiento (<i>d de Cohen</i> = 2,2 en la semana 1 y 2,3 en la semana 5, ambos $p < 0,001$). Los resultados siguieron siendo positivos a los 3 y 6 meses (<i>d de Cohen</i> = 1,5 y 1,4 respectivamente, ambos $p < 0,001$).	seguidas de dos sesiones de dosificación separadas por una semana. Entrevistas de seguimiento de seis meses.
Carhart-Harris et al., (2021)	Observar si existe diferencia significativa en los efectos antidepresivos entre la psilocibina y el escitalopram.	Pacientes asignados en una proporción 1:1 para recibir dos dosis de 25 mg de psilocibina con 3 semanas de diferencia más 6 semanas de placebo diario (grupo psilocibina) o dos dosis separadas de 1 mg de psilocibina con 3 semanas de diferencia más 6 semanas de administración diaria de escitalopram (grupo escitalopram), más apoyo psicológico.	HAM-D-17; QIDS-SR-16; QIDS-SR-14; BDI-1A; MADRS; FS; STAI; BEAQ; WSAS; SHAPS; WEMWBS; SIDAS; PRSexDQ; LEIS; Inventario de Avance Emocional.	Las puntuaciones medias en el QIDS-SR-16 al inicio fueron de 14,5 en el grupo de psilocibina y 16,4 en el grupo escitalopram. Los cambios medios (\pm SE) en las puntuaciones desde el inicio hasta la semana 6 fueron $-8,0 \pm 1,0$ puntos en el grupo psilocibina y $-6,0 \pm 1,0$ en el grupo escitalopram con una diferencia de grupo de 2,0 puntos (IC del 95%; $-5,0$ a $0,9$; $p = 0,17$). Respuesta en el QIDS-SR-16 en el 70% de los pacientes del grupo psilocibina y del 48% en el grupo escitalopram con una diferencia de 22 puntos porcentuales (IC del 95%, -3 , a 48).	Tres horas de sesión de preparación un día antes de la administración de psilocibina o escitalopram. Días de sesión de 4 a 6 horas de duración. Tres semanas de integración telefónica.
Von rotz et al., (2022)	Comparar si una dosis única moderada de psilocibina frente a	Dosis única de 16 mg de psilocibina comparado con grupo placebo y acompañado de apoyo psicológico.	MINI; MADRS; BDI; MWT-B; CGI; C-SSRS; SCID-II; SCL-90-R; HAM-A; ASC.	La condición psilocibina mostró una disminución absoluta en la gravedad de los síntomas de $-13,0$ puntos en comparación con el valor inicial y fue significativamente mayor que la de	Dos visitas preparatorias de 2 horas un día antes de la administración de

Autor	Objetivo	Características de la intervención	Instrumentos de evaluación	Resultados	Temporalización
	<p>un placebo disminuye la gravedad de los síntomas depresivos tal y como han demostrado ensayos administrando dos dosis consecutivas.</p>			<p>la condición de placebo (IC del 95%: -15,0 a -1,3; <i>d de Cohen</i> = 0,97; <i>p</i> = 0,001; MADRS) y 13,2 puntos (IC del 95%; -13,4 a -1,3; <i>d de Cohens</i> = 0,67; <i>p</i> = 0,019; BDI) 14 días después de la intervención.</p>	<p>psilocibina/placebo (6h). Posteriormente se completaron tres visitas de integración de 3 horas.</p>
<p>Goodwin et al., (2023)</p>	<p>Explorar la seguridad, tolerabilidad y eficacia de una forma sintética de psilocibina (COMP360) junto con un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina en participantes con DRT.</p>	<p>Dosis única de 25 mg de psilocibina junto con apoyo psicológico.</p>	<p>HAM-D-17; MADRS; MINI; MSI-BPD; C-SSRS; CGI; EQ-5D-3L; EQ-VAS; GAD-7; QIDS-SR-16; CGI-I; 5D-ASC.</p>	<p>En la semana 3, el cambio medio desde el inicio en la puntuación total de MADRS fue -14,9 (IC del 95%, -20,7 a -9,2) y -1,3 (DE = 1,29) en el CGI-S. Tanto la respuesta como la remisión fueron evidentes en 8 (42,1%) de los participantes.</p>	<p>Tres sesiones de preparación, más una sesión de administración de 6 a 8 horas y tres semanas de seguimiento e integración.</p>
<p>Raison et al., (2023)</p>	<p>Evaluar la magnitud, el momento y la durabilidad de los</p>	<p>Participantes asignados al azar en una proporción 1:1 para recibir una dosis única de psilocibina (25 mg) versus</p>	<p>MADRS; SDS; CGI; HAS; Q-LES-Q; SMDDS; ODQ.</p>	<p>Puntuaciones MADRS significativamente reducidas en comparación con la niacina desde el inicio hasta el día 43 (diferencia de</p>	<p>Sesiones preparatorias de 6 a 8 horas. Una sesión de</p>

Autor	Objetivo	Características de la intervención	Instrumentos de evaluación	Resultados	Temporalización
	efectos antidepresivos y la seguridad de una dosis única de psilocibina en pacientes con TDM.	niacina placebo (100 mg) administrada con apoyo psicológico.		medias, -12,3 [IC del 95%, -17,5 a -7,2]; $p < 0,001$) y desde el inicio hasta el día 8)diferencia de medias, -12,0 [IC del 95%, -16,6 a -7,4]; $p < 0,001$).	dosificación de 7 a 10 horas y 4 horas de sesiones de integración posteriores a la dosis.



Universidad
Europea CANARIAS