

UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMERICAS

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

ESCUELA DE MEDICINA



**Propiedades farmacológicas de la Psilocibina como tratamiento alternativo para el
trastorno depresivo mayor**

Estudiante

Anika Fernández Brenes

Tutor

Dr. Allan Varela Rodríguez

Año: 2025

**Modalidad de tesis para optar por el grado de
Licenciatura en Medicina y Cirugía**

I. Resumen

La depresión mayor constituye uno de los trastornos mentales más prevalentes y discapacitantes a nivel mundial, con un impacto significativo en la calidad de vida de las personas, los sistemas de salud y la productividad social. A pesar de los avances en el desarrollo de tratamientos farmacológicos convencionales, una proporción considerable de pacientes no logra una respuesta clínica adecuada o presenta limitaciones asociadas a efectos adversos, baja adherencia terapéutica o resistencia al tratamiento. Este panorama ha motivado la exploración de alternativas terapéuticas innovadoras, entre las cuales la psilocibina ha emergido como un compuesto de creciente interés en el ámbito de la psiquiatría y las neurociencias, particularmente por su acción sobre el sistema serotoninérgico y su potencial modulador de la neuroplasticidad.

El objetivo general de la presente investigación fue analizar los avances farmacológicos de la psilocibina en el tratamiento del trastorno depresivo mayor, considerando su mecanismo de acción, su eficacia terapéutica y su comparación con los tratamientos antidepresivos convencionales, a partir de la evidencia científica disponible. Asimismo, se buscó identificar los principales beneficios, limitaciones, riesgos y consideraciones clínicas asociadas a su uso, con el fin de valorar su viabilidad como tratamiento alternativo en contextos clínicos controlados.

El estudio se desarrolló bajo un enfoque cualitativo, mediante una revisión bibliográfica de carácter narrativo y analítico. Se recopilaron y analizaron fuentes científicas primarias y secundarias publicadas entre los años 2019 y 2025, incluyendo ensayos clínicos, revisiones sistemáticas, estudios observacionales y artículos de revisión provenientes de bases de datos reconocidas como PubMed, Medscape, The Lancet, y otras fuentes académicas especializadas. La selección de la literatura se realizó considerando criterios de relevancia temática, rigor metodológico y actualidad, con el propósito de garantizar la validez y pertinencia de la información analizada.

En cuanto a los niveles de evidencia, se emplearon estudios clasificados dentro de los niveles I a III, priorizando ensayos clínicos controlados, estudios de viabilidad,

revisiones sistemáticas y metaanálisis cuando estuvieron disponibles. Estos niveles permitieron sustentar el análisis desde una perspectiva basada en evidencia, reconociendo tanto los hallazgos robustos como las limitaciones inherentes a investigaciones en fases iniciales de desarrollo terapéutico.

Los resultados de la revisión evidencian que la psilocibina actúa principalmente como agonista de los receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A}, produciendo modificaciones en la conectividad funcional cerebral, particularmente en la red neuronal por defecto.

Diversos estudios clínicos han mostrado una reducción significativa de los síntomas depresivos en pacientes con depresión resistente al tratamiento, con respuestas rápidas y, en algunos casos, sostenidas en el tiempo tras una o pocas administraciones, siempre dentro de entornos terapéuticos estructurados y con acompañamiento psicoterapéutico. En comparación con los antidepresivos convencionales, la psilocibina presenta un inicio de acción más rápido y un perfil de efectos adversos generalmente transitorio cuando se administra bajo condiciones controladas, aunque su uso no está exento de riesgos psicológicos y requiere una cuidadosa selección de pacientes.

No obstante, los hallazgos también señalan importantes limitaciones, entre ellas el tamaño reducido de las muestras, la heterogeneidad metodológica de los estudios, la dificultad para aislar el efecto farmacológico del componente psicoterapéutico y las barreras éticas y regulatorias que aún restringen su aplicación clínica generalizada. Asimismo, persiste la necesidad de estudios a largo plazo que evalúen la seguridad, la durabilidad de los efectos terapéuticos y el impacto en poblaciones más amplias y diversas.

Por ende, es posible afirmar que, la evidencia científica actual sugiere que la psilocibina posee un potencial terapéutico prometedor como tratamiento alternativo para el trastorno depresivo mayor, especialmente en casos de depresión resistente a los abordajes convencionales. Sin embargo, su incorporación en la práctica clínica requiere mayor investigación, regulación clara y protocolos estandarizados que garanticen su uso seguro y ético. La presente revisión contribuye a ampliar el conocimiento sobre esta sustancia y resalta la importancia de continuar explorando estrategias terapéuticas innovadoras que respondan a la complejidad y carga global de la depresión mayor.

II. Agradecimientos

Expreso mi agradecimiento al Dr. Allan Varela Rodríguez, tutor de esta investigación, por su orientación académica, acompañamiento metodológico y disposición permanente durante el desarrollo del presente trabajo. Su experiencia y compromiso fueron fundamentales para la adecuada conducción del proceso investigativo.

Asimismo, agradezco a los docentes de la Facultad de Medicina y Cirugía que, mediante su formación y ejemplo profesional, contribuyeron a fortalecer mi desarrollo académico. Finalmente, reconozco el apoyo institucional y logístico que hizo posible la realización de este proyecto de investigación.

Asimismo, extendiendo mi gratitud a los doctores que, con sus palabras y ejemplo profesional, me motivaron a perseverar, en especial al Dr. Jiménez, quien supo recordarme el propósito de este camino en momentos de especial dificultad. Su confianza, su vocación y la pasión con la que ejercen la medicina han sido una fuente permanente de inspiración en mi formación académica y personal.

Finalmente, expreso mi reconocimiento a todas aquellas personas e instituciones que, de una u otra forma, contribuyeron a la realización de este sueño mediante su apoyo financiero o aporte económico. Su respaldo fue de gran importancia para hacer posible la culminación de este trabajo.

A todas y todos, muchas gracias.

Anika Fernández Brenes

III. Dedicatoria

Dedico el presente trabajo a quienes contribuyeron directa o indirectamente a mi formación académica y profesional, y a todas las personas que apoyaron el proceso educativo que culmina con la realización de esta investigación.

Este trabajo representa un esfuerzo académico orientado al fortalecimiento del conocimiento científico en el ámbito de la salud mental y la medicina.

Asimismo, dedico esta tesis a todas las personas que creyeron en mí, incluso cuando el camino parecía incierto, y que, con su apoyo, palabras de aliento y presencia contribuyeron de manera significativa a que este objetivo pudiera concretarse.

Este trabajo es reflejo de un proceso de crecimiento personal y profesional, y simboliza la perseverancia necesaria para transformar los desafíos en oportunidades de aprendizaje y superación.

Anika Fernández Brenes

IV. Tabla de Contenidos

I. Resumen.....	ii
II. Agradecimientos.....	iv
III. Dedicatoria	v
IV. Tabla de Contenidos.....	vi
CAPÍTULO I – INTRODUCCION.....	11
1.1 Introducción	12
1.2 Planteamiento del problema	13
1.3 Objetivos	14
<i>1.3.1 Objetivo general</i>	<i>14</i>
<i>1.3.2 Objetivos específicos</i>	<i>14</i>
1.4 Justificación.....	15
1.5 Antecedentes.....	18
<i>1.5.1 Antecedentes históricos</i>	<i>18</i>
<i>1.5.2 Antecedentes internacionales</i>	<i>25</i>
CAPITULO II - MARCO TEORICO	35
2.1 Conceptos generales Trastornos Depresivos	36
<i>2.1.1 Fisiología de la depresión mayor.</i>	<i>37</i>
<i>2.1.2 Fisiopatología de la depresión mayor.</i>	<i>39</i>
<i>2.1.3 Incidencia de la depresión mayor.....</i>	<i>40</i>
<i>2.1.4 Métodos diagnósticos.....</i>	<i>42</i>
<i>2.1.5 Diagnósticos diferenciales.....</i>	<i>43</i>
<i>2.1.6 Métodos terapéuticos convencionales.</i>	<i>44</i>
2.2 Psilocibina: origen e historia.....	49
<i>2.2.1 Propiedades farmacológicas de la Psilocibina.....</i>	<i>51</i>

2.2.2	<i>Mecanismo de acción en el cerebro.</i>	51
2.3	Revisión bibliográfica de investigaciones recientes.	52
2.3.1	<i>Estado actual de la investigación.</i>	55
2.3.2	<i>Barreras regulatorias y éticas.</i>	58
CAPITULO III – MARCO METODOLOGICO		61
3.1	Enfoque de la investigación.	62
3.2	Fuentes de información	63
3.3	Criterios de búsqueda.	64
3.4	Clasificación según niveles de evidencia.	68
CAPITULO IV – RESULTADOS		71
4.1	Análisis de resultados	72
CAPÍTULO V - CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES		100
5.1	Conclusiones y recomendaciones según objetivo	101
5.1.1	<i>Objetivo 1.</i>	101
5.1.2	<i>Objetivo 2.</i>	102
5.1.3	<i>Objetivo 3.</i>	103
5.1.4	<i>Objetivo 4.</i>	103
5.2	Conclusiones	104
5.3	Recomendaciones	105
5.4	Recomendaciones	105
CAPITULO VI – REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS		107
Anexos		119

V. Lista de tablas

Tabla 1. Criterio de búsqueda.....	88
Tabla 2. Criterios de inclusión y exclusión.....	90
Tabla 3. Recomendaciones por Nivel deEvidencia.....	91

VI. Lista de Figuras

Figura 1. Diagrama de flujo o algoritmo de búsqueda.....	91
---	-----------

VII. Lista de Siglas o Abreviaturas

BDNF: Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro
CANMAT: Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments
DSM: Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales
DSM-5: Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, quinta edición
ECG: Electrocardiograma
FDA: Food and Drug Administration
GABA: Ácido gamma-aminobutírico
HAMD: Hamilton Depression Rating Scale
IRSN: Inhibidores de la Recaptación de Serotonina y Noradrenalina
ISRS: Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina
MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale
MDD: Major Depressive Disorder
NMDA: N-metil-D-aspartato
OMS: Organización Mundial de la Salud
PET: Tomografía por Emisión de Positrones
TCC: Terapia Cognitivo Conductual
TDM: Trastorno Depresivo Mayor
TEC: Terapia Electroconvulsiva
TEPT: Trastorno de Estrés Postraumático
TOC: Trastorno Obsesivo Compulsivo
TRD: Depresión Resistente al Tratamiento
TSH: Hormona Estimulante de la Tiroides
UCR: Universidad de Costa Rica
UNED: Universidad Estatal a Distancia
VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana

CAPÍTULO I – INTRODUCCION

1.1 Introducción

La depresión, también conocida como trastorno depresivo, es un trastorno mental frecuente. Se caracteriza por un estado de ánimo persistentemente bajo o por la pérdida de interés y placer en actividades que antes resultaban agradables, durante un periodo prolongado¹.

Este trastorno va más allá de los altibajos emocionales habituales o de las preocupaciones cotidianas. Puede impactar en todos los aspectos de la vida, incluyendo las relaciones familiares, sociales y comunitarias. También puede influir negativamente en el rendimiento académico o laboral, o ser consecuencia de dificultades en estos ámbitos¹.

La depresión puede afectar a cualquier persona. Sin embargo, quienes han atravesado experiencias traumáticas, pérdidas importantes o situaciones de estrés intenso presentan un mayor riesgo de desarrollarla. Además, se ha observado que las mujeres son más propensas a sufrir depresión que los hombres¹.

Según el Manual MSD², la depresión se diagnostica mediante 2 criterios: estado de ánimo deprimido y pérdida del interés por las cosas que antes le causaban placer. Los trastornos depresivos se clasifican principalmente en dos categorías: Trastorno Depresivo Mayor (TDM) y Trastorno Depresivo Persistente (distimia)².

El trastorno depresivo mayor (TDM) se caracteriza por un episodio depresivo mayor que dura al menos dos semanas, mientras que la distimia implica un estado de ánimo depresivo crónico que dura al menos dos años². En su forma más grave, puede conducir al suicidio.

La siguiente revisión bibliográfica tiene como función mostrar, según estudios recientes, las propiedades farmacológicas de la Psilocibina, y busca hacer un análisis acerca de cómo pueden los pacientes con depresión mayor, beneficiarse del componente activo más importante de los hongos alucinógenos, y demostrar cuáles han sido los avances científicos que la respaldan como posible tratamiento para la depresión, la revisión abarca desde el período del 2019 hasta el 2025.

Se recopilarán datos bibliográficos y estudios clínicos recientes para describir la fisiopatología del trastorno depresivo mayor y todas sus alteraciones neuroquímicas, factores desencadenantes, factores de riesgo, comorbilidades, datos epidemiológicos nacionales e internacionales y su impacto en la calidad de vida de quienes lo padecen.

Se utilizarán bases bibliográficas para analizar las propiedades de la Psilocibina, estudiando a detalle su composición química, propiedades farmacológicas, beneficios, así como efectos adversos en el tratamiento para la depresión mayor y se hará una comparación con medicamentos convencionales actuales, comparando eficacia, así como desventajas entre ellas.

Utilizando lo mencionado anteriormente como referencia, se valorará si es viable, a futuro, tomar a la psilocibina en cuenta como tratamiento alternativo para el abordaje de dicho trastorno.

1.2 Planteamiento del problema

La depresión actualmente es un problema que afecta a 280 millones de personas en el mundo¹. Siendo su mayor complicación el alto riesgo de suicidio. A pesar de contar con avances en la farmacoterapia actual, principalmente con los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), antidepresivos tricíclicos, moduladores del sistema monoaminérgico, así como avances en la terapia psicológica, una proporción considerable de pacientes no responde de manera adecuada a estos tratamientos.

La mayor problemática actual con respecto al tratamiento para el trastorno depresivo mayor es que existen limitantes con respecto a sus beneficios y adherencia, así como en sus resultados positivos en la salud mental de la población general, haciendo indispensable la investigación sobre métodos de tratamiento alternativos, tanto a nivel nacional como internacional para prevenir y tratar las complicaciones.

La depresión mayor se encuentra relacionada a un déficit en la recaptación de serotonina, aunque también hay otros factores más importantes relacionados, que mencionaremos más adelante. La psilocibina, componente psicoactivo de los hongos alucinógenos, cuenta con una estructura molecular altamente similar a la serotonina, la

cual al igual que otros psicodélicos, cuenta con alto grado de afinidad por receptores serotoninérgicos a nivel cerebral⁴, mismos receptores que están involucrados tanto en la patología de depresión mayor, como en las diversas modalidades de tratamiento farmacológicos, por ejemplo, en los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, los cuales son fármacos de primera línea para el tratamiento de depresión mayor.

Dichas propiedades, han hecho resurgir a la psilocibina como una opción terapéutica para múltiples patologías neuropsiquiátricas, entre ellas: síndrome por estrés postraumático, ansiedad y depresión mayor. En la presente investigación analizaremos con detalle acerca de las propiedades de la psilocibina en el tratamiento del trastorno depresivo mayor y haremos una comparación exhaustiva con los métodos tradicionales de tratamiento disponibles.

¿Cuáles son las propiedades farmacológicas de la molécula de psilocibina, y cuáles son sus ventajas y desventajas en comparación con terapias farmacológicas convencionales, basados en evidencia reciente, para el trastorno depresivo mayor?

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo general

Analizar los avances farmacológicos de la psilocibina en el tratamiento del trastorno depresivo mayor, considerando su mecanismo de acción, eficacia terapéutica, y comparación con tratamientos convencionales según la evidencia científica disponible.

1.3.2 Objetivos específicos

- a) Identificar los mecanismos de acción de la psilocibina y su influencia en la regulación de neurotransmisores en pacientes con depresión mayor.
- b) Describir los beneficios y limitaciones del uso de la psilocibina en el tratamiento de la depresión mayor con base en estudios clínicos y estudios recientes.
- c) Determinar la efectividad de la psilocibina en la reducción de síntomas depresivos en comparación con tratamientos convencionales en distintos contextos clínicos.

1.4 Justificación.

La depresión es un trastorno mental frecuente, que se caracteriza por la presencia de tristeza, pérdida de interés o placer, sentimientos de culpa o falta de autoestima, trastornos del sueño o del apetito, sensación de cansancio y falta de concentración⁵.

El trastorno depresivo mayor (TDM) es uno de los trastornos psiquiátricos más incapacitantes del mundo. Los tratamientos de primera línea, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), aún presentan numerosas limitaciones, como la resistencia al tratamiento en el 30% de los pacientes y un beneficio clínico retardado que solo se observa tras varias semanas de tratamiento⁴.

Se pretende revisar bibliografía y analizar múltiples datos científicos recientes sobre posibles métodos alternativos de tratamiento, para mejorar el abordaje de la depresión mayor y evitar la cronificación de esta, la cual conlleva a riesgo de muerte a través de la complicación más grande que implica, siendo el alto riesgo de suicidio entre quienes la padecen.

Anteriormente, se consideraba que el trastorno depresivo mayor (TDM) se debía principalmente a anomalías en los neurotransmisores, especialmente la serotonina, la noradrenalina y la dopamina. Esto se ha evidenciado mediante el uso de diferentes antidepresivos, como los inhibidores selectivos del receptor de serotonina, los inhibidores del receptor de serotonina-noradrenalina y los inhibidores del receptor de dopamina-noradrenalina, en el tratamiento de la depresión mayor. Las investigaciones arrojan que las personas con ideación suicida tienen niveles bajos de metabolitos de serotonina. Sin embargo, aunque es un factor implicado, teorías recientes indican que se asocia principalmente con sistemas neuroreguladores y circuitos neuronales más complejos, causando alteraciones secundarias de los sistemas de neurotransmisores⁶.

En dicho panorama, la psilocibina, compuesto activo de los hongos alucinógenos *Psilocibe Cubensis*, familia de las sustancias psicodélicas, palabra que viene del griego "psique" (mente) y "delos" (manifiesto), las cuales se extraen de los bosques lluviosos de las zonas montañosas a lo largo de distintos países de América, Europa y Asia, y que han sido utilizados como tratamientos no convencionales por grupos indígenas en distintas

partes alrededor del mundo durante milenios, su estructura es similar a la de la molécula de serotonina, la cual, como vimos anteriormente, es escasa en cuadros depresivos, por esta razón, se está estudiando científicamente, ya que, confiere propiedades terapéuticas importantes en cuadros depresivos, como motivo de que se ha comprobado que estimula los mismos receptores serotoninérgicos a nivel cerebral⁴ que los tratamientos convencionales de primera línea en el tratamiento de la depresión mayor, entre ellos, fluoxetina o escitalopram, por mencionar algunos.

La psilocibina actúa en la red de modo predeterminado (RMP)⁷. La cual ha sido el foco de numerosos estudios que evalúan su papel en la autorreferencia, la divagación mental y los recuerdos autobiográficos, entre muchos otros que se pretenden evidenciar mediante este estudio, así como sus desventajas, interacciones, efectos secundarios y riesgos que representa la molécula de la psilocibina en el tratamiento de la depresión mayor, según la evidencia científica con la que contamos actualmente.

En términos generales, todos los psicodélicos evidencian una interrupción aguda y sostenida de la conectividad funcional en estado de reposo dentro de la Red Neuronal por Defecto (DMN, por sus siglas en inglés), así como un incremento de la conectividad funcional entre diversas redes cerebrales canónicas durante dicho estado⁷. Esta característica convierte a la psilocibina en un compuesto particularmente prometedor para la intervención terapéutica y la modulación de las principales redes neuronales implicadas en la fisiopatología del trastorno depresivo mayor. Esta perspectiva sustenta y justifica la pertinencia de su estudio y de una revisión exhaustiva de la literatura científica disponible, incorporando evidencia actualizada y de calidad que respalde su potencial en el ámbito de la salud mental.

Los antidepresivos suelen ser el primer tratamiento que se ofrece a los pacientes con trastorno depresivo mayor. Sin embargo, estos medicamentos no son tan eficaces como se creía y con frecuencia provocan efectos secundarios múltiples, lo que limita la adherencia de los pacientes, complicando aún más la remisión y el control de la patología, así como sus complicaciones, siendo el suicidio, como mencionamos anteriormente, la más riesgosa de ellas.

Es importante tomar en cuenta que, en Costa Rica, así como ha sucedido en el resto del mundo, los índices de depresión han incrementado, especialmente después de la

pandemia de COVID-19³. Por lo anterior es importante contar con alternativas eficaces y novedosas de tratamiento para la depresión mayor, como podría ser el caso de la psilocibina, que a pesar de encontrarse actualmente en fases iniciales de investigación, según la evidencia científica obtenida a la fecha, ha mostrado resultados favorecedores en muchas de las investigaciones.

La presente revisión bibliográfica tiene como propósito aportar información rigurosa y actualizada que contribuya a ampliar el conocimiento tanto de pacientes con diagnóstico de depresión mayor especialmente aquellos que no han encontrado una respuesta terapéutica eficaz mediante los abordajes convencionales como del personal de salud y la población en general, respecto al uso de la psilocibina. En este análisis se abordarán aspectos relacionados con su marco de legalidad y distribución conforme a los reglamentos nacionales e internacionales vigentes, así como sus propiedades farmacológicas y su potencial terapéutico en el tratamiento de la depresión mayor.

Así mismo, se realizará una comparación con las opciones farmacológicas actualmente disponibles, enfatizando la relevancia de integrar intervenciones psicoterapéuticas de acompañamiento como coadyuvantes en el proceso terapéutico. Finalmente, esta revisión busca responder a la interrogante de por qué resulta pertinente y necesaria la investigación, regulación y eventual incorporación de esta sustancia dentro y fuera de nuestro sistema de salud.

A nivel profesional, esta investigación escrutaría si el tratamiento con psilocibina para pacientes con trastorno depresivo mayor podría ser en un futuro, una opción viable alternativa de tratamiento para la depresión mayor.

También, se busca analizar de qué manera puede resultar ventajoso este tratamiento, especialmente en equipos integrales, compuestos por personal médico y personal de psicología, para así poder ofrecer un mejor resultado a los pacientes, así como una opción de tratamiento, a la cual se puedan adherir sin mayores dificultades y efectos adversos, otorgando al profesional en salud mental, la oportunidad de contar con tratamientos más eficaces, novedosos, y alternativos, con respecto a los tratamientos convencionales para el trastorno depresivo mayor, aumentando su capacidad de lograr resultados favorecedores en los pacientes, así como elevar su desempeño como profesionales.

Actualmente , diversos ensayos clínicos rigurosos han demostrado que la

Psilocibina administrada en entornos controlados, tiene un impacto positivo en pacientes con depresión resistente al tratamiento así como otras patologías mentales , estos resultados han provocado un giro en la política de salud de algunos países que han comenzado a reconocer su potencial médico y terapéutico , dando lugar a reformas importantes , entre dichos países se encuentran: Australia (2023), Nueva Zelanda (2025), Canadá (2022) bajo el Special Access Program, dirigido a pacientes con enfermedades graves o terminales , Suiza desde el (2014) (45) , Dinamarca(2022) y Estados Unidos en estados como Oregón, Colorado, Nuevo México (44).

Por último, esta investigación, busca indagar, si las propiedades farmacológicas de la psilocibina, favorecen de alguna manera a la prevención de las complicaciones implícitas del cuadro depresivo mayor, así como en las secuelas emocionales, económicas y sociales que producen tanto en quienes la padecen, con sus múltiples limitantes funcionales, como en sus allegados y cómo impresionan sus resultados en los distintos sistemas de salud a nivel económico, los cuales, representan un costo elevado, no solo en Costa Rica sino a nivel mundial.

1.5 Antecedentes

1.5.1 Antecedentes históricos

Pauline Anderson (2016), en un artículo científico para Medscape, sobre 2 casos clínicos que fueron llevados a cabo, uno en la universidad de Nueva York (NYU) y otro en Baltimore en la universidad de Johns Hopkins, de título “La psilocibina y sus aplicaciones terapéuticas como nuevo paradigma en psiquiatría” se propusieron presentar los resultados sobre dos estudios aleatorizados controlados similares en pacientes con cáncer en etapa avanzada a los que les fueron administrados dosis de psilocibina.

Este estudio, utilizando metodología experimental, realizado por investigadores de la NYU, evaluó los efectos de la psilocibina en 29 pacientes con cáncer avanzado (etapa II y III) y trastornos de ansiedad diagnosticados. En un diseño cruzado, los participantes recibieron psilocibina (0,3mg/kg) o niacina (250mg) junto con psicoterapia de apoyo, se utilizó la escala de (HADS) para ansiedad y depresión. En este primer estudio, los resultados mostraron que la psilocibina produjo una respuesta rápida y sostenida en la

reducción de síntomas de ansiedad y depresión, con tasas de respuesta del 60% al 80% hasta 6,5 meses después.

El segundo estudio, utilizó la misma metodología experimental y 51 pacientes con cáncer y trastornos de ansiedad o depresión, se evaluó el efecto de una dosis alta de psilocibina (22 mg/70 kg) frente a una dosis muy baja (1-3 mg/70 kg) en un entorno terapéutico, pero sin psicoterapia formal. Los participantes recibieron ambas dosis en orden cruzado, con cinco semanas de diferencia. La psilocibina en dosis altas produjo mejoras significativas en síntomas de ansiedad y depresión, con un 92 % de respuesta clínica en el grupo que recibió primero la dosis alta, comparado con un 32 % en el grupo que inició con la dosis baja. A los seis meses, las tasas de respuesta clínica se mantenían altas: 78 % para depresión y 83 % para ansiedad.

Estos resultados respaldan el potencial terapéutico de la psilocibina como tratamiento farmacológico en el trastorno depresivo mayor, así como en otras patologías asociadas (8).

Christopher Timmermann S (2014) en un estudio realizado en de Santiago de Chile, de título “Neurociencias y aplicaciones psicoterapéuticas en el renacimiento de la investigación con psicodélicos” se propusieron revisar la literatura respecto a propiedades de las sustancias psicodélicas, entre ellas psilocibina, para exponer los principales avances científicos de las sustancias psicodélicas en las neurociencias y sus aplicaciones terapéuticas.

Mediante una metodología de revisión bibliográfica, se recopiló información de diversos autores y literatura científica sobre las propiedades de las sustancias psicodélicas, entre ellos: Osmond H, Hoffman A, Y Studerus E, Gamma A, Kometer M, Vollenweider FX. Se evidenciaron las principales propiedades farmacológicas de los psicodélicos para trastornos depresivos y de ansiedad, los resultados que arrojó sobre la psilocibina y su efectividad en el uso como catalizador en el proceso psicoterapéutico, ya que se mostró que la administración de psilocibina resultaría en una mayor activación en la corteza auditiva bilateral, corteza somatosensorial, corteza superior parietal, corteza asociativa visual izquierda y el polo occipital. Asimismo, se observó una alta correlación entre el nivel de viveza del recuerdo y la activación de las áreas cerebrales mencionadas anteriormente (usualmente asociadas a viveza en la recolección de recuerdos biográficos),

aparte se describe el rol que cumple ésta en la "Default Mode Network" (DMN), la cual se ha visto que se encuentra activa cuando los sujetos incurren en auto reflexión o introspección en estado de reposo.

Está investigación es importante debido a al uso extenso de estas drogas en un contexto recreacional, siendo necesaria una mayor comprensión relativa a los riesgos asociados a su consumo y, en segundo lugar, el aporte desde las neurociencias en la investigación de estas drogas puede generar un gran aporte al estudio de la conciencia, un campo de gran interés neurocientífico (9).

Erich Studerus et al. (2004), en suiza, en un artículo denominado "Efectos subjetivos agudos, subagudos y a largo plazo de la psilocibina en humanos sanos: un análisis conjunto de estudios experimentales" se proponen analizar los efectos subjetivos agudos, a corto y largo plazo de psilocibina en seres humanos sanos, mediante una metodología experimental de datos brutos de 8 estudios doble ciego controlados con placebo entre 1999 y 2008.

Se incluyó en el análisis a 110 sujetos sanos que habían recibido de 1 a 4 dosis orales de psilocibina (45-315 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de peso corporal). Aunque la psilocibina mostró ser dependiente de la dosis, indujo cambios profundos en el estado de ánimo, la percepción, el pensamiento y la autoexperiencia, la mayoría de los sujetos describieron la experiencia como placentera y enriquecedora. Las reacciones adversas agudas al medicamento, caracterizadas por una fuerte disforia y/o ansiedad/pánico, ocurrieron solo en las dos condiciones de dosis más altas en una proporción relativamente pequeña de los participantes.

Estos resultados resultan relevantes para la investigación, ya que, sugieren que la administración de psilocibina, en dosis moderadas, bajo condiciones clínicas seguras y controladas, parece tener un perfil de riesgo aceptable en personas sanas y bien preparadas, lo cual apoya su uso potencial en contextos terapéuticos (10).

Olivia Carter et al. (2005) en suiza, titulado "el uso de la psilocibina para investigar la relación entre atención, memoria de trabajo y receptores de serotonina A1 y A2." Buscaron evaluar los efectos de la psilocibina, un agonista alucinógeno mixto de los receptores 5HT1A/2A, sola y tras un pretratamiento con ketanserina, un antagonista de 5-HT2A.

En este estudio, con metodología experimental se investigó cómo la psilocibina (un agonista de los receptores de serotonina 5-HT_{1A/2A}) afecta la atención y la memoria de trabajo, y qué papel juegan los receptores 5-HT_{2A} en estos efectos. Participaron ocho voluntarios sanos, quienes realizaron dos tareas cognitivas bajo cuatro condiciones:

Placebo

Psilocibina (215 µg/kg)

Ketanserina (50 mg, antagonista 5-HT_{2A})

Psilocibina + ketanserina

Este estudio, contribuye a comprender cómo los psicodélicos afectan procesos cognitivos específicos, en especial la atención selectiva. Tiene implicaciones clínicas para el uso controlado de psilocibina en contextos terapéuticos, especialmente en relación con posibles efectos secundarios cognitivos y aporta evidencia sobre cómo la psilocibina podría alterar la capacidad para ignorar estímulos irrelevantes, más que reducir la atención en sí misma (11).

Humberto Cruzblanca Hernández (2016), en México, un artículo científico con el título “neurobiología de la depresión mayor y de su tratamiento farmacológico “propusieron una visión mayor mediante el conocimiento de la fisiopatología de la depresión mayor (DM) y los mecanismos de acción de los fármacos antidepresivos.

Se empleó como base PubMed para la búsqueda bibliográfica. La metodología que se utilizó fueron investigaciones experimentales y estudios de genética molecular o de imágenes cerebrales en humanos. describe varios mecanismos biológicos, genéticos y epigenéticos que pueden contribuir a los déficits en la transmisión de serotonina (5-HT), implicados en la depresión mayor (DM), y cómo esta comprensión puede guiar a mejores estrategias de diagnóstico y tratamiento.

Esta investigación es importante ya que Identifica biomarcadores genéticos y epigenéticos que puede ayudar a seleccionar el antidepresivo más eficaz para cada paciente, optimizando la respuesta terapéutica y reduciendo efectos secundarios. Aparte de hacer más preciso su diagnóstico mediante el uso de neuroimagen (PET) y estudios moleculares puede aportar evidencia objetiva para confirmar desequilibrios

serotoninérgicos. Por último, resulta útil para nuevas terapias: como los receptores 5-HT1A importantes en nuestra investigación, o las histonas, que podrían ser moduladas por nuevos fármacos (12).

Jusset T. (2002), Habana Cuba, en un artículo titulado “tratamiento farmacológico para la depresión mayor” se propusieron aportar información sobre el tratamiento farmacológico de la depresión para favorecer su aplicación clínica en la práctica diaria.

Mediante una metodología de revisión bibliográfica se recopilaron datos de autores como Brendan C, Alonso MP et al, del consejo general de colegios farmacéuticos de España, entre otros. se agruparon datos informativos sobre los principales fármacos utilizados para la depresión mayor entre ellos: los ISRS, IMAO, tricíclicos, entre otros como: trazodona, venlafaxina, mirtazapina, etc. Se agruparon datos sobre efectos adversos, y datos importantes a la hora de la selección del tratamiento.

Esta investigación es de vital importancia, ya que, fundamenta la base biológica de la depresión, guía la práctica clínica responsable y aporta perspectivas de tratamiento personalizadas (13).

Rodrigo Pérez esparza (2017), en un documento científico llamado: “tratamiento farmacológico de la depresión: actualidades y futuras direcciones.” Pretendía a través de este estudio, discutir brevemente los conocimientos actuales sobre la neurobiología de la depresión, los tratamientos farmacológicos disponibles en la actualidad, y finalmente algunos avances de investigación en futuros fármacos con diversos mecanismos de acción.

Este estudio mediante metodología bibliográfica, con la revisión de 30 fuentes, entre ellas: American psychiatric association, Global Burden Disease, Lupino FS, etc. se propuso hacer una descripción acerca de la neurobiología de la depresión, el tratamiento de la depresión y sus mecanismos de acción en donde se menciona la superioridad de la eficacia de medicamentos como: la sertralina, mirtazapina, venlafaxina por encima de otros medicamentos para la depresión, también, se hizo una breve revisión acerca de terapias no farmacológicas entre las que incluyen: la psicoterapia, la terapia electroconvulsiva, la estimulación magnética transcraneal y la estimulación magnética profunda, entre otras. por último, se hizo un abordaje sobre futuras direcciones en el tratamiento farmacológico del trastorno depresivo mayor en las cuales se menciona a la

ketamina la cual tuvo efectos muy positivos en los resultados.

Esta revisión, si bien no menciona directamente a la psilocibina, es de vital importancia, ya que menciona la necesidad de tratamientos alternativos para la depresión mayor, aunque las tasas de respuesta y remisión sintomática son evidentes con mecanismos de tratamiento convencionales, se concluyó mediante esta investigación, que hasta un tercio de los pacientes no lograrán la remisión tras múltiples tratamientos (14).

Teraiza E. Meza R (2008). Colombia, un artículo denominado “depresión como entidad médico-psiquiatra” la cual, propone realizar una síntesis que permita al clínico un diagnóstico adecuado y completo de la sintomatología afectiva, tomando en cuenta la comorbilidad médicopsiquiátrica.

Mediante una revisión con metodología bibliográfica de 59 fuentes, utilizando palabras clave como: depresión, agentes antidepresivos, pruebas de laboratorio. se enumeran diferentes entidades médicas que cursan con sintomatología depresiva y algunos enfoques para su tratamiento farmacológico, entre ellas: cardiopatías, infección por VIH, enfermedades endocrinológicas, mencionando hipotiroidismo y síndrome de Cushing, también se mencionó acerca de el factor liberador de corticotropina, aminas biogénicas entre las principales: serotonina, dopamina y catecolaminas. También Se abordó sobre alteraciones neuroanatómicas relacionadas a la depresión y por último se examinaron pautas de evaluación.

Este estudio es importante ya que abre la puerta a que en un futuro los profesionales en psiquiatría tengan mejores herramientas para mejorar diagnósticos mas eficientes a partir de pruebas de laboratorio y datos clínicos (15).

Filip Tylš y otros (2014), en República Checa un artículo de título “psilocibina:

Resumen de conocimiento y nuevas perspectivas” se propuso resumir acerca las propiedades farmacológicas de la psilocibina sus efectos en humanos y animales, así como su potencial terapéutico y riesgo de abuso.

Para este estudio se utilizó método de revisión bibliográfica basada en 166 referencias, de las cuales se extrajo información acerca de la estructura química de la

psilocibina , metabolismo y farmacocinética, farmacodinamia, comportamiento en animales, su toxicidad somática a corto y largo plazo , sus factores de riesgo y efectos secundarios así como resultados en estudios de imagen como electroencefalograma y magnetoencefalograma, el modelo de psicosis asociada a la molécula de psilocibina, así como sus usos terapéuticos y estudios científicos recientes.

Esta evidencia bibliográfica es importante ya que aporta hallazgos clave sobre el funcionamiento del cerebro humano, el rol del sistema serotoninérgico, así como las propiedades de la Psilocibina y su utilidad terapéutica (16).

10. Robin L Carhart-Harris, Mark Bolstridge, James Rucker, Camilla M J Day, David Erritzoe, Mendel Kaelen, Michael Bloomfield, James A Rickard, Ben Forbes, Amanda Feilding, David Taylor, Steve Pilling, Valerie H Curran, David J Nut (2016), Reino Unido, en un artículo que lleva por título “psilocibina con apoyo psicológico para el tratamiento de la depresión resistente: un estudio de viabilidad abierto se propuso estudiar la seguridad y eficacia de la psilocibina en el tratamiento de la depresión resistente.

Mediante una metodología de tipo ensayo clínico abierto en el que participaron 12 personas con depresión de moderada a grave, 6 hombres, 6 mujeres todos tenían un historial en común, habían utilizado previamente 2 fármacos con lo cuales no obtuvieron respuesta, les administraron 2 dosis, primero una baja de 10 mg de psilocibina, una semana después una dosis alta de 25 mg, previamente habían sido sometidos a una sesión de terapia psicológica como preparación y durante la Experiencia también estaban acompañados de psicoterapeutas, después de la sesión se sometieron a otra sesión de terapia psicológica de integración.

Como método para valorar la viabilidad, examinaron el nivel de intensidad que habían experimentado los pacientes durante la sesión con psilocibina mediante cuestionarios como el QIDS para medir síntomas de depresión, los cuestionarios fueron utilizados previo a la dosificación, una semana después de la terapia y después a los tres meses para comparar la puntuación.

Según los resultados, la intensidad fue más alta en la dosificación de 25 mg, en

general la terapia se toleró bien, todos los pacientes experimentaron ansiedad al inicio de la sesión y pensamiento desorganizado y confusión transitoria durante toda la experiencia pero sin mayores dificultades , 4 tuvieron dolor de cabeza y nauseas transitorias, ninguno necesitó de terapias extra tipo sedantes , una semana después de la dosis media, se observó que la escala QIDS bajó 12 puntos la cual se mantuvo durante 3 meses con una media de 9 puntos en la escala. Posteriormente utilizando la escala BDI se llegó a observar remisión total de los síntomas en el 67% de los participantes. A los 3 meses, 7 de ellos, el 58%, seguían manteniendo una respuesta positiva, de esos 7 participantes, 5 que equivalen al 42% del total, seguían en remisión, mejorando también en ansiedad y anhedonia

Este estudio, aunque presenta limitaciones como la incapacidad para valorar la influencia del placebo o atribuir los resultados positivos solamente a la psilocibina. Representa una investigación sólida y viable, ya que, arroja resultados muy favorecedores con respecto a la seguridad de la psilocibina para los pacientes en entornos guiados y a parte, arroja que los resultados preliminares con respecto a la remisión y respuestas positivas durante y después de las sesiones, indican que es un tratamiento favorecedor que justifica hacer más estudios con ensayos clínicos más grandes, aleatorizados (17).

1.5.2 Antecedentes internacionales

Ramos et al.¹⁸, México, un artículo llamado "serotonina: Emociones, receptores y efectos estrogénicos" en este estudio se pretende destacar la manera en que la serotonina influye en nuestras emociones, sentimientos y trastornos neuropsicológicos.

Mediante el método de recopilación bibliográfica sobre un texto científico de la universidad benemérita de Puebla, utilizando como referencia 35 fuentes, se hizo una descripción las características y funciones principales de la serotonina, la bioquímica de la serotonina, su relación con la sexualidad, su impacto en el apetito y felicidad, así como en el procesamiento facial de las emociones¹⁸.

Este análisis aporta relevancia por su descripción detallada de factores importantes, como el mecanismo de acción de la serotonina a nivel de la regulación emocional, sexualidad y apetito, las cuales nos brindan información para comprender sobre cómo los niveles de serotonina afectan nuestras emociones y comportamiento, detalles que son muy

importantes a la hora de estudiar la neurofisiología de la depresión así como los mecanismos de acción de los fármacos convencionales y alternativos que sean objeto de estudio en el futuro (18).

Preidt¹⁹, España, un artículo denominado "Psilocibina y depresión refractaria: un análisis prometedor" se propuso mostrar los efectos de la psilocibina en un grupo reducido de pacientes y mostrar los beneficios y limitantes de la misma para el tratamiento de depresión refractaria.

Mediante una metodología de estudio de caso de 13 pacientes a los que se les administró psilocibina, 3 meses después 7 de ellos tuvieron una reacción positiva como resultado, aunque no se reportaron efectos adversos significativos, por ser una muestra tan pequeña no se puede extrapolar los resultados sobre la seguridad de la psilocibina a largo plazo. Otro resultado arroja que, aunque la psilocibina actúa a nivel de los receptores 5HT_{2A} y su estructura es similar a la de la serotonina, difiere de ella por lo que hace más rápido su efecto de acción, aunque siempre sujeta a las limitantes con respecto al grupo pequeño de muestra que se utilizó para el estudio.

Esta investigación es importante porque demuestra cómo existen beneficios positivos de la psilocibina como terapia alternativa para la depresión y sus tipos, lo que abre las puertas¹⁹.

Pérez-Padilla et al.²⁰, México, con esta revisión bibliográfica se pusieron como objetivo resumir las principales conclusiones a las que ha llegado la literatura clínica y experimental con la etiología del trastorno depresivo mayor.

Utilizando una metodología de revisión bibliográfica con 210 referencias y utilizando palabras claves como: Depresión mayor, neurotransmisores, neuroplasticidad, serotonina, norepinefrina, sistema inmune. Se discutió acerca de la clasificación de los síntomas depresivos, así como la anatomía de los circuitos nerviosos que participan en las emociones, la etiología del trastorno depresivo mayor donde se hizo énfasis en la hipótesis de las monoaminas, se recalcó la importancia de la serotonina en el trastorno depresivo mayor, el papel de la noradrenalina en la depresión y se mencionaron varias hipótesis, entre ellas: la hipótesis del estrés crónico en la depresión, la hipótesis neurotrófica de la depresión mayor, hipótesis proinflamatoria de la depresión, hipótesis de déficit de GABA en la depresión, hipótesis de glutamato en la depresión. También se mencionaron factores

genéticos relacionados y por último se abordaron los distintos tratamientos farmacológicos disponibles actualmente, esto es relevante ya que concluye que existe un retardo en la respuesta del tratamiento convencional, esto a su vez, revela nuevos blancos para desarrollar estudios para elaborar nuevas terapias de tratamiento²⁰.

Salvo²¹, Chile, en un artículo de título "características clínicas del trastorno depresivo mayor en tratamiento en el nivel secundario de atención" se hacía énfasis en describir las características clínicas del trastorno depresivo mayor (TDM) y evaluar la relación de variables sociodemográficas y clínicas de primer EDM versus recurrentes, en personas tratadas en el nivel secundario de atención del servicio de atención de Ñuble.

En este estudio de metodología longitudinal no experimental, con seguimiento de 12 meses a pacientes con TDM atendidos en el nivel secundario de 112 pacientes (mayores de 15 años), evaluados inicialmente por psiquiatra y luego por psicóloga cada 3 meses. Se hizo una evaluación diagnóstica según criterios DSM-IV y escala de Hamilton (Ham-D) para medir severidad y remisión. La mayoría eran mujeres, con edad promedio de 44 años. Los resultados arrojaron que predominó el TDM recurrente, grave y sin remisión. 32% presentó síntomas psicóticos y 50% intentó suicidarse²¹.

También presentaron comorbilidad psiquiátrica y médica (especialmente hipertensión, hipotiroidismo y dolor crónico). El tratamiento fue mayoritariamente farmacológico (antidepresivos, neurolépticos, estabilizadores del ánimo y ansiolíticos) y psicoterapia ocasional, poco frecuente e irregular. Solo el 27,5% logró remisión total al año; un 32% seguía sin remisión. El tiempo promedio de derivación desde atención primaria fue muy largo (10,8 meses), incluso en casos graves como psicosis o intento suicida. Se identificaron debilidades en la derivación oportuna y en la intervención terapéutica estructurada.

Este estudio es importante, ya que, los hallazgos respaldan la urgencia de fortalecer la formación de médicos generales para mejorar el diagnóstico temprano y la derivación oportuna a otros niveles de atención. Además, el estudio resalta la necesidad de reforzar los equipos de salud mental con profesionales capacitados en intervenciones efectivas basadas en evidencia.

Rodríguez Alejo²², México, en un estudio bibliográfico de título "integración de la terapia cognitivo conductual y la terapia centrada en soluciones en un caso de depresión

mayor" con este estudio se tuvo como objetivo evaluar la eficacia de la terapia cognitivo conductual como complementaria en el tratamiento del trastorno depresivo mayor.

Se utilizó una metodología experimental descriptiva de un caso clínico de un hombre de 23 años que cumplía con los criterios DSM V para depresión mayor, se le dieron 16 sesiones de terapia cognitivo conductual sin terapia farmacológica, el cual durante el tratamiento y posterior a él, demostró tener mejoría significativa en su estado de ánimo y autoestima, así como en la sensación de bienestar. Este análisis es relevante ya que evidencia sobre la eficacia de la Terapia Cognitivo Conductual (TCC). El caso demuestra que la TCC puede ser efectiva por sí sola (sin medicación) para tratar un episodio de depresión mayor, lo que refuerza su validez como tratamiento basado en evidencia, especialmente en casos leves a moderados o en pacientes que no desean o no toleran fármacos. Contribuye al conocimiento clínico desde un enfoque individualizado²².

Acosta Herrera²³, Colombia. Un estudio de título "Psilocibina como tratamiento para el Trastorno de Depresión Mayor" se propuso recopilar información sobre los diferentes aspectos del tratamiento de trastorno depresivo mayor, con el uso de psilocibina principalmente por sus propiedades de agonistas del receptor de serotonina.

Utilizando la metodología de recopilación bibliográfica de varias fuentes entre ellas: la Asociación Americana de Psiquiatría, los manuales DSM IV, DSM-V, datos de la OMS entre otros. Se abordó acerca de las causas y tratamientos para la depresión mayor, generalidades de la psilocibina, contexto histórico, su relevancia, sus efectos (farmacocinética y farmacodinamia), sus beneficios en relación a la depresión mayor mediante el análisis retrospectivo de casos clínicos, así como, los principales receptores donde actúa haciendo énfasis en los 5HT₂ por último se discutió acerca de legislación, jurisprudencia y salud pública en torno de la psilocibina, lo cual es de suma relevancia ya que aporta información valiosa en cuanto a las propiedades farmacológicas de la misma, abriendo puertas para su regulación y legislación, así como para su investigación y futuro aprovechamiento terapéutico en las distintas ramas de las neurociencias²³.

Botto et al.²⁴, Chile, mediante un documento denominado "La depresión como un diagnóstico complejo. Implicancias para el desarrollo de recomendaciones clínicas" en donde como objetivo principal el documento propone revisar cómo el constructo de la depresión desde un contexto diagnóstico tomando en cuenta aspectos clínicos,

socioculturales, etiopatogénicos y caracterológicos.

Utilizando metodología de revisión bibliográfica de 70 fuentes, y utilizando palabras claves como: depresión, diagnóstico y psicopatología, se abordó el tema de espectro afectivo, como se relaciona la depresión con el contexto sociocultural, modelos etiopatogénicos de la depresión y cuál es la relación entre personalidad y depresión, concluyendo que el abordaje diagnóstico de la depresión consiste en pasos secuenciales de preguntas y cuestionarios principalmente para conocer la causa principal por la cual el paciente está deprimido ya que, también se concluyó que el diagnóstico es de exclusión, habiendo descartado previamente el uso de sustancias, trastorno bipolar entre otros trastornos psiquiátricos. Esta información es importante ya que nos aporta conocimientos sobre el enfoque multidimensional del diagnóstico de depresión. Tradicionalmente, el diagnóstico de la depresión se ha centrado en listas de síntomas estandarizados (como los del DSM o la CIE). Sin embargo, este texto propone un abordaje más complejo y contextualizado, incorporando no solo lo clínico, sino también factores socioculturales, etiopatogénicos (causas y mecanismos de origen) y características de la personalidad. Esto permite una comprensión más profunda²⁴.

Korman et al.²⁵, Argentina, en una revisión bibliográfica titulada "modelos teóricos y clínicos para la conceptualización y tratamiento de la depresión" con esto se propusieron hacer un recorrido conceptual con respecto a la depresión y su tratamiento.

En una revisión de 75 autores, mediante metodología bibliográfica, se enfatizaron conceptos como la clasificación de depresión como trastorno, se abordaron tratamientos psicoterapéuticos específicos como, por ejemplo: Tratamientos durante la fase aguda Enfoques cognitivo-conductuales, Tratamientos conductuales, La terapia cognitiva de Beck,

Enfoques psicodinámicos con apoyo empírico, Terapia interpersonal, también se mencionó la Recurrencia y cronicidad de la misma y se concluyó que a pesar de la importancia y la pertinencia de este tipo de investigaciones, los estudios llevados a cabo son insuficientes como para que la comunidad científica pueda darles el lugar de tratamientos con apoyo empírico para la depresión, sin embargo, el aporte es importante, ya que, el carácter recurrente y crónico que puede presentar la depresión, disponer de

tratamientos respaldados por evidencia sólida es fundamental para mejorar los resultados clínicos a largo plazo y reducir el sufrimiento de las personas afectadas²⁵.

Silva et al.²⁶, Chile, en un documento titulado "factor neurotrófico derivado del cerebro como marcador de conducta suicida en pacientes con trastorno depresivo mayor" como propuesta revisar sistemáticamente la literatura científica (2007–2014) para determinar si los niveles o variaciones genéticas del BDNF (Brain-Derived Neurotrophic Factor) se asocian de forma independiente con el riesgo suicida en pacientes con Trastorno Depresivo Mayor (TDM).

Mediante el método de revisión bibliográfica búsqueda en PubMed en inglés y español. Y términos como: "Brain-derived neurotrophic factor", "Depression", "Suicide". Comparó niveles plasmáticos de BDNF. El grupo con intento suicida tuvo niveles significativamente más bajos de BDNF que los depresivos no suicidas y los controles sanos. Sugieren que los bajos niveles de BDNF pueden ser marcadores de vulnerabilidad suicida, no solo de depresión. Este estudio resulta fundamental porque apoya el desarrollo de marcadores biológicos objetivos para el riesgo suicida. Mejorar la estratificación del riesgo en pacientes con TDM. Y Orienta a buscar tratamientos más personalizados y preventivos²⁶.

Mori et al.²⁷, Perú, un artículo de título "historia natural de la depresión" se proponía explicar la historia de la depresión considerando, prevalencia, edad de inicio, curso, pronóstico e impacto en la mortalidad.

Utilizando metodología de revisión narrativa, se recopila y analiza información de estudios previos y literatura científica existente, incluyendo investigaciones epidemiológicas, estudios longitudinales, observacionales y de seguimiento a largo plazo. Se discuten resultados de múltiples investigaciones, sin recolección directa de datos por parte de los autores. Se comparan prevalencias, se analizan factores de riesgo y se exploran hipótesis sobre el impacto social y clínico de la depresión. Esta revisión es importante porque sintetiza conocimiento clave, visibiliza el problema, orienta la práctica clínica y guía decisiones de política pública para enfrentar eficazmente la depresión²⁷.

Tamayo et al.²⁸, Colombia, Puerto Rico, Perú, Brasil, Chile y Argentina, en un artículo científico que lleva por título "la importancia de la detección y el tratamiento de los síntomas somáticos en pacientes latinoamericanos con depresión mayor" se propuso

buscar artículos para describir la depresión y sus síntomas somáticos.

Utilizando una metodología de revisión narrativa, se revisaron estudios publicados entre enero de 1965 y junio del 2006. En donde se describió la prevalencia de los síntomas somáticos en latinos con depresión, la relación entre somatización y cultura, riesgos en los diagnósticos, impacto negativo en el tratamiento y pronóstico, implicaciones económicas y funcionales y necesidad de mejorar la formación clínica. Este estudio es importante ya que muchos médicos, tanto de atención primaria como psiquiatras, subestiman o no reconocen los síntomas somáticos como parte de la depresión. Esto puede llevar a diagnósticos equivocados, exámenes médicos innecesarios y tratamientos inadecuados o insuficientes²⁸.

Por último, enfatiza que ignorar los síntomas somáticos en la depresión es un error clínico frecuente y costoso en Latinoamérica. Detectarlos y tratarlos adecuadamente no solo mejora el pronóstico, sino que también reduce costos, evita errores diagnósticos y mejora la calidad de vida del paciente. También destaca la importancia del contexto cultural en la expresión de la enfermedad mental y en la práctica médica.

Johnson et al.²⁹, Estados Unidos, de título "potenciales efectos terapéuticos de la psilocibina" se propuso revisar la evidencia científica moderna sobre los efectos terapéuticos de la psilocibina.

Mediante un método de revisión narrativa, se describe la evidencia científica actual sobre la psilocibina, sus efectos terapéuticos, contextualización del renacimiento en la investigación de las mismas, evaluación de la seguridad para su uso terapéutico, y aplicación en varias patologías como migraña (cluster), depresión mayor, TOC y adicciones, etc., y llamar la atención para el financiamiento futuro de la sustancia. Es importante porque aporta evidencia científica actualizada acerca de la psilocibina, lo cual podría ampliar el arsenal terapéutico para enfermedades mentales crónicas, donde los tratamientos actuales no siempre son efectivos²⁹.

Russ³⁰, Estados Unidos, un artículo de título "Replicación y extensión de un modelo que predice la respuesta a la psilocibina" investigó cómo el estado mental antes y durante la autoadministración de psilocibina influye en la experiencia de quienes la consumen, especialmente en relación con experiencias místicas o adversas y sus posibles efectos positivos a largo plazo.

El estudio utilizó metodología observacional, retrospectivo y correlacional, 183 personas que tomaron psilocibina por su cuenta, se utilizaron escalas estandarizadas para medir estados mentales antes, durante y después de la ingesta. También estímulos de memoria abiertos para ayudar a los participantes a recordar con precisión sus experiencias. Se utilizó modelo de regresión jerárquica para identificar los predictores más importantes de experiencias místicas o adversas. Concluyó que identificar el estado de ánimo de una persona antes de la sesión con psilocibina, influye significativamente en si la experiencia será positiva o negativa. Además, cuando se viven experiencias profundas o místicas, estas pueden generar mejoras duraderas en el bienestar emocional. Por ello, reconocer y preparar adecuadamente el estado psicológico previo podría ser clave para aprovechar al máximo el potencial terapéutico de la psilocibina en contextos clínicos³⁰.

Nicholas et al.³¹, Estados Unidos, un documento titulado "La psilocibina en dosis altas se asocia con efectos subjetivos positivos en voluntarios sanos" pretendía investigar la relación entre el aumento progresivo de dosis de psilocibina y los potenciales efectos subjetivos positivos que la psilocibina puede ocasionar.

Se utilizó la metodología de análisis experimental con 3 dosis de psilocibina en un entorno controlado, con un intervalo de 4 semanas entre dosis. Se hicieron evaluaciones objetivas como muestras de orina, signos vitales, electrocardiogramas (ECG) se utilizaron cuestionarios como: Cuestionario de Experiencia Mística (MEQ), Cuestionario de Efectos Persistentes (PEQ), aplicado 30 días después de la última dosis. Se concluyó que, aunque las dosis más altas generaron experiencias subjetivas más intensas y positivas, no era necesario experimentar una "experiencia mística completa" para obtener beneficios positivos duraderos. Este estudio demuestra que los efectos terapéuticos positivos de la psilocibina no dependen exclusivamente de tener una "experiencia mística completa", lo cual amplía su aplicabilidad clínica, lo cual, fortalece la evidencia del potencial de la psilocibina como herramienta terapéutica en el tratamiento de trastornos como la depresión y la ansiedad³¹.

Barrett et al.³², Estados Unidos, un artículo de nombre "validación del Cuestionario de Experiencia Mística revisado en sesiones experimentales con psilocibina" tiene por

objetivo validar el cuestionario MEQ30 utilizando datos experimentales con dosis controladas de psilocibina.

Se hizo una agrupación de datos mediante metodología experimental controlado, de cinco estudios con psilocibina. Se hizo con 184 participantes sanos. Mediante la administración oral de psilocibina en dosis de al menos 20 mg/70 kg. Se utilizaron instrumentos como MEQ30 (Cuestionario de Experiencia Mística de 30 ítems). Modelado de ecuaciones estructurales (SEM) para analizar la relación entre las puntuaciones místicas y cambios conductuales o actitudinales a largo plazo. Análisis factorial confirmatorio para evaluar la estructura interna del MEQ30. Este último concluyó alta fiabilidad, lo cual es de suma relevancia, ya que, proporciona una herramienta validada y confiable para medir experiencias místicas inducidas por psicodélicos, un componente clave de su potencial terapéutico³².

1.5.3 Antecedentes nacionales

Barrientos Alfaro et al.³³, Costa Rica, un artículo de nombre "Psilocybe cubensis: potencial neuropsicofarmacéutico de la psilocibina y psilocina." Se propone llevar a cabo una revisión de la información más actualizada sobre *Psilocybe cubensis* y sus metabolitos secundarios, incluyendo sus efectos, posibles contradicciones, mercado y su potencial neuropsicofarmacéutico.

Se utilizó metodología de revisión bibliográfica enfocada en artículos científicos publicados en los últimos cinco años, usando bases de datos como Google Scholar y PubMed.

Se hizo un análisis de la estructura de la psilocibina, su historia, su mecanismo fisiológico, así como los usos de la psilocibina y su potencial terapéutico, así como sus contraindicaciones y su situación comercial concluyendo que, la psilocina, muestran potencial para tratar enfermedades como la depresión, la ansiedad, el trastorno obsesivo compulsivo y el estrés postraumático. Sin embargo, su consumo puede provocar efectos secundarios y está limitado por leyes. Esto resulta relevante en el contexto de abrir nuevas oportunidades para tratamientos innovadores en salud mental, y abrir caminos hacia la regulación y legalidad de las sustancias psicodélicas. Además, aprovechar el conocimiento local y las capacidades científicas en Costa Rica puede posicionar al país

como un referente en biotecnología y medicina basada en compuestos naturales. También, comprender bien estos hongos ayuda a manejar sus riesgos y beneficios de forma responsable³³.

CAPITULO II - MARCO TEORICO

2.1 Conceptos generales Trastornos Depresivos

Se caracterizan por una tristeza de intensidad y duración suficiente para interferir con la funcionalidad y, en ocasiones, por una disminución en el interés o el placer. Actualmente no se conoce la causa exacta, pero es probable que tenga que ver con factores como: genética, neurotransmisores, función neuroendocrina, así como factores psicosociales (2).

Se clasifican en: Trastorno Depresivo Mayor, Trastorno Depresivo Persistente, otros Trastornos no especificados (Trastorno Disforico Premenstrual, Trastorno Depresivo relacionado con otra enfermedad, Trastorno Depresivo relacionado a fármacos y sustancias y Trastorno de duelo prolongado.) (2)

Trastorno Depresivo mayor.

El trastorno depresivo mayor es un trastorno mental caracterizado por un estado de tristeza de intensidad o duración suficiente para intervenir en la funcionalidad y/o pérdida marcada del interés o placer (anhedonia). Se presenta acompañada de un conjunto de síntomas de tipo emocional, cognitivo, conductuales y somáticos que afectan el funcionamiento diario, no atribuible a sustancias, a una enfermedad médica, ni a episodios maníacos previos (2).

Según el DSM 5 existen diversos criterios clínicos claves, entre ellos:

- duración de los síntomas de más de 2 semanas.
- Síntomas cardinales como: estado de ánimo deprimido la mayor parte del día casi todos los días y pérdida de placer y/o interés en casi todas las actividades (anhedonia) (2).

Según la OMS podemos clasificarlo según su gravedad en:

Leve: 5-6 síntomas, dificultades, pero sin es capaz de funcionar en general;
Moderado: dificultad considerable para funcionar social, laboral o domésticamente;
Grave: > ó igual a 7 síntomas, marcado por deterioro funcional, ideación suicida recurrente, síntomas psicóticos asociados (1).

Es importante reconocer la heterogeneidad clínica según el DSM5 se clasifican en los siguientes espectros de trastornos depresivos, entre ellos:

Trastorno Depresivo Mayor (TDM): el cuadro clásico.

Trastorno Depresivo Persistente (Distimia): síntomas más leves pero crónicos (>2años).

Trastorno Disruptivo de Desregulación del Estado de Ánimo: en niños /adolescentes, con irritabilidad y episodios de cólera.

Trastorno Disfórico premenstrual: síntomas afectivos y físicos en la fase lútea del ciclo menstrual.

Otro Trastorno Depresivo Especificado/ no Especificado: cuando hay síntomas depresivos que no cumplen criterios completos, pero generan malestar (2).

Especificadores del Trastorno Depresivo Mayor:

Con características de ansiedad.

Con características mixtas (rasgos maníacos leves).

Con características melancólicas.

Con características atípicas (hipersomnia, hiperfagia, reactividad del ánimo).

Con síntomas psicóticos (congruentes o no con el estado de ánimo).

Con catatonía.

Con inicio en periparto (durante el embarazo o a las 4 semanas post parto) (2).

Según el curso: Episodio único: un solo episodio de depresión mayor en la vida del paciente. Episodios recurrentes:> ó igual a 2 episodios separados por al menos 2 meses sin síntomas significativos (2).

2.1.1 Fisiología de la depresión mayor.

Se considera que la causa del Trastorno Depresivo Mayor es multifactorial, ya que intervienen procesos biológicos, genéticos, ambientales y psicosociales. En el pasado se pensaba que el origen principal estaba en desequilibrios de neurotransmisores como la

serotonina, la noradrenalina y la dopamina. Esta idea apoyaba la eficacia de distintos fármacos antidepresivos, entre ellos los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina, y los inhibidores de la recaptura de dopamina y noradrenalina.

Según Lulú cui et al, en la actualidad, la comprensión del trastorno depresivo mayor (TDM) se fundamenta en un conjunto de hipótesis que buscan explicar su patogénesis desde diferentes perspectivas. Entre ellas destacan la hipótesis de los neurotransmisores y sus receptores, que plantea alteraciones en los sistemas monoaminérgicos como factor central.

La hipótesis del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HPA), que resalta el papel del estrés crónico y la desregulación neuroendocrina; la hipótesis de las citocinas, que propone una relación entre procesos inflamatorios y sintomatología depresiva; la hipótesis de la neuroplasticidad, que enfatiza la reducción en la capacidad de adaptación y regeneración neuronal; y la hipótesis de la influencia sistémica, que integra la participación de múltiples sistemas orgánicos más allá del sistema nervioso central (64).

No obstante, ninguna de estas teorías por sí sola logra explicar de manera completa la fisiopatología del TDM. La enfermedad se reconoce cada vez más como un fenómeno complejo y heterogéneo, en el que confluyen procesos biológicos, psicológicos y ambientales.

Factores patogénicos comunes.

La etiología del trastorno depresivo mayor (TDM) continúa siendo un tema de debate y estudio, ya que no existe una causa única que explique de manera integral su aparición. En la literatura especializada se reconoce que el TDM es un trastorno de origen multifactorial, en el que confluyen variables de distinta naturaleza.

Factores genéticos.

Aunque la etiología del trastorno depresivo mayor (TDM) no ha sido plenamente esclarecida, múltiples estudios han puesto de manifiesto la importancia de los factores genéticos en su desarrollo. Las investigaciones en familias, gemelos y adopción han estimado una heredabilidad que oscila entre el 30 % y el 50 %, lo que confirma un componente hereditario relevante. En este contexto, los estudios de asociación de genoma

completo (GWAS) han identificado más de un centenar de loci vinculados al TDM y propuestos cientos de genes candidatos relacionados con procesos como la neurotransmisión monoaminérgica, la señalización glutamatérgica y la regulación del calcio neuronal (64).

Factores de estrés

Además de la carga hereditaria, los factores ambientales —en particular el estrés— desempeñan un papel fundamental en la génesis del trastorno depresivo mayor (TDM). La evidencia indica que experiencias adversas de la vida, como pérdidas significativas, conflictos interpersonales o rupturas de pareja, pueden actuar como desencadenantes de episodios depresivos. No obstante, el mecanismo exacto por el cual los estresores psicosociales promueven el desarrollo del TDM aún no está claramente establecido, en parte debido a la dificultad de distinguir los efectos sociales de los genéticos y a las limitaciones de los modelos animales para replicar condiciones ambientales humanas (64).

De lo previo se resume que estrés prolongado provoca cambios en la estructura y función de las neuronas, elevando los glucocorticoides y alterando la plasticidad sináptica. Esto se relaciona con la hiperactividad del eje HPA y una retroalimentación negativa deficiente, lo que aumenta el riesgo de depresión. También destaca el papel de las células gliales (astrocitos y microglía) en los comportamientos depresivos inducidos por estrés crónico, evidenciando que el trastorno depresivo mayor (TDM) resulta de una interacción compleja entre factores ambientales y mecanismos neurobiológicos.

Además, intervienen múltiples factores neuroquímicos y biológicos, como neurotransmisores, hormonas, inflamación, estrés oxidativo y diversos ejes neuroendocrinos (incluyendo el eje microbiota-intestino-cerebro). En conjunto, la depresión mayor implica múltiples cambios celulares y estructurales en el sistema nervioso, aunque estos no son consistentes como para servir como diagnóstico único. Por ello, se propone un enfoque multidimensional y sistémico que integre cerebro, sistema inmunológico, metabolismo y respuesta al estrés, con el fin de desarrollar tratamientos más eficaces y personalizados.

2.1.2 Fisiopatología de la depresión mayor.

Para este caso, la depresión se asocia a alteraciones en neurotransmisores como serotonina, noradrenalina y dopamina, afectando los circuitos de recompensa, motivación y regulación emocional, lo que genera síntomas como tristeza persistente, anhedonia y lentitud cognitiva.

Por su parte, la OMS la describe como un trastorno multifactorial en el que interactúan factores biológicos, psicológicos y ambientales. El estrés crónico, el trauma temprano, la inflamación, las alteraciones endocrinas y la predisposición genética aumentan la vulnerabilidad, provocando una hiperactivación y posterior agotamiento de los sistemas de respuesta al estrés, lo que reduce la neuro plasticidad y la capacidad de adaptación del cerebro.

2.1.3 Incidencia de la depresión mayor.

Este tipo de enfermedad afecta aproximadamente al 4% de la población mundial (unos 332 millones de personas), con mayor prevalencia en mujeres y en adultos mayores. Es 1,5 veces más frecuente en mujeres, y más del 10% de las mujeres embarazadas o en posparto la padecen. Además, el suicidio causó cerca de 727 000 muertes en 2021, siendo una de las principales causas de muerte en jóvenes, lo que evidencia su gran impacto como problema de salud pública.

En cuanto a Costa Rica, la pandemia de COVID-19 incrementó significativamente los casos de depresión (35,2%) y ansiedad (35,6%), superando los promedios globales. Esto se atribuye a factores como el aislamiento social, la reducción de movilidad y las condiciones socioeconómicas, que agravaron riesgos preexistentes. (3)

Adicionalmente entre la población de adultos, la prevalencia alcanza el 5,7% (4,6% en hombres y 6,9% en mujeres) siendo que la mayoría de los casos está presente el grupo femenino, ejemplo el 10% de las mujeres embarazadas o en el periodo posparto experimentan este trastorno; por otra parte, se encuentra la población vulnerable de mayores de 70 años, el cual asciende al 5,9%.

Dicha información, refleja datos preocupantes sobre la vulnerabilidad del sistema de salud mental del país y la necesidad de fortalecer políticas públicas, mejorar la atención y desarrollar estrategias de prevención e intervención para reducir el impacto a largo plazo en la población.

La Universidad Estatal a Distancia (UNED) de Costa Rica, respaldada por la Política Nacional de Salud Mental, ha advertido sobre la convergencia de múltiples factores sociales, económicos, culturales y emocionales que están generando una crisis silenciosa de salud mental en la población juvenil del país, la cual requiere atención inmediata y sostenida. La psicóloga y coordinadora de la Comisión Institucional de Salud Mental de la UNED, Marianella Viales Sossa, ha señalado que los jóvenes enfrentan un entorno caracterizado por altas demandas académicas y sociales, pero con escasas herramientas para afrontarlas de manera efectiva (39).

Entre los factores identificados se destacan la presión por el desempeño académico, la sobrecarga de responsabilidades, la violencia digital, el abandono emocional y la falta de espacios seguros para expresar emociones están incrementando problemas como la ansiedad, la depresión y la sensación de fracaso en adolescentes y jóvenes. Datos oficiales evidencian un aumento en los intentos de suicidio entre 2023 y 2024, en línea con una tendencia global donde los trastornos mentales son una de las principales causas de discapacidad juvenil.

Además, la normalización del malestar emocional y el estigma hacia la salud mental dificultan que los jóvenes busquen ayuda, ya que expresar emociones se percibe como debilidad. Esto retrasa la atención temprana y puede agravar las consecuencias en su vida académica, social y laboral.

Según datos del Ministerio de Salud En Costa Rica, desde el año 2017, la depresión se encuentra bajo notificación obligatoria, conforme a lo establecido por el Decreto de Vigilancia de la Salud N° 40556-S. Esta normativa establece que todos los casos de depresión deben ser registrados mediante la boleta de notificación individual VE01, instrumento oficial utilizado para el monitoreo epidemiológico de eventos de salud en el país. La notificación se realiza tanto en los servicios de salud públicos como privados, garantizando un sistema de vigilancia integral que permite recopilar información precisa sobre la prevalencia y distribución de este trastorno mental en la población (5).

Es importante señalar que únicamente se consideran para la notificación los eventos diagnosticados como trastorno mental por un profesional de la salud debidamente acreditado, conforme a los criterios definidos en el Compendio de Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud (CIE-

10). En particular, los códigos F32.0 a F33.9 corresponden a los distintos episodios de depresión y a los trastornos depresivos recurrentes, permitiendo una categorización estandarizada y homogénea para fines clínicos, administrativos y epidemiológicos (5).

Cabe señalar que, el sistema de vigilancia permite recopilar datos sobre la depresión en Costa Rica, lo que facilita la investigación, la formulación de políticas públicas y el diseño de estrategias de prevención e intervención. Además, el uso de la CIE-10 asegura comparabilidad internacional en los diagnósticos.

Datos de 2021 registran 5.854 casos de depresión, con mayor afectación en mujeres (74%) que en hombres (26%), lo que coincide con tendencias globales. Estos resultados evidencian desigualdades por sexo y edad, destacando la necesidad de enfocar acciones en grupos vulnerables, especialmente mujeres jóvenes y adultas mayores, para mejorar la planificación y atención en salud mental, en ejemplo:

Porcentaje de casos notificados de depresión según sexo, SE 51, 2021

- Mujeres: 74%

- Hombres: 26%

Fuente: Ministerio de Salud, Dirección de Vigilancia de la Salud [5].

Sumado a lo previo se demuestra que, existen importantes diferencias territoriales en la incidencia de la depresión en Costa Rica. Puntarenas presenta la tasa más alta, seguida por Guanacaste y San José, mientras que Cartago registra la más baja. A nivel cantonal, sobresalen La Cruz, Parrita y León Cortés como las zonas con mayores tasas, lo que permite identificar áreas prioritarias para intervención.

Por regiones de salud, el Pacífico Central muestra la mayor incidencia, evidenciando la necesidad de planificar servicios y recursos según la carga de enfermedad. Finalmente, se subraya que fortalecer la salud mental es clave tanto a nivel nacional como global, por lo que se requiere inversión sostenida y políticas basadas en evidencia para reducir el impacto de la depresión y la ansiedad.

2.1.4 Métodos diagnósticos.

El diagnóstico de los trastornos depresivos se realiza mediante la identificación de

signos y síntomas según los criterios del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition, Text Revision DSM-5 [2], a partir de una historia clínica detallada y preguntas estructuradas. Es clave diferenciar la depresión clínica de cambios de ánimo normales, considerando el nivel de malestar y el impacto en la vida diaria.

La gravedad se evalúa según la intensidad del sufrimiento, la discapacidad y la duración de los síntomas. Indicadores como ideación suicida, intentos previos, psicosis, catatonía o síndrome melancólico señalan mayor gravedad, así como la presencia de enfermedades físicas, consumo de sustancias o trastornos de ansiedad. [2]

2.1.5 Diagnósticos diferenciales

Es fundamental diferenciar la depresión de otros estados como la desmoralización, la pena y trastornos como la ansiedad o el trastorno bipolar. En adultos mayores, puede confundirse con demencia, por lo que, ante dudas, se recomienda iniciar tratamiento y evaluar la respuesta. También es importante distinguir los trastornos depresivos crónicos de los efectos del abuso de sustancias, así como de enfermedades médicas como el hipotiroidismo o el Parkinson, que pueden presentar síntomas similares, requiriendo evaluaciones clínicas y estudios complementarios. [2]

2.1.5.1 Cribado y estudios complementarios

Existen diversos instrumentos de cribado breves que facilitan la identificación de individuos en riesgo, como el Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) y el Beck Depression Inventory (BDI). Sin embargo, su empleo no sustituye la evaluación clínica integral, siendo herramientas útiles únicamente para priorizar evaluaciones más exhaustivas [2].

Aunque ningún examen de laboratorio es patognomónico de la depresión, se recomienda la realización de pruebas para descartar trastornos físicos que puedan inducir síntomas depresivos. Entre estas se incluyen: hemograma completo, niveles de hormona tiroideo estimulante (TSH), electrolitos, vitamina B12, ácido fólico, y, en hombres mayores, testosterona. En ciertos casos, se pueden requerir pruebas para detección de consumo de sustancias ilegales [2].

El abordaje diagnóstico integral, que combine criterios clínicos, cribado

estandarizado y estudios complementarios, es esencial para garantizar una evaluación precisa y diferenciada, permitiendo un manejo terapéutico adecuado y personalizado para cada paciente.

2.1.6 Métodos terapéuticos convencionales.

El tratamiento de los trastornos depresivos combina soporte psicosocial, psicoterapia y farmacoterapia, con intervenciones somáticas como TEC o EMTr en casos resistentes. La depresión leve puede mejorar con cuidados generales y psicoterapia, mientras que la moderada a grave requiere antidepresivos, psicoterapia o ambos [2].

La respuesta a los fármacos tarda 1–4 semanas y la recaída es frecuente, por lo que los casos graves suelen necesitar tratamiento de mantenimiento a largo plazo. La mayoría se maneja de forma ambulatoria, pero se hospitaliza a quienes presentan ideación suicida, síntomas psicóticos o deterioro físico. En pacientes con abuso de sustancias, los síntomas depresivos mejoran principalmente tras interrumpir el consumo.

Tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico es fundamental en el Trastorno Depresivo Mayor, usando distintas clases de antidepresivos según la respuesta previa, comorbilidades, efectos adversos y preferencias del paciente. Entre ellos destacan los ISRS, que son de primera línea, así como IRSN, antidepresivos heterocíclicos, IMAO, antidepresivos melatonérgicos, moduladores multimodales de serotonina y terapias de acción rápida como ketamina y esketamina. Aunque su eficacia global es similar, difieren en seguridad, tolerabilidad e interacciones, lo que guía la selección individualizada. (6)

Familias farmacológicas: descripción, usos clínicos y ejemplos

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)

Los ISRS actúan mediante el bloqueo selectivo del transportador de serotonina (SERT), lo que incrementa la disponibilidad sináptica de este neurotransmisor. Se consideran fármacos de primera línea en el tratamiento de la depresión mayor no complicada, debido a su perfil de seguridad y tolerabilidad relativamente favorable.

Entre los ejemplos representativos se encuentran la fluoxetina, sertralina,

escitalopram, citalopram y paroxetina. El inicio del efecto clínico suele observarse entre las dos y seis semanas posteriores al inicio del tratamiento. Los efectos adversos más frecuentes incluyen náuseas, disfunción sexual, insomnio o somnolencia, así como el riesgo de síndrome serotoninérgico cuando se combinan con otros agentes serotoninérgicos. La paroxetina, en particular, presenta mayor actividad anticolinérgica y consideraciones específicas en el embarazo (2).

Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN)

Los IRSN bloquean tanto el transportador de serotonina (SERT) como el de noradrenalina (NET). Constituyen una alternativa de primera línea, especialmente útil en pacientes con sintomatología ansiosa asociada o dolor neuropático concomitante.

Entre los fármacos más utilizados se encuentran la venlafaxina, duloxetina y desvenlafaxina. Su temporalidad de respuesta es similar a la de los ISRS. Entre los efectos adversos se describen náuseas, sequedad oral, sudoración aumentada y elevación de la presión arterial, particularmente con venlafaxina a dosis altas (2).

Moduladores de serotonina y otros perfiles farmacológicos

Dentro de este grupo se incluyen fármacos con mecanismos de acción diferenciados, como el bupropión, la mirtazapina, la vortioxetina y la trazodona.

El bupropión, inhibidor de la recaptación de noradrenalina y dopamina, resulta útil cuando se busca evitar la disfunción sexual o en pacientes con fatiga y letargia; no obstante, presenta riesgo de convulsiones a dosis elevadas y debe utilizarse con precaución en personas con trastornos alimentarios. La mirtazapina actúa como antagonista noradrenérgico y serotoninérgico, siendo especialmente útil en cuadros depresivos con insomnio y pérdida de peso, aunque se asocia con sedación, aumento de peso e hipercolesterolemia ocasional.

La vortioxetina, modulador multimodal de serotonina, se encuentra aprobada en diversos países como opción de primera línea o alternativa, con evidencia de beneficios en el funcionamiento cognitivo. La trazodona, por su parte, se utiliza con frecuencia a dosis bajas por su efecto sedante, mientras que a dosis antidepresivas actúa también como inhibidor de la recaptación (2).

Antidepresivos tricíclicos (ATC)

Los antidepresivos tricíclicos ejercen su acción mediante el bloqueo de la recaptación de serotonina y noradrenalina, además de presentar efectos anticolinérgicos significativos. Entre los ejemplos se incluyen la amitriptilina, nortriptilina, imipramina y desipramina.

Si bien son fármacos eficaces, su uso se ha relegado a líneas terapéuticas posteriores debido a su mayor toxicidad en caso de sobredosis, efectos anticolinérgicos, hipotensión ortostática y riesgo cardiovascular, lo que exige una monitorización más estricta. No obstante, pueden ser útiles en casos de depresión resistente y en el manejo del dolor neuropático (2).

Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)

Los IMAO, como la fenelzina, tranilcipromina y la selegilina en formulaciones transdérmicas, se reservan para casos de depresión atípica o refractaria. Su uso se encuentra limitado por el alto riesgo de interacciones farmacológicas y alimentarias, especialmente con alimentos ricos en tiramina, lo que puede desencadenar crisis hipertensivas. Por esta razón, su prescripción requiere un manejo especializado y monitorización estricta (2).

Efectos adversos y limitaciones del tratamiento antidepresivo

Los antidepresivos, aunque efectivos, presentan efectos adversos que varían según la clase: ISRS (náuseas, cefalea, insomnio, disfunción sexual), IRSN (similares más hipertensión y sudoración), tricíclicos (sedación, efectos anticolinérgicos, riesgo cardiovascular) e IMAO (crisis hipertensivas, hipotensión ortostática). Estos efectos pueden afectar la adherencia y la calidad de vida, por lo que se requiere selección individualizada, seguimiento y educación del paciente.

Además, la recuperación funcional en el Trastorno Depresivo Mayor debe considerar la salud sexual, incorporándola en la evaluación y en la elección de fármacos con perfil favorable en este aspecto, como los multimodales o algunos duales de nueva generación, para mejorar la adherencia y el pronóstico. (58)

Tratamientos adyuvantes y abordaje de la depresión resistente

En depresión resistente al tratamiento estándar, se emplean estrategias de augmentación como antipsicóticos atípicos (aripiprazol, quetiapina) y combinaciones como olanzapina-fluoxetina, con control de efectos metabólicos y extrapiramidales.

El litio es la terapia adyuvante de referencia, reduciendo el riesgo suicida, pero requiere monitoreo de niveles plasmáticos y función renal y tiroidea. Otros estabilizadores del ánimo, como ciertos antiepilépticos, pueden usarse en subtipos específicos., también opciones de acción rápida incluyen ketamina y esketamina, con efecto antisuicida temprano, restringidas a protocolos especializados bajo supervisión clínica estricta. (2)

Psicoterapia

La psicoterapia constituye una intervención de primera línea en casos leves y un complemento esencial de la farmacoterapia en cuadros moderados a graves. Entre las modalidades con mayor respaldo empírico se encuentran la terapia cognitivo-conductual y la terapia interpersonal (6).

Terapias neuromoduladoras y otros tratamientos somáticos

La terapia electroconvulsiva (TEC) está indicada en depresión mayor grave con riesgo suicida inminente, catatonia, psicosis, negativa a la ingesta o depresión severa durante el embarazo. Consiste en la inducción controlada de una convulsión y presenta una alta eficacia clínica. Aunque puede generar confusión y amnesia retrógrada transitoria, estos efectos suelen resolverse en los meses posteriores al tratamiento (2, 6).

La luminoterapia ha demostrado eficacia en la depresión estacional y no estacional, mediante la exposición diaria a luz de 2.500 a 10.000 lux, preferentemente en horas matutinas o según el cronotipo del paciente (2). Otros abordajes incluyen el uso de psicoestimulantes como coadyuvantes, suplementos de ácidos grasos omega-3, productos herbales como el hipérico en depresión leve, así como técnicas de neuromodulación avanzada como la estimulación magnética transcraneal repetitiva, la estimulación del nervio vago y, en estudios recientes, la estimulación cerebral profunda, las cuales muestran resultados prometedores en casos de depresión refractaria (2).

Apoyo social y grupos de soporte.

El manejo de los trastornos depresivos requiere un enfoque integral y personalizado que combine farmacoterapia, psicoterapia y soporte psicosocial, adaptado a la gravedad de los síntomas, antecedentes clínicos, comorbilidades y preferencias del paciente. Los grupos de apoyo, como la Depression and Bipolar Support Alliance DBSA, aportan soporte emocional y favorecen la adherencia al tratamiento.

La psicoterapia basada en evidencia, como la cognitivo-conductual o interpersonal, ayuda a la remisión de síntomas y reduce el riesgo de recaída, mientras que los antidepresivos (ISRS, IRSN y otros) actúan sobre alteraciones neuroquímicas para estabilizar el ánimo. En casos resistentes, refractarios o psicóticos, se consideran intervenciones somáticas como la terapia electroconvulsiva, la estimulación magnética transcraneal o la estimulación cerebral profunda, eficaces en la reducción de síntomas graves y prevención de desenlaces adversos, incluido el suicidio

Los grupos de apoyo, como la (DBSA), ofrecen un foro para compartir experiencias y recibir soporte emocional, contribuyendo significativamente a la recuperación y adherencia al tratamiento [2].

Además, un manejo integral requiere la consideración de los determinantes sociales y contextuales, incluyendo el apoyo familiar, las redes sociales, las condiciones laborales y educativas, así como factores económicos y culturales, ya que estos influyen directamente en la aparición, mantenimiento y recuperación de la depresión. La educación del paciente y de su entorno, la promoción de hábitos saludables como ejercicio regular, sueño adecuado, nutrición equilibrada y estrategias de afrontamiento y la participación en grupos de apoyo y programas comunitarios constituyen componentes esenciales del tratamiento, que contribuyen a la resiliencia y al bienestar general.

El seguimiento longitudinal es igualmente crucial. La depresión tiene un curso recurrente y, sin intervenciones sostenidas, los pacientes pueden experimentar recaídas que incrementan la discapacidad, el deterioro funcional y la carga económica y social. Por ello, el tratamiento debe incluir planes de mantenimiento individualizados, ajustes de medicación según la evolución clínica, monitoreo continuo de riesgos suicidas y estrategias de prevención de recaídas. Asimismo, la identificación temprana de factores precipitantes y la intervención oportuna en los síntomas residuales son esenciales para asegurar la recuperación completa y duradera (2).

En síntesis, el abordaje terapéutico de los trastornos depresivos debe concebirse como un proceso dinámico, multidimensional y adaptativo, donde la combinación de intervenciones farmacológicas, psicoterapéuticas y psicosociales, junto con la consideración de los factores individuales y sociales, permita no solo optimizar la remisión y reducir la recurrencia, sino también mejorar la calidad de vida, la funcionalidad y la participación social de los pacientes, contribuyendo de manera significativa a la reducción de la carga global de la enfermedad.

2.2 Psilocibina: origen e historia.

La psilocibina es un alcaloide triptamínico de origen natural producido por más de 200 especies de hongos del filo Basidiomycota, comúnmente denominados hongos psilocibios. Estas especies se distribuyen en diversos ecosistemas a nivel mundial y presentan una notable variabilidad morfológica. Además de su origen natural, la psilocibina puede sintetizarse en laboratorio y administrarse en dosis estandarizadas, modalidad preferida en contextos clínicos y de investigación por garantizar pureza y reproducibilidad (65).

En el ámbito científico moderno, las investigaciones sistemáticas sobre *Psilocybe* spp. se iniciaron en la década de 1950, cuando el banquero y etnomicólogo aficionado R. Gordon Wasson llevó a cabo expediciones a Oaxaca, México, donde documentó las prácticas chamánicas que incluían el consumo de estos hongos. A partir de estas observaciones, Roger Heim, micólogo francés, clasificó en 1957 diversas especies del género *Psilocybe*, contribuyendo al establecimiento de una taxonomía más precisa (33).

El químico suizo Albert Hofmann aisló por primera vez la psilocina y la psilocibina a partir del *Psilocybe mexicana* en 1954, marcando el inicio de su caracterización farmacológica moderna. Posteriormente, la empresa Sandoz Laboratories distribuyó estos compuestos junto con la dietilamida del ácido lisérgico (LSD-25) a médicos e investigadores de todo el mundo con el fin de explorar sus posibles aplicaciones terapéuticas.

La utilización ritual y terapéutica de *Psilocybe cubensis* puede rastrearse a principios del siglo XVI en el área mesoamericana, según testimonios coloniales que

documentan su empleo en ceremonias espirituales y religiosas [33]. No obstante, hallazgos arqueológicos y etnomicológicos sugieren que el consumo de hongos psilocibios en esta región podría remontarse a aproximadamente 3000 años atrás. Durante el período precolombino, estos organismos eran considerados enteógenos, es decir, mediadores de lo divino, empleados en contextos rituales por culturas como los mexicas y mayas (33).

Sin embargo, el creciente uso no médico de estas sustancias en movimientos contraculturales, junto con presiones políticas y sociales, condujo a su clasificación como sustancias controladas de la Lista I en 1971, bajo la Convención de las Naciones Unidas sobre Sustancias Psicotrópicas. Esta designación implicó que se les considerara compuestos con “alto potencial de abuso” y “sin valor terapéutico reconocido”, lo que limitó severamente la investigación científica durante más de tres décadas (62).

A partir de la década de 2000, un resurgimiento en el interés científico por los psicodélicos llevó a la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) a autorizar nuevamente ensayos clínicos con psilocibina en condiciones médicas específicas, particularmente en depresión resistente al tratamiento, ansiedad asociada a enfermedades terminales y trastornos por consumo de sustancias.

Estos estudios se realizan en entornos clínicos controlados, en los cuales los pacientes reciben dosis estandarizadas de psilocibina bajo la supervisión de profesionales entrenados (a menudo denominados “terapeutas” o “guías”). Las experiencias inducidas, conocidas como “viajes psicodélicos”, suelen tener una duración de cuatro a seis horas, durante las cuales se monitoriza tanto el estado fisiológico como psicológico del paciente (62).

Cabe destacar que, en la mayoría de los ensayos contemporáneos, se administra psilocibina purificada en dosis controladas, en lugar del consumo directo de los hongos, con el objetivo de garantizar seguridad, reproducibilidad y estandarización en las intervenciones. Esta nueva etapa de investigación ha dado lugar a lo que muchos autores denominan “renacimiento psicodélico”, caracterizado por un creciente cuerpo de evidencia que apoya el potencial terapéutico de la psilocibina en el ámbito de la psiquiatría moderna.

2.2.1 Propiedades farmacológicas de la Psilocibina.

La Psilocibina (4-fosforiloxi-N,N-dimetiltriptamina) es un alcaloide triptamínico presente principalmente en especies del género *Psilocybe*. En términos farmacológicos, constituye un profármaco, ya que carece de actividad biológica directa. Tras su ingestión, la psilocibina es desfosforilada a psilocina (4-hidroxi-N,N-dimetiltriptamina), el metabolito activo responsable de los efectos psicotrópicos. Este proceso es mediado por fosfatasas alcalinas y esterasas presentes en el estómago, el intestino, el riñón y la sangre (62).

2.2.2 Mecanismo de acción en el cerebro.

La Psilocibina actúa como agonista de varios receptores serotoninérgicos, con mayor afinidad por los subtipos 5-HT1 y 5HT2, lo que explica sus efectos neuropsicológicos.

Desde el punto de vista fenomenológico, la psilocibina induce distorsiones temporales, alteraciones perceptivas y estados de euforia, conexión y unidad. No obstante, también puede provocar experiencias adversas caracterizadas por ansiedad, miedo intenso y malestar psicológico. Su acción es relativamente corta en comparación con otros psicodélicos, con una duración aproximada de 4 a 6 horas (7).

Psilocibina, conectividad funcional y reorganización cerebral.

La conectividad funcional (Functional Connectivity, FC) se refiere a la coactivación temporal sincronizada de regiones cerebrales anatómicamente distintas, medida generalmente a través de técnicas de neuroimagen funcional como la resonancia magnética funcional en estado de reposo (rs-fMRI). Este constructo es clave para comprender la dinámica de la red neuronal por defecto (Default Mode Network, DMN), un sistema implicado en procesos de autopercepción, memoria autobiográfica, prospección futura y autorreferencialidad (7).

En condiciones basales, la DMN muestra un patrón de activación elevada en reposo y de desactivación durante tareas dirigidas externamente. Además, su actividad se encuentra en relación anticorrelacionada con redes orientadas a estímulos externos, como

la red de saliencia (SLN) y la red ejecutiva central, lo que refleja una alternancia funcional entre la atención interna y la externa (7).

La relación entre neurobiología y experiencia subjetiva tiene especial relevancia clínica. El colapso transitorio de la rigidez de la DMN puede facilitar procesos de reevaluación cognitiva y emocional, permitiendo a los individuos reinterpretar narrativas personales rígidas asociadas a depresión, ansiedad o trauma. De esta manera, los cambios inducidos por psilocibina en la FC no solo representan un marcador neural del estado psicodélico, sino también un posible mecanismo subyacente a su eficacia terapéutica en el tratamiento de trastornos psiquiátricos resistentes.

En síntesis, la psilocibina promueve un estado de desintegración temporal de la conectividad de la DMN, acompañado de un aumento en la conectividad global e interredes, que se traduce en experiencias de disolución del ego y apertura cognitiva. Estos hallazgos respaldan la hipótesis de que los psicodélicos inducen un “reinicio funcional” de los circuitos cerebrales, lo que ofrece nuevas vías de exploración tanto para la neurociencia de la conciencia como para la psiquiatría clínica.

2.3 Revisión bibliográfica de investigaciones recientes.

Segun Gabrielle Agin-Liebes y Alan K Davis en su artículo llamado Psilocibina para el Tratamiento de la Depresión : un enfoque fármaco terapéutico nuevo y prometedor, se analiza la terapia asistida con psilocibina como una alternativa innovadora para el tratamiento de la depresión mayor (MDD) y la depresión resistente al tratamiento (TRD). Se revisan principalmente ensayos clínicos controlados y estudios abiertos, en los cuales los pacientes recibieron una o dos sesiones de psilocibina (10–25 mg por sesión) acompañadas de psicoterapia estructurada, que incluía preparación previa, acompañamiento durante la experiencia psicodélica e integración posterior de los contenidos emocionales y cognitivos emergentes (37).

Los métodos de evaluación incluyeron escalas validadas de depresión, como QIDS-SR16 y HAM-D, así como mediciones de ansiedad, anhedonia y suicidabilidad. En algunos estudios se incorporó resonancia magnética funcional (fMRI) para evaluar cambios en la conectividad cerebral y actividad en la red por defecto (DMN), que se ha

asociado con la rumiación y la autopercepción, factores relevantes en la depresión (37).

En un siguiente estudio publicado en la revista *The New England Journal of Medicine* se investigó la eficacia y seguridad de una dosis única de psilocibina en pacientes con episodio depresivo mayor resistente al tratamiento (TRD). Se trató de un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado, en el que los participantes recibieron dosis de 25 mg o 10 mg de psilocibina, comparadas con una dosis activa control de 1 mg (considerada subterapéutica) (38).

Los pacientes fueron evaluados mediante escalas estandarizadas de depresión, como el *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS)*, antes de la administración y en múltiples puntos de seguimiento hasta tres semanas después de la sesión. Además, se monitorearon posibles eventos adversos, incluyendo síntomas físicos y psicológicos transitorios (38).

Continuando con los estudios, según Haikazian et al. realizaron una revisión sistemática y metaanálisis para evaluar el efecto de la psilocibina asistida con psicoterapia sobre los síntomas depresivos en pacientes con depresión mayor o enfermedades potencialmente mortales. Se incluyeron 13 estudios con 686 participantes, y la meta-análisis de 9 estudios ($n = 596$) mostró un gran efecto a favor de la psilocibina ($SMD = -0,78$; $p < 0,001$).

En otro estudio que se realizó en Estados Unidos entre diciembre del 2019 y junio del 2022, por Raison et al. Se llevó a cabo un ensayo clínico aleatorizado de fase 2 para evaluar la eficacia, el momento de inicio, la durabilidad y la seguridad de una dosis única de psilocibina en pacientes con depresión mayor (MDD). El estudio incluyó 104 adultos con MDD moderada o grave, quienes fueron asignados al azar para recibir 25 mg de psilocibina o 100 mg de niacina (placebo activo), ambos administrados con apoyo psicológico. Los participantes fueron evaluados mediante la *Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS)* y la *Sheehan Disability Scale*, en múltiples puntos hasta 43 días después de la administración (41).

En un siguiente estudio según Rosenblat et al. realizaron un ensayo clínico aleatorizado para evaluar la viabilidad, seguridad y eficacia de la psilocibina asistida con psicoterapia (PAP) en pacientes con depresión resistente al tratamiento, incluyendo depresión mayor y trastorno bipolar II, así como comorbilidades significativas y

suicidabilidad inicial. Los participantes (n = 30) fueron asignados al azar a tratamiento inmediato o lista de espera, y recibieron una, dos o tres sesiones de 25 mg de psilocibina, cada una acompañada de sesiones de preparación e integración psicoterapéutica (42).

Según Aghajanian et al. realizaron una revisión sistemática y meta-análisis actualizado para evaluar la eficacia de la psilocibina en el tratamiento de la depresión. Se incluyeron estudios que combinaron psilocibina con terapia de apoyo, seleccionados a través de búsquedas en Medline y la Cochrane Library. El análisis principal mostró una reducción grande y clínicamente significativa de los síntomas depresivos (SMC = -1.24, IC 95%: -1.83 a - 0.65) en comparación con las medidas basales, y también frente a placebo (p = 0.032). Los resultados se mantuvieron consistentes al evaluar distintos intervalos temporales posteriores a la administración de psilocibina (43).

El artículo de Yaden et al. en *Nature Reviews Psychology* explora los efectos subjetivos agudos de los psicodélicos, más allá de la experiencia mística, y su relevancia clínica.

El siguiente estudio investigó los efectos agudos de una dosis única de psilocibina en voluntarios sanos que previamente recibieron escitalopram (un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina) o un placebo. Se utilizó un diseño cruzado, doble ciego y controlado con placebo.

Los resultados mostraron que la administración de escitalopram antes de la psilocibina atenuó parcialmente los efectos subjetivos de la psilocibina, incluyendo la intensidad de la experiencia psicodélica y la alteración de la percepción del tiempo. Sin embargo, la psilocibina aún produjo efectos significativos en la percepción sensorial y la cognición, independientemente del pretreatment. Estos hallazgos sugieren que la interacción entre psilocibina y medicamentos serotoninérgicos puede influir en la intensidad y naturaleza de la experiencia psicodélica (54).

Este estudio aporta información relevante sobre cómo los medicamentos que afectan el sistema serotoninérgico pueden modular los efectos de la psilocibina, lo cual es importante para la planificación de terapias psicodélicas en pacientes que ya están bajo tratamiento con antidepresivos.

Gukasyan et al. en un estudio publicado en *Journal of Psychopharmacology*,

evaluaron la eficacia y seguridad del tratamiento asistido con psilocibina en pacientes con depresión mayor (MDD) durante un seguimiento de 12 meses. Se trató de un ensayo aleatorizado controlado con lista de espera, en el que 27 participantes con depresión moderada a severa recibieron dos dosis de psilocibina combinadas con psicoterapia de apoyo, siendo 24 los que completaron ambas sesiones y el seguimiento (55).

Wang et al. en un estudio piloto publicado en Universidad del Sur de Florida, investigaron las actitudes y apertura de pacientes de cuidados paliativos hacia la psicoterapia asistida con psilocibina (PAT) para el sufrimiento existencial. El estudio buscó evaluar la receptividad de los pacientes con enfermedades incurables ante la PAT, identificar posibles barreras e inquietudes, y explorar la relación entre la creencia en los beneficios terapéuticos de la psilocibina y el interés en recibir este tratamiento (60).

Por último, Reed y Foldi, destacan que los efectos terapéuticos de la psilocibina no se limitan al cerebro, sino que también podrían involucrar acciones en el intestino. Como agonista de los receptores serotoninérgicos (5-HT), la psilocibina actúa sobre tejidos periféricos, especialmente en el tracto gastrointestinal, donde los receptores 5-HT son abundantes. Las alteraciones en el eje intestino-cerebro se han reportado en trastornos como depresión, ansiedad, trastornos por consumo de sustancias y anorexia, condiciones en las que la psilocibina está siendo evaluada clínicamente (62).

Se propone que la activación de los receptores serotoninérgicos en el intestino podría influir en la neuroplasticidad cortical y en los resultados de salud mental mediante la estimulación directa del nervio vago. De manera indirecta, la psilocibina también podría afectar la estimulación vagal a través de modificaciones en el microbiota intestinal o en el sistema inmunológico. Los autores sugieren que estudios en modelos animales permitirán desentrañar rápidamente estas interacciones, lo que podría orientar aplicaciones clínicas más personalizadas de la terapia psicodélica según la respuesta individual esperada (62).

2.3.1 Estado actual de la investigación.

Estado actual de la investigación sobre la psilocibina en depresión y bienestar psicológico.

La psilocibina, un compuesto psicodélico clásico, ha emergido como una alternativa terapéutica prometedora para el tratamiento de la depresión mayor (MDD), la depresión resistente a tratamiento (TRD) y el sufrimiento existencial en pacientes con enfermedades graves, así como un posible modulador de la función sexual y del eje intestino-cerebro.

1. Psilocibina en depresión mayor y resistente a tratamiento.

Según Agin-Liebes y Davis, la terapia asistida con psilocibina (PAP), combinada con psicoterapia estructurada, ha mostrado reducciones rápidas y sostenidas en síntomas depresivos, con tasas de remisión clínica de hasta 67% a la semana y 42% a los tres meses en pacientes con TRD. Los estudios incluyen escalas validadas como QIDS-SR16 y HAM-D, 51 mediciones de ansiedad, anhedonia y suicidabilidad, y evaluaciones de conectividad cerebral mediante fMRI, sugiriendo que la psilocibina modula la red por defecto (DMN) y aumenta la plasticidad neuronal.

Ensayos clínicos controlados, como los de Raison et al., han confirmado que dosis únicas de psilocibina (25 mg) producen mejoras significativas y sostenidas en síntomas depresivos y discapacidad funcional, sin eventos adversos graves, aunque con algunos efectos adversos transitorios. Rosenblat et al. demostraron que la PAP es factible y segura en pacientes con presentaciones complejas de depresión resistente, y que dosis repetidas incrementan los beneficios terapéuticos.

Gukasyan et al. mostraron que los efectos antidepressivos pueden mantenerse hasta 12 meses tras la intervención, con altos porcentajes de respuesta y remisión, y un perfil de seguridad favorable.

Meta-análisis recientes respaldan estos hallazgos: Haikazian et al. reportaron un efecto significativo de la psilocibina sobre la depresión ($SMD = -0,78$; $p < 0,001$) en 9 estudios con 596 participantes, mientras que Aghajanian et al. confirmaron una reducción clínicamente relevante de los síntomas depresivos ($SMC = -1,24$) comparada con la terapia convencional y placebo.

Chisamore, Kaczmarek y Rosenblat demostraron que los beneficios de la PAP se mantienen independientemente de la medicación previa, sugiriendo que la interrupción de antidepressivos no afecta la eficacia clínica.

2. Psilocibina y efectos subjetivos.

Yaden et al. destacan que los efectos subjetivos agudos más allá de la experiencia mística —como insight, disolución del ego y alteración temporal— pueden predecir resultados terapéuticos positivos, aunque la medición de estos efectos aún requiere refinamiento psicométrico. Estudios de interacción con inhibidores de la recaptación de serotonina, como escitalopram, sugieren que estos medicamentos pueden atenuar parcialmente la intensidad de la experiencia psicodélica, aunque la psilocibina sigue produciendo efectos significativos sobre percepción y cognición.

3. Psilocibina en poblaciones especiales y bienestar existencial.

Wang et al. evidenciaron que más de la mitad de los pacientes en cuidados paliativos mostraron apertura hacia la terapia psicodélica para el sufrimiento existencial, aunque identificaron preocupaciones sobre riesgos de psicosis, falta de profesionales capacitados y explotación. Esto resalta la necesidad de educación clínica y protocolos éticos rigurosos.

4. Psilocibina y salud sexual.

Investigaciones recientes sugieren que el uso de psicodélicos como psilocibina y LSD puede mejorar la función sexual, aumentando placer, excitación, satisfacción y conexión emocional hasta seis meses después del consumo, abriendo nuevas líneas de investigación sobre aplicaciones terapéuticas fuera de la depresión.

5. Mecanismos de acción periféricos.

Reed y Foldi proponen que los efectos terapéuticos de la psilocibina podrían involucrar acciones periféricas en el tracto gastrointestinal, activando receptores serotoninérgicos que influyen en la neuroplasticidad cortical mediante estimulación directa o indirecta del nervio vago, y modulando microbiota o sistema inmune. Esto podría contribuir a los efectos rápidos y sostenidos observados, sugiriendo nuevas vías para personalizar la terapia psicodélica.

El conjunto de investigaciones actuales posiciona a la psilocibina como una intervención prometedora y relativamente segura para la depresión, incluyendo formas resistentes a tratamiento, con beneficios potenciales en ansiedad, suicidabilidad, bienestar

existencial y función sexual. Los mecanismos de acción involucran tanto cambios neuroplásticos centrales como modulaciones periféricas en el eje intestino-cerebro. No obstante, se requiere investigación adicional con muestras más grandes, seguimiento prolongado, protocolos estandarizados y evaluación de seguridad a largo plazo para consolidar su integración en la práctica clínica.

2.3.2 Barreras regulatorias y éticas

Panorama internacional.

La regulación internacional de la terapia asistida con psilocibina (PSILO-AT) muestra una marcada heterogeneidad, con países y regiones adoptando enfoques profundamente distintos. En algunos territorios existe una estructura legal médica consolidada, mientras que en otros el acceso se da únicamente mediante despenalización o vacíos normativos que no equivalen a reconocimiento terapéutico. Esta disparidad genera dificultades para profesionales de la salud, investigadores y autoridades que buscan entender el alcance legal de la psilocibina y su viabilidad clínica dentro de cada jurisdicción.

Varias regiones han establecido marcos que permiten acceso terapéutico plenamente regulado. Oregon y Colorado aprobaron iniciativas ciudadanas que integran la psilocibina dentro de su legislación sanitaria, creando sistemas completos de gobernanza sobre prescripción, administración, control y supervisión clínica.

En la Provincia de Alberta y en Australia se modificaron regulaciones de salud mental y legislación federal para habilitar que psiquiatras prescriban psilocibina bajo criterios médicos específicos. Estos casos representan modelos robustos de regulación formal, donde la sustancia opera dentro de un sistema clínico claramente delimitado.

Otros países mantienen esquemas de acceso restringido que permiten el uso médico solo en circunstancias excepcionales o bajo programas especiales. Canadá implementa el Special Access Program, que posibilita la utilización de psilocibina únicamente en situaciones de emergencia clínica y bajo estricta supervisión. Dinamarca autoriza el empleo médico y científico mediante licencias otorgadas a farmacias, médicos y veterinarios, centralizando la aprobación en el Ministerio de Salud. En Estados Unidos, a

nivel federal, la psilocibina puede ser empleada por pacientes terminales bajo el Right to Try Clarification Act, siempre que haya superado fase I de ensayos clínicos. (44)

Este mapa regulatorio evidencia que el acceso terapéutico a la psilocibina no se distribuye de manera uniforme y que la claridad legal depende de la madurez normativa de cada territorio. Mientras algunos sistemas contemplan la psilocibina como parte de un marco médico estructurado, otros optan por mecanismos limitados o transitorios que solo permiten su uso en casos excepcionales. La distinción entre regulación médica plena y acceso restringido resulta fundamental para comprender el estado actual de la gobernanza terapéutica de la psilocibina en el ámbito internacional.

Normativa de Costa Rica

Uno de los documentos se refiere a la normativa costarricense (por ejemplo, según la Resolución N.º 446-2021 del Consejo de ministros de Integración Económica – COMIECO) que modifica el “Reglamento Técnico Centroamericano RTCA 11.03.59:18 – Productos Farmacéuticos. Medicamentos para Uso Humano. Requisitos de Registro Sanitario”. Este tipo de normativa regula los requisitos de registro para medicamentos de uso humano en el contexto centroamericano, incluida Costa Rica, pero no aborda específicamente la autorización para la psilocibina como tratamiento terapéutico o la legalización de su uso recreativo (49).

Por otra parte, la Ley sobre estupefacientes, sustancias psicotrópicas y demás drogas (por ejemplo la Ley N.º 7786 en Costa Rica) regula la prevención, uso, tenencia, tráfico y comercialización de estupefacientes y psicotrópicos. En ese marco, la psilocibina se encuentra efectivamente bajo control estricto (como sustancia psicotrópica) y no aparece como legalmente aprobada para el uso libre o recreativo, ni aparece un mecanismo claro de legalización terapéutica en Costa Rica mediante esos instrumentos (50).

Consideraciones regulatorias para la psilocibina en Costa Rica.

La psilocibina, al ser una sustancia psicodélica con potencial terapéutico en trastornos como la depresión mayor, se encuentra actualmente bajo un marco regulatorio estricto en Costa Rica. La normativa vigente está definida principalmente por la Ley General de Salud N.º 5395, promulgada en 1973, la cual regula la producción,

importación, comercialización y uso de sustancias estupefacientes y psicotrópicas, estableciendo excepciones únicamente para fines médicos o de investigación científica con autorización del Ministerio de Salud.

Esta legislación se fundamenta en los convenios internacionales sobre drogas, incluyendo la Convención Única sobre Estupefacientes de 1961 y el Convenio sobre Sustancias Sicotrópicas de 1971, en los cuales la psilocibina se clasifica como sustancia de Lista I, identificada por su alto potencial de abuso y la ausencia de reconocimiento médico generalizado. (66) (67)

En particular, los artículos de la Ley General de Salud que regulan la psilocibina incluyen:

- Artículo 28: Prohíbe el uso personal de sustancias estupefacientes y psicotrópicas, permitiendo su utilización únicamente con receta médica o autorización expresa del Ministerio de Salud para fines terapéuticos o de investigación.

- Artículos 125-126: Establecen que la producción, elaboración, tráfico y uso de drogas sujetas a control internacional constituye un asunto de interés público, regulando estrictamente la participación de profesionales y particulares en estas actividades.

- Artículos 128-129: Restringen la importación de estupefacientes a la competencia exclusiva del Ministerio de Salud, salvo autorización expresa de personas o entidades jurídicas registradas como importadores y que cumplan con los requisitos legales correspondientes.

CAPITULO III – MARCO METODOLOGICO

3.1 Enfoque de la investigación.

El enfoque de esta investigación es de carácter cualitativo, con diseño de revisión bibliográfica descriptiva y analítica, la misma se sustenta en un análisis exhaustivo sobre las propiedades farmacológicas de la Psilocibina, desde sus beneficios hasta sus efectos adversos e interacciones para el trastorno depresivo mayor (TDM).

Dado que la psilocibina es un compuesto psicodélico que ha recobrado interés en la comunidad científica en las últimas décadas, se requiere indagar críticamente sobre los estudios clínicos, ensayos controlados aleatorizados, revisiones sistemáticas, así como metaanálisis disponibles, que documenten su farmacodinamia, farmacocinética, eficacia clínica, así mismo como su perfil de seguridad.

Dicho enfoque busca integrar distintas perspectivas farmacológicas y clínicas para facilitar la comprensión sobre cómo la Psilocibina interactúa con los sistemas neuroquímicos implicados en la depresión, tales como: los receptores serotoninérgicos, la plasticidad sináptica y la modulación de redes neuronales directamente relacionadas con el estado de ánimo.

Mediante el análisis comparativo de la literatura disponible, se busca identificar los principales aportes clínicos y limitaciones metodológicas que existen respecto a su uso como alternativa o complemento a los tratamientos antidepresivos convencionales. De esta manera, dicho enfoque permite visibilizar la relevancia de la psilocibina dentro de la psicofarmacología moderna y aporta una base sólida para discusiones futuras sobre su legalidad, viabilidad clínica y perspectivas de integración en protocolos terapéuticos para el trastorno depresivo mayor.

Este enfoque se justifica debido a la creciente necesidad de integrar información dispersa en las distintas publicaciones especializadas con respecto a alternativas de tratamientos y terapias relacionados con los distintos trastornos depresivos, los cuales son limitados, con baja respuesta positiva en un gran porcentaje de los pacientes y, dado que la psilocibina, como compuesto psicodélico, ha experimentado un resurgimiento en la investigación neuro científica tras años de restricción legal y estigmatización, la convierte en blanco de estudio importante como opción de tratamiento para dichos padecimientos

psiquiátricos.

Actualmente, existen múltiples estudios que abordan desde su farmacodinamia y farmacocinética hasta ensayos clínicos que evalúan su eficacia y seguridad en pacientes con depresión resistente al tratamiento convencional.

3.2 Fuentes de información

Para elaborar esta investigación se utilizaron fuentes de investigación primarias y secundarias, las cuales son imprescindibles para la formación de un trabajo académico de investigación.

La validez en la toma de decisiones depende de la calidad de información con la que se cuenta, lo que hace necesario que la recolección de la información se realice a partir de fuentes de datos confiables³⁴.

Se denominan fuentes de información a todos aquellos medios de los cuales procede una información. Se dividen en:

Fuentes primarias: usuarios y acompañantes a quienes se les aplicó un instrumento de investigación. El mismo proviene de una población o de una muestra de la misma, contienen la información original.

Fuentes secundarias: las que contienen la información primaria, sintetizada y reorganizada. Están diseñadas para facilitar el acceso a la información de las fuentes primarias.

Para el enfoque y diseño cualitativo planteado en esta investigación, se recurrirá tanto a fuentes de información primaria, mediante reportes de casos, como a fuentes de información secundaria, entre ellas artículos disponibles en distintas plataformas y repositorios especializados, los cuales se describen a continuación.

PubMed: Es una base de datos de acceso libre, gestionada por la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos, que reúne principalmente referencias bibliográficas y resúmenes de artículos científicos relacionados con la biomedicina y las ciencias de la vida.

ResearchGate: La Biblioteca Nacional de Salud y Seguridad Social (BINASSS) es la unidad de información científica de la Caja Costarricense de Seguro Social, encargada de ofrecer recursos científicos y técnicos sobre salud y seguridad social a los funcionarios de la CCSS y otras entidades del sector, en beneficio de la sociedad costarricense.

Medscape: Es una plataforma integral que facilita a los profesionales de la salud mantenerse actualizados y tomar decisiones clínicas fundamentadas en evidencia.

Google Scholar: Es un buscador especializado de Google que se enfoca en literatura tanto académica como científica.

SciELO: (Scientific Electronic Library Online) es una biblioteca virtual que proporciona acceso a revistas científicas en línea. Incluye: artículos, tesis, libros y una amplia variedad de editoriales.

3.3 Criterios de búsqueda.

La búsqueda bibliográfica es un elemento esencial para evaluar la importancia de la pregunta de investigación y la escogencia del tipo de diseño del estudio. También nos ayuda a aprender de los errores o limitaciones de los estudios previos que, por lo general, son enunciados por sus propios autores en la sección de discusión, o bien en la correspondencia que se genera luego de la publicación de un artículo³⁵.

Para ello, resulta fundamental definir y seleccionar, de acuerdo con los objetivos específicos de la investigación, los descriptores o términos temáticos más apropiados que permitan recuperar información relevante y actualizada. Estos términos se emplearán de manera sistemática en los diferentes motores y bases de datos científicas pertinentes y, se aplicarán criterios de inclusión previamente establecidos, considerando aspectos como el rango temporal de publicación y la pertinencia de los contenidos con respecto al tema central de estudio. Esta estrategia busca garantizar la calidad, validez y actualidad de la información recopilada para sustentar adecuadamente el análisis y las conclusiones de la investigación.

A continuación, se describen de forma detallada los criterios de búsqueda que orientarán este proceso:

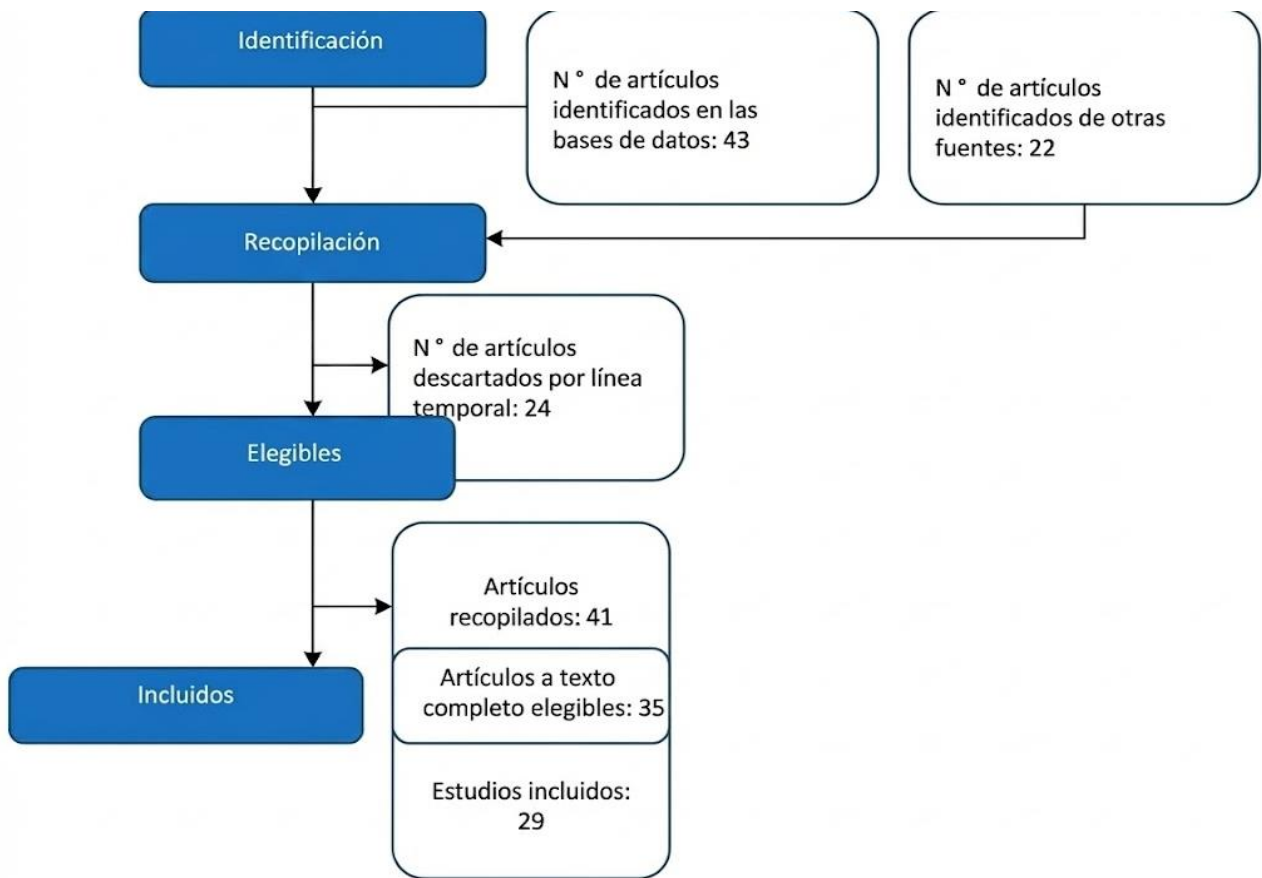
Tabla 1. Criterio de búsqueda

Objetivos	Descriptores	Motores de búsqueda	Periodo de estudio	Idioma
<p>Analizar los avances farmacológicos de la Psilocibina en el trastorno depresivo mayor, considerando su mecanismo de acción, eficacia, terapéutica y comparación con tratamientos convencionales, según la evidencia científica</p>	<p>Fisiopatología de la depresión</p> <p>Características clínicas de la depresión mayor</p> <p>Características neurofarmacológicas de la Psilocibina</p>	<p>Scielo</p> <p>Pubmed</p> <p>Medscape</p> <p>Google scholar</p> <p>ResearchGate</p>	<p>2019-2025</p>	<p>Español/ Inglés/ Portugués/</p>
<p>Identificar mecanismos de acción de la Psilocibina y su influencia en la regulación de neurotransmisores en pacientes con depresión mayor</p>	<p>Neurofisiopatología de la depresión</p> <p>Características neurofarmacológicas de la molécula de Psilocibina</p>	<p>Scielo</p> <p>Pubmed</p> <p>Medscape</p> <p>Google Scholar</p> <p>ResearchGate</p>	<p>2019-2025</p>	<p>Español/ Inglés/ Portugués/</p>
<p>Describir los beneficios y limitaciones del uso de la Psilocibina en el</p>	<p>Evidencia de las características farmacológicas de la Psilocibina</p>	<p>Scielo</p> <p>Pubmed</p>	<p>2019-2025</p>	<p>Español/ Inglés/ Portugués/</p>

tratamiento de la depresión mayor con base en estudios clínicos y estudios recientes		<p>Medscape</p> <p>Google Scholar</p> <p>ResearchGate</p>		
Determinar la efectividad de la Psilocibina en la reducción de los síntomas depresivos en comparación con tratamientos convencionales en distintos contextos clínicos.	<p>Características clínicas de la depresión mayor</p> <p>Tratamientos convencionales utilizados en el trastorno depresivo mayor</p> <p>Propiedades farmacológicas de la Psilocibina.</p>	<p>Scielo</p> <p>Pubmed</p> <p>Medscape</p> <p>Google scholar</p> <p>ResearchGate</p>	2019-2025	Español / Inglés/ Portugués/

Fuente: elaboración propia 2025

Figura 1. Diagrama de flujo o algoritmo de búsqueda



Fuente: elaboración propia 2025

Por otra parte, con el propósito de identificar y seleccionar dentro de un conjunto de datos aquellos resultados que serán considerados en esta investigación, se plantea el siguiente algoritmo de búsqueda.

Según Kassiani Nikolopoulou (36) Los criterios de inclusión y exclusión determinan qué miembros de la población objetivo pueden o no participar en un estudio de investigación. En conjunto, se conocen como criterios de elegibilidad, y establecerlos es fundamental al momento de reclutar participantes para ensayos clínicos.

A continuación, se detallan algunos criterios de exclusión e inclusión para esta investigación.

Tabla 2. Criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
<p>Artículos que se refieran a las propiedades farmacológicas de la Psilocibina en el trastorno depresivo mayor.</p> <p>Artículos que se refieran a la neurofisiología del trastorno depresivo mayor.</p> <p>Artículos que contenga las principales propiedades farmacológicas de los distintos tratamientos antidepresivos actuales más importantes en el mercado.</p> <p>Artículos que contengan todo el panorama legal en cuando a la regulación de sustancias psicodélicas tanto a nivel nacional como internacional.</p> <p>Artículos residentes sobre los resultados del uso de la Psilocibina en el trastorno depresivo mayor.</p>	<p>Articulos científicos fuera de rango del 2019 al 2025 a excepción de los históricos.</p> <p>El uso de Psilocibina para otros trastornos neuropsiquiatricos que no sean trastorno depresivo mayor.</p> <p>Artículos presentados en idiomas que no cumplen criterios de inclusión</p>

Fuente: Elaboración propia, 2025.

3.4 Clasificación según niveles de evidencia.

Para recabar la mejor evidencia disponible, es indispensable clasificarla de forma jerárquica. Esto permite contar con una guía que ayude a decidir si es pertinente aplicar una intervención, tratamiento o procedimiento, considerando la solidez de los resultados.

Tabla 3. Clasificación según niveles de evidencia

NOMBRE	Tipo de estudio	Cantidad según tipo	Cantidad según nivel	Porcentaje
A	RH con homogeneidad de EAC de Alta calidad (Ia)	4	15	22%
A	RS con heterogeneidad de EAC de alta calidad (Ib)	11		
B	EAC individual de Alta calidad / RS de estudios cohorte (2a)	3	3	4%
	EAC individual de menor calidad / Estudios de cohortes (2b)			
B	RS con homogeneidad de estudios de casos y controles (3a)	0	0	0%
	Estudios de casos y			

NOMBRE	Tipo de estudio	Cantidad según tipo	Cantidad según nivel	Porcentaje
	controles (3b)			
C	Serie de casos. Estudios de cohorte y de casos y de controles de mala calidad (4)	7	7	10%
D	Opinión de expertos (5)	42	42	64%

Fuente: Elaboración propia, 2025.

CAPITULO IV – RESULTADOS

4.1 Análisis de resultados

El presente apartado tiene como finalidad brindar aquella información esencial para la investigación, la cual respalda las hipótesis y responde las interrogantes a raíz del estudio del alcaloide conocido como Psilocibina, el cual ha resultado ser un elemento importante para tratar trastornos depresivos.

EL estudio evidencia que la psilocibina constituye una intervención farmacológica prometedora para el tratamiento del trastorno depresivo mayor, mostrando particularidades que la distinguen de los antidepresivos convencionales. En términos farmacodinámicos, se confirma que actúa como profármaco transformándose en psilocina, con predominio de acción sobre receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A}.

Como primer punto, entre los resultados obtenidos en la presente investigación, se encuentra que, para el caso de trastornos en referencia a depresión mayor, como síntomas asociados se encuentran:

- Variaciones ponderales y del apetito: Aumento o pérdida de peso significativa sin causa aparente.
- Trastornos del sueño: Presencia de insomnio o sueño excesivo (hipersomnía).
- Alteraciones psicomotoras: Agitación visible o enlentecimiento de movimientos y habla.
- Déficit energético: Fatiga constante o falta de vitalidad.
- Afectación cognitiva: Sentimientos de culpa excesiva, inutilidad o dificultad para concentrarse y decidir.
- Riesgo autolítico: Pensamientos recurrentes sobre el final de la vida o ideación suicida.

Se debe recordar que el diagnóstico de este trastorno requiere la presencia persistente de al menos cinco de dichos síntomas, siendo indispensable que uno de ellos sea el primero o el segundo de la lista. Se demuestra que dicho trastorno tiene impacto funcional importante, generando en quienes los padecen un malestar en ámbitos sociales, laborales y otras áreas importantes, así como un impacto a nivel económico asociado a

los distintos sistemas de salud a nivel mundial con respecto a la inversión en la atención de estos pacientes.

De lo previo, la fisiología de dicho trastorno refleja, que las personas con pensamientos suicidas suelen presentar concentraciones reducidas de metabolito de serotonina, no obstante, las teorías más recientes señalan que el (TDM) se relaciona sobre todo con la disfunción de sistemas neuroreguladores y de circuitos neuronales complejos, lo que secundariamente afectan los sistemas de neurotransmisores (6).

Adicionalmente las investigaciones previas aportan importantes avances al demostrar el papel de las interacciones multiorgánicas en el desarrollo del trastorno, lo cual ha abierto nuevas líneas de exploración. Paralelamente, se han identificado alternativas terapéuticas emergentes y estrategias de modulación multidiana que buscan intervenir en distintos niveles de los sistemas implicados. Este enfoque más integral ha permitido ampliar la comprensión de las características propias del TDM, subrayando que se trata de un padecimiento multifactorial que no puede ser reducido a una sola explicación causal (64).

Se entiende que existen distintos factores que predisponen este tipo de patologías, para el caso de factores patogénicos comunes los aspectos psicológicos ampliamente descritos, la evidencia actual señala la participación de componentes genéticos que incrementan la susceptibilidad individual, así como la influencia de situaciones de estrés social prolongado y de comorbilidades médicas frecuentes, particularmente enfermedades crónicas (64.)

De este modo, la génesis del TDM no puede comprenderse desde un marco causal aislado, sino que debe concebirse como el resultado de una interacción compleja entre determinantes biológicos, psicosociales y ambientales (64). Esta perspectiva integradora ha permitido ampliar el análisis hacia hipótesis patogénicas que consideran no solo las alteraciones neuroquímicas, sino también la participación de sistemas endocrinos, inmunológicos y de regulación neuronal, lo que refuerza la visión del TDM como un trastorno heterogéneo y multidimensional.

Para el caso de factor genético se han descrito variantes poco frecuentes en el número de copias (CNV) asociadas con mayor vulnerabilidad, así como diferencias en la

expresión génica que podrían explicar la mayor susceptibilidad observada según el sexo, como la regulación diferencial del gen *Dusp6* en hembras, sin embargo, se debe tomar en cuenta que hasta la fecha no se ha identificado una variante genética única que incremente de forma significativa el riesgo de padecer la enfermedad (64).

En consecuencia, se reconoce que las variantes genéticas contribuyen de manera parcial y probablemente modesta al riesgo global de TDM. Su efecto debe entenderse en interacción con factores ambientales, especialmente el estrés, lo cual refuerza la concepción del TDM como un trastorno complejo y multifactorial.

Por otra parte, el estrés resulta ser un detonante para caso de la depresión mayor (TDM), y que se asocia con múltiples comorbilidades fisiológicas y psicológicas que refuerzan el vínculo entre salud mental y física, incrementando su impacto social, económico y en la mortalidad prematura, dichas comorbilidades incluyen enfermedades neurodegenerativas, cardiovasculares, metabólicas, endocrinas y autoinmunes, cuya relación con el TDM es compleja y bidireccional.

Desde la perspectiva neurobiológica, la hipótesis clásica de las monoaminas postula que las deficiencias en serotonina, dopamina y noradrenalina constituyen la base de la depresión, fundamento sobre el cual se desarrollaron los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) (64). No obstante, investigaciones recientes sugieren que el efecto de estos fármacos no se limita a las neuronas, sino que también modulan la función de los astrocitos mediante la regulación de transportadores de neurotransmisores y la inhibición del metabolismo de monoaminas, lo que amplía la comprensión de sus mecanismos de acción.

Como segundo punto, el grupo con mayor predisposición a este tipo de trastornos son en mujeres, ya que podría estar relacionada con factores biológicos (como la influencia hormonal), psicosociales (roles de cuidado, desigualdades socioeconómicas) y culturales (estigmas asociados a la expresión emocional y al acceso a la atención sanitaria). La elevada incidencia en el periodo perinatal, tanto en el embarazo como en el posparto, representa un reto adicional, pues repercute no solo en la salud de la madre, sino también en el desarrollo infantil y en la dinámica familiar.

Pero también al analizar los datos por sexo y grupo etario, se observa una elevada incidencia en adolescentes y jóvenes mujeres entre 15 y 19 años, con una tasa de 232,7 casos por cada 100.000 habitantes, lo que resulta notable considerando que la depresión suele notificarse con mayor frecuencia en adultos mayores de 50 años. En la SE 51 de 2021, este grupo de edad femenino presentó la tasa más alta de 244,9, seguido por la población adulta mayor femenina (≥ 65 años) con 227,3 casos por cada 100.000 habitantes [5].

Asimismo, la fuerte asociación entre depresión y suicidio subraya la urgencia de estrategias preventivas y terapéuticas más eficaces. El hecho de que el suicidio constituya la tercera causa de muerte en adolescentes y adultos jóvenes revela el peso de la depresión en la mortalidad prematura y en la pérdida de años de vida potencialmente productivos.

Sumado a lo previo, se recalca la necesidad de fortalecer los sistemas de salud mental mediante la detección temprana, la atención accesible y el abordaje integral, que contemple tanto intervenciones farmacológicas como psicosociales y comunitarias. En este contexto, comprender la depresión no solo como un trastorno individual, sino también como un fenómeno social y estructural, resulta esencial para reducir la carga global de enfermedad y mejorar la calidad de vida de las poblaciones afectadas.

Siendo dicho resultado en conjunto a la evidencia epidemiológica y los análisis recientes sobre la salud mental en Costa Rica los que ponen en manifiesto la urgente necesidad de fortalecer la gobernanza en este ámbito, estableciendo políticas públicas claras, sostenibles y coordinadas que permitan responder de manera efectiva a la creciente carga de trastornos depresivos y de ansiedad.

Esto implica no solo invertir en recursos humanos y financieros para el sector salud, sino también implementar estrategias de prevención primaria y secundaria, orientadas a la detección temprana de casos, la promoción del bienestar emocional y la reducción de factores de riesgo asociados a la depresión.

Asimismo, resulta indispensable desarrollar respuestas integrales e intersectoriales, que contemplen los determinantes sociales de la salud como la pobreza, la desigualdad, la educación, la violencia y la exclusión social que ejercen un impacto directo sobre la incidencia y gravedad de los trastornos mentales. La implementación de programas

educativos en habilidades socioemocionales, la creación de espacios seguros para la expresión emocional y el fortalecimiento de redes de apoyo comunitarias son ejemplos de intervenciones que pueden contribuir a la mitigación de los efectos adversos a largo plazo.

Como tercer punto, el diagnóstico es un elemento clave para un adecuado tratamiento, como se menciona en capítulos previos por ejemplo en adultos mayores, existe la demencia depresiva, que puede confundirse con demencia real por síntomas como el retraso psicomotor. Si el diagnóstico es incierto, lo ideal es tratar primero la depresión y evaluar la evolución del paciente.

Se entiende que para casos muy graves de depresión el tratamiento farmacológico contribuye en mejorar la condición del paciente, para el caso de la presente investigación la cual refiere al uso de PSILOBICINA, se recuerda que la misma se clasifica dentro de los psicodélicos serotoninérgicos, un grupo de compuestos que comparten afinidad por los receptores de serotonina, particularmente el subtipo 5-HT_{2A}. En esta categoría se incluyen otras moléculas de relevancia histórica y clínica, como la dietilamida del ácido lisérgico (LSD) y la mescalina (65).

Durante las décadas de 1950 y 1960, se llevaron a cabo ensayos clínicos preliminares que evaluaron la eficacia de la psilocibina y del LSD en el tratamiento de trastornos como la depresión, la ansiedad y la dependencia al alcohol, reportándose resultados prometedores en algunos estudios (62) (65).

En términos neurofuncionales, la psilocibina induce una disminución de la conectividad funcional (FC) dentro de la red por defecto (DMN), afectando particularmente la interacción entre la corteza prefrontal medial (mPFC) y la corteza cingulada posterior (PCC). Este proceso se acompaña de un incremento en la conectividad global del cerebro, lo que reduce la integración local y el modularidad de la DMN.

Dichas alteraciones en la dinámica cerebral persisten hasta tres semanas después de la administración en pacientes con depresión (7). Clínicamente, la psilocibina ha demostrado eficacia en la reducción de la ansiedad existencial, el tratamiento de adicciones (tabaco y alcohol), la mitigación de cefaleas en racimo y el alivio de síntomas en trastornos como la depresión y el TEPT (7). En conclusión, la evidencia sugiere que

este psicodélico promueve un reajuste funcional en la DMN, correlacionándose directamente con sus efectos terapéuticos y aplicaciones clínicas.

El estudio, refleja que la psilocibina desintegra temporalmente la red por defecto (DMN) y aumenta la conectividad global, lo que genera experiencias de disolución del ego. Este "reinicio funcional" de los circuitos cerebrales abre nuevas posibilidades terapéuticas tanto en la psiquiatría como en el estudio de la conciencia.

Cabe destacar que a nivel neurofuncional, la psilocibina induce una desarticulación de la conectividad funcional (FC) en la red por defecto (DMN), debilitando el vínculo entre nodos críticos como la mPFC y la PCC. Este proceso fomenta una conectividad global incrementada entre redes tradicionalmente segregadas, resultando en una arquitectura cerebral más entrópica y flexible (7). Este estado de hipermetastabilidad permite el surgimiento de dinámicas neuronales menos restrictivas. Clínicamente, estos cambios se reflejan en la escala 5D-ASC como "disolución del ego" (Oceanic Self-Boundlessness), donde la reducción de la cohesión en la DMN se traduce en una pérdida de los límites del yo y una profunda sensación de unidad y trascendencia (7).

La terapia con psilocibina destaca por ofrecer efectos antidepresivos casi inmediatos y una renovada percepción del propósito vital. Pese a estos resultados prometedores, la comunidad científica subraya la necesidad de estudios comparativos frente a los tratamientos estándar, el evaluar su desempeño a largo plazo contra las terapias tradicionales es el paso crítico pendiente para consolidar su relevancia clínica (56).

En ejemplo y según los estudios señalados en párrafos anteriores, los resultados del estudio de Gabrielle Agin-Liebes y Alan K Davis en su artículo llamado Psilocibina para el Tratamiento de la Depresión, también mostraron reducciones rápidas y sostenidas de los síntomas depresivos, con tasas de remisión clínica de hasta 67% una semana después del tratamiento y 42% a los tres meses en pacientes con TRD. También se documentaron mejoras significativas en ansiedad, anhedonia y riesgo suicida. Los estudios de neuroimagen sugieren que la psilocibina facilita cambios en la conectividad neuronal y aumenta la plasticidad cerebral, lo que podría explicar sus efectos antidepresivos rápidos y duraderos (37).

En conclusión, la terapia con psilocibina combinada con apoyo psicoterapéutico se presenta como una estrategia prometedora y segura para tratar la depresión, incluyendo formas resistentes a tratamientos convencionales. No obstante, el artículo enfatiza la necesidad de ensayos clínicos de mayor tamaño y duración, así como la evaluación de seguridad a largo plazo y la estandarización de protocolos de administración, para consolidar su papel en la práctica clínica (37).

Mientras que el estudio publicado en la revista *The New England Journal of Medicine* se investigó la eficacia y seguridad de una dosis única de psilocibina en pacientes con episodio depresivo mayor resistente al tratamiento (TRD), mostraron que la dosis de 25 mg produjo reducciones significativas y rápidas de los síntomas depresivos, observables a los 1, 2 y 3 días posteriores a la administración, con efectos sostenidos hasta tres semanas. La dosis de 10 mg generó mejoras menores y la dosis de 1 mg, utilizada como control, no mostró cambios clínicamente relevantes.

Que entre los efectos adversos más comunes se registraron cefalea, náuseas, ansiedad transitoria y aumento de la presión arterial, pero no se reportaron eventos graves relacionados con el tratamiento (38).

Como resultado, este estudio proporciona evidencia preliminar de que una única dosis de psilocibina puede inducir mejoras rápidas y sostenidas en pacientes con depresión resistente al tratamiento, con un perfil de seguridad aceptable. Los 47 hallazgos respaldan la necesidad de ensayos clínicos más amplios y de mayor duración para evaluar la eficacia y seguridad a largo plazo, así como su potencial integración en protocolos clínicos estándar para la depresión resistente.

Por otra parte, la investigación realizada por Raison et al del 2019 al 2022, sus resultados evidenciaron que la psilocibina produjo reducciones significativas y sostenidas en los síntomas depresivos comparadas con el placebo, tanto a corto plazo (día 8) como al día 43, y también mejoró la discapacidad funcional. Más participantes en el grupo de psilocibina presentaron respuesta sostenida, aunque no diferencias significativas en remisión.

No se reportaron eventos adversos graves, aunque sí se observaron tasas mayores de efectos adversos generales y severos en comparación con el placebo (41). En

conclusión, este estudio respalda que la psilocibina administrada con apoyo psicológico puede generar reducciones clínicas significativas y sostenidas de la depresión y la discapacidad funcional, consolidando su potencial como intervención novedosa para MDD.

Para el caso de la investigación de Haikazian et al, los análisis también indicaron altas tasas de respuesta y remisión, y los estudios abiertos confirmaron reducciones significativas de los síntomas depresivos. Los autores concluyen que la psilocibina asistida con psicoterapia presenta evidencia preliminar de eficacia antidepressiva, aunque se requieren investigaciones adicionales para optimizar protocolos y evaluar seguridad y eficacia a largo plazo (40).

Los resultados del estudio realizado por Rosenblat et al mostraron que el PAP fue factible, seguro y tolerable, sin eventos adversos graves. La reducción de síntomas depresivos medida por la Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) fue significativamente mayor en el grupo de tratamiento inmediato comparado con la lista de espera (Hedges $g = 1.07$, $p < 0.01$). Además, las dosis repetidas se asociaron con mejoras adicionales en la severidad de la depresión respecto al inicio del estudio (42).

En conclusión, este estudio evidencia que la psilocibina asistida con psicoterapia puede ser un enfoque prometedor para pacientes con presentaciones complejas de depresión resistente al tratamiento, mostrando eficacia preliminar, seguridad y potencial para optimizar resultados mediante dosis repetidas.

En cuanto el análisis realizado por Aghajanian concluyen que la psilocibina, combinada con terapia de apoyo, supera a la psicoterapia convencional en el manejo de la depresión, y recomiendan estudios futuros con mayores muestras y seguimiento prolongado para confirmar y ampliar estos hallazgos.

Se debe considerar que según, Chisamore, Kaczmarek y Rosenblat et al., que al llevar a cabo un análisis exploratorio de un ensayo clínico abierto, aleatorizado y controlado con lista de espera, para comparar los efectos de una dosis única de 25 mg de psilocibina asistida con psicoterapia (PAP) en participantes con depresión resistente al tratamiento que estaban sin medicación al inicio frente a aquellos que interrumpieron antidepressivos antes del tratamiento. Se evaluaron síntomas de depresión (MADRS,

QIDS- SR), ansiedad (GAD-7), ideación suicida (MADRS Ítem 10) y la intensidad de la experiencia psicodélica (MEQ30) desde la línea base hasta 2 meses post-dosis (51).

Los resultados mostraron mejoras clínicamente significativas en depresión, ansiedad y suicidabilidad en ambos grupos, sin diferencias estadísticas entre participantes sin medicación al inicio y aquellos que suspendieron medicamentos ($p > 0.17$ en todos los resultados). Asimismo, la intensidad de la experiencia psicodélica fue similar entre ambos grupos ($p = 0.191$)(51).

En conclusión, la PAP produjo beneficios comparables independientemente del estatus de medicación previa, sugiriendo que la interrupción de antidepresivos antes de la psilocibina no afecta la eficacia clínica. Los autores destacan la necesidad de investigaciones futuras para evaluar directamente la eficacia de la PAP en individuos que continúan con medicación durante el tratamiento.

Mientras que el artículo de Yaden et al. en *Nature Reviews Psychology*, los autores argumentan que, aunque la experiencia mística ha sido ampliamente estudiada, otros efectos subjetivos, como la sensación de insight, la disolución del ego y la alteración de la percepción del tiempo, también pueden ser predictivos de resultados terapéuticos positivos. Sin embargo, señalan que la conceptualización y medición de estos efectos aún presentan inconsistencias y limitaciones.

Por lo tanto, sugieren la necesidad de desarrollar nuevas herramientas psicométricas y marcos conceptuales que permitan una evaluación más precisa y completa de los efectos subjetivos de los psicodélicos en contextos clínicos (52). Este artículo es relevante para comprender cómo los efectos subjetivos agudos de los psicodélicos, más allá de la experiencia mística, pueden influir en los resultados terapéuticos y destaca la importancia de mejorar las herramientas de medición en la investigación clínica de los psicodélicos.

Para el caso de Gukasyan et al., como su estudio señala en párrafos anteriores, los resultados mostraron reducciones significativas y sostenidas en los puntajes de depresión (GRID-HAMD) en los seguimientos de 1, 3, 6 y 12 meses (Cohen $d = 2.3-2.6$). La tasa de respuesta ($\geq 50\%$ de reducción en GRID-HAMD) y la remisión fueron del 75% y 58%, respectivamente, a los 12 meses. No se reportaron eventos adversos graves relacionados con la psilocibina, ni uso de psilocibina fuera del estudio. Además, las experiencias

percibidas de significado personal, espiritualidad y experiencias místicas post-sesión se asociaron con un aumento en el bienestar, aunque no predijeron directamente la mejoría en depresión (55). Como conclusión: Los hallazgos sugieren que la terapia asistida con psilocibina puede producir efectos antidepresivos duraderos hasta al menos 12 meses, con un perfil de seguridad adecuado.

Es importante señalar que, un estudio reciente publicado en Scientific Reports y citado por Medical News Today sugiere que el uso de psicodélicos como la psilocibina y el LSD puede mejorar la función sexual hasta seis meses después de su consumo. Los participantes que utilizaron estos compuestos reportaron un aumento en el disfrute sexual, la excitación, la satisfacción, la atracción hacia su pareja, su propia percepción de atractivo y la conexión emocional durante las relaciones sexuales. Estos efectos fueron observados tanto en usuarios recreativos como en pacientes que participaron en ensayos clínicos con psilocibina para tratar la depresión (61).

Aunque los psicodélicos pueden reducir inhibiciones y facilitar la conexión emocional durante el sexo, es importante señalar que también pueden conllevar riesgos. El juicio alterado bajo su influencia puede llevar a decisiones sexuales impulsivas o inapropiadas, y algunas personas pueden experimentar efectos adversos como paranoia o ansiedad. Por lo tanto, se recomienda precaución y educación adecuada antes de considerar su uso para mejorar la función sexual (61). Este hallazgo abre nuevas vías para la investigación sobre el potencial terapéutico de los psicodélicos en el ámbito de la salud sexual.

Adicionalmente el estudio de Wang et al. en un estudio piloto publicado en Universidad del Sur de Florida, realizó una encuesta en consulta externa de cuidados paliativos con 32 pacientes mayores de 18 años. La encuesta incluyó datos demográficos, un cuestionario validado sobre angustia existencial y preguntas sobre conocimientos y preocupaciones respecto a la psilocibina. Las actitudes hacia la terapia se midieron mediante escala Likert (60).

Los resultados mostraron que el 51,6 % de los participantes manifestó interés en un futuro tratamiento con psilocibina, mientras que el 32,3 % no mostró interés. La creencia en los beneficios de la psilocibina para la ansiedad y el estrés se asoció significativamente con el interés en recibir el tratamiento. Entre las preocupaciones reportadas destacaron el

riesgo de psicosis, la falta de profesionales capacitados y la posibilidad de explotación. No se encontraron asociaciones significativas entre factores demográficos y el interés ni con los niveles de angustia existencial (60).

Para concluir, más de la mitad de los pacientes con enfermedades incurables mostraron apertura hacia la PAT, aunque surgieron preocupaciones relevantes sobre seguridad y ética. Este estudio resalta la necesidad de educación clínica adecuada, formación especializada para profesionales y medidas de protección al implementar terapias psicodélicas en poblaciones vulnerables.

Como cuarto punto, entre otros métodos utilizados se detalla a continuación:

Un ensayo clínico fase II, aleatorizado, doble ciego y controlado, con el objetivo de comparar los efectos de la PT frente a un tratamiento con escitalopram (ET), ambos acompañados de apoyo psicológico estructurado. Los participantes fueron reclutados entre enero de 2019 y marzo de 2020 en un hospital del Reino Unido (56).

Los criterios de inclusión contemplaron: diagnóstico confirmado de TDM moderado a severo (DSM-IV; puntuación ≥ 17 en la escala de Hamilton para depresión), ausencia de contraindicaciones para resonancia magnética o uso de ISRS, competencia en inglés y edad entre 18 y 80 años (56).

Los 59 pacientes seleccionados fueron asignados en proporción 1:1 a:

- Psilocibina (PT): dos administraciones orales de 25 mg de psilocibina, cada una en un contexto clínico seguro y con acompañamiento psicológico antes, durante y después de la experiencia.

- Escitalopram (ET): régimen farmacológico de seis semanas con escitalopram (10 mg diarios por tres semanas seguido de 20 mg diarios durante otras tres semanas), junto con un apoyo psicológico equivalente (56).

El resultado primario (reportado previamente) fue la variación en la escala Quick Inventory of Depressive Symptomatology–Self Report (QIDS-SR-16) a las seis semanas. El presente informe se centra en el seguimiento a seis meses, con un énfasis en resultados secundarios: funcionamiento social (Work and Social Adjustment Scale, WSAS),

conexión psicológica (Warwick– Edinburgh Connectedness Scale, WCS) y sentido vital (Meaning in Life Questionnaire, MLQ). La seguridad no fue evaluada en este periodo de seguimiento (56).

De lo anterior se obtiene como resultado: que, de los 59 participantes, 30 fueron asignados al grupo de psilocibina (37% mujeres) y 29 al grupo de escitalopram (31% mujeres). La tasa de retención al seguimiento de seis meses fue del 83% en PT (n=25) y del 72% en ET (n=21). Ambos grupos mostraron mejorías clínicas mantenidas en la severidad de los síntomas depresivos. La diferencia media entre condiciones en QIDS-SR-16 a los seis meses fue de 1.51 puntos (IC 95%: -1.35 a 4.38; $p = 0.311$), lo que sugiere ausencia de diferencias significativas en la reducción sintomática (56).

No obstante, en los indicadores de bienestar psicosocial se observaron ventajas relevantes en la PT:

- Funcionamiento social (WSAS): diferencia media -7.46 (IC 95%: -12.4 a -2.47; $p < 0.001$).
- Conexión psicológica (WCS): diferencia media 11.02 (IC 95%: 1.25 a 20.83; $p = 0.033$).
- Sentido de la vida (MLQ): diferencia media 4.86 (IC 95%: 0.67 a 9.05; $p = 0.021$)(56).

Estos resultados sugieren que, aunque ambas intervenciones redujeron los síntomas depresivos, la psilocibina podría ofrecer beneficios adicionales en dimensiones existenciales y relacionales, frecuentemente no alcanzadas por los antidepresivos convencionales.

El presente ensayo demuestra que un curso intensivo de seis semanas con psilocibina o con escitalopram, en ambos casos acompañado de apoyo psicológico, puede producir remisiones sostenidas de la depresión a seis meses. Sin embargo, la psilocibina se asocia a mayores mejoras en la esfera psicosocial y en la percepción subjetiva de sentido vital, lo cual plantea interrogantes sobre su potencial para transformar la experiencia del paciente más allá de la mera atenuación de síntomas.

Estos hallazgos abren la puerta a nuevas líneas de investigación, orientadas a determinar si la psilocibina puede considerarse no solo una terapia antidepresiva eficaz, sino también un agente promotor de cambios positivos en la calidad de vida y el bienestar integral.

A pesar de ello, deben reconocerse varias limitaciones metodológicas: el tamaño muestral reducido, la pérdida de participantes en el seguimiento, la posibilidad de tratamientos concomitantes no controlados y la dependencia de autoinformes. Tales factores limitan la generalización de los resultados y obligan a interpretar los hallazgos con cautela.

Algo importante a resaltar es que dicho estudio recibió apoyo de la Alexander Mosley Charitable Trust y de los socios fundadores del Centre for Psychedelic Research del Imperial College London (56). Según David Connell, se ha observado que la psilocibina puede reducir transitoriamente la actividad en determinadas redes cerebrales implicadas en el pensamiento autorreferencial, la construcción del sentido del yo y la introspección, destacando la red neuronal por defecto (default mode network, DMN).

Adicionalmente la red se encuentra más activa cuando el individuo está en reposo o no realiza tareas específicas, y su hiperactividad se ha relacionado con depresión y conductas obsesivas. La modulación de la DMN podría explicar tanto la sensación de unidad y conexión que muchos pacientes reportan durante la experiencia psicodélica como la reducción de síntomas depresivos observada en estudios clínicos (59).

Sumado a lo previo, la psilocibina ha mostrado incrementar la liberación del neurotransmisor glutamato en regiones como la corteza prefrontal. Este efecto se relaciona directamente con la activación del receptor 5-HT_{2A}, y el aumento de glutamato se vincula con procesos de plasticidad sináptica y salud cerebral, considerados mecanismos relevantes para la mejoría clínica observada (59).

Por otro lado, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), como el escitalopram, constituyen el tratamiento farmacológico de primera línea para la depresión y otros trastornos afectivos y de ansiedad (2). Estos fármacos actúan inhibiendo el mecanismo de recaptación de serotonina en la neurona presináptica, lo que prolonga la disponibilidad del neurotransmisor en la hendidura sináptica y aumenta su acción sobre

los receptores postsinápticos. Aunque este efecto ocurre de manera inmediata a nivel bioquímico, la respuesta clínica antidepresiva suele requerir varias semanas de tratamiento continuo, lo que refleja la necesidad de adaptaciones neuroplásticas sostenidas.

En términos de eficacia, la evidencia disponible muestra que los ISRS logran una respuesta clínica en aproximadamente 40–60% de los pacientes con depresión cuando se utilizan como primera línea (59). Sin embargo, los estudios también documentan altas tasas de respuesta placebo (hasta un 40%), lo que sugiere que una fracción considerable del beneficio observado podría no ser atribuible exclusivamente al fármaco. Además, existe un porcentaje significativo de pacientes que experimentan una mejoría parcial o que no responden de manera adecuada al tratamiento.

En contraste, los estudios recientes sobre terapia asistida con psilocibina han mostrado resultados prometedores. En un ensayo realizado en la Universidad Johns Hopkins, los participantes mantuvieron tasas estables de respuesta y remisión durante un periodo de seguimiento prolongado, alcanzando 75% de respuesta y 58% de remisión a los 12 meses. De manera similar, un estudio publicado en *JAMA Psychiatry* encontró que una única dosis de psilocibina, administrada en un contexto terapéutico con acompañamiento psicoterapéutico, produjo reducciones significativas en la sintomatología depresiva (59).

En síntesis, mientras que los ISRS representan una herramienta consolidada, segura y eficaz en un subgrupo importante de pacientes, la psilocibina parece ofrecer efectos antidepresivos más rápidos, de mayor magnitud y potencialmente más duraderos, además de impactar dimensiones existenciales y de conexión interpersonal que los tratamientos convencionales rara vez alcanzan. No obstante, el uso de psilocibina aún se encuentra en fase experimental, por lo que resulta fundamental seguir acumulando evidencia mediante ensayos clínicos controlados y comparativos que permitan determinar su verdadero lugar dentro del arsenal terapéutico para los trastornos del estado de ánimo.

Como quinto punto, entre los resultados preliminares sobre las propiedades farmacológicas de la psilocibina según la evidencia científica reciente, se encuentra que la psilocibina, alcaloide triptamínico presente en diversas especies de hongos psicodélicos, ha emergido en los últimos años como un agente con potencial terapéutico

significativo en el tratamiento de la depresión mayor (MDD), la depresión resistente al tratamiento (TRD) y otros cuadros afectivos. Los hallazgos clínicos y preclínicos permiten delinear un perfil farmacológico preliminar que integra mecanismos centrales y periféricos, así como correlatos clínicos de eficacia y seguridad.

1. Acción central serotoninérgica

La psilocibina es un profármaco que, tras su ingestión oral, se desfosforila rápidamente en el tracto gastrointestinal y en el hígado para convertirse en psilocina, su forma activa. La psilocina actúa principalmente como agonista parcial del receptor serotoninérgico 5-HT_{2A}, localizado en la corteza prefrontal y en áreas límbicas. Este mecanismo explica su capacidad para inducir estados alterados de conciencia, modificaciones perceptuales y experiencias de disolución del ego.

Estudios de neuroimagen funcional (fMRI) han demostrado que la activación de 5-HT_{2A} conlleva a una disminución de la conectividad funcional dentro de la red por defecto (DMN), red implicada en procesos de autorreferencia y rumiación excesiva, factores centrales en la fisiopatología de la depresión.

Simultáneamente, se observa un incremento en la conectividad entre regiones cerebrales habitualmente poco comunicadas, lo que se ha interpretado como un estado de “hiperconectividad global” asociado a mayor flexibilidad cognitiva y emocional.

2. Plasticidad neuronal y reorganización de circuitos

Además de su acción inmediata, la psilocibina parece inducir procesos de neuroplasticidad estructural y funcional. Modelos preclínicos y estudios clínicos sugieren que la psilocina favorece la formación de nuevas espinas dendríticas y potencia la sinaptogénesis en la corteza prefrontal. Estos procesos se correlacionan con la reducción rápida de síntomas depresivos y con la durabilidad de la mejoría clínica, que puede sostenerse desde semanas hasta un año posterior a una o dos sesiones supervisadas.

Este perfil contrasta con los fármacos antidepresivos convencionales, los cuales requieren administración crónica y suelen presentar latencia terapéutica de varias semanas.

3. Interacción con tratamientos convencionales

Estudios controlados en voluntarios han demostrado que el uso concomitante de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), como escitalopram, puede atenuar la intensidad de la experiencia psicodélica inducida por psilocibina, particularmente en dimensiones subjetivas como la disolución del ego o la alteración de la percepción temporal. No obstante, la psilocibina conserva efectos significativos en dominios sensoriales y cognitivos, lo cual plantea la necesidad de ajustar protocolos clínicos en pacientes que ya se encuentran bajo tratamiento con antidepresivos.

4. Efectos periféricos y el eje intestino-cerebro

Más allá de su acción central, la psilocibina presenta afinidad por receptores 5-HT localizados en el tracto gastrointestinal, donde se concentra la mayor densidad de receptores serotoninérgicos del organismo. La literatura reciente sugiere que esta interacción podría modular el eje intestino-cerebro, influyendo en la neuroplasticidad cortical a través de la estimulación directa del nervio vago o mediante mecanismos indirectos relacionados con el microbiota intestinal y la respuesta inmunológica. Este hallazgo abre la posibilidad de que los efectos terapéuticos de la psilocibina no se limiten al sistema nervioso central, sino que involucren procesos periféricos de regulación neuroinmunológica.

5. Perfil de seguridad y tolerabilidad

Los ensayos clínicos revisados coinciden en que la psilocibina presenta un perfil de seguridad favorable en contextos controlados y con acompañamiento psicoterapéutico. Los efectos adversos más comúnmente reportados incluyen cefalea, náuseas, ansiedad transitoria y elevación leve de la presión arterial, todos de carácter autolimitado. No se han documentado eventos adversos graves ni conductas de abuso relacionadas con la sustancia en estos estudios. Sin embargo, los autores coinciden en la necesidad de investigaciones con seguimiento prolongado para descartar riesgos a largo plazo y garantizar la seguridad en poblaciones vulnerables.

6. Durabilidad de los efectos clínicos

A diferencia de la mayoría de psicofármacos disponibles, la psilocibina ha mostrado eficacia sostenida tras una o pocas administraciones. En pacientes con TRD, se han documentado tasas de respuesta clínica superiores al 60% y tasas de remisión que oscilan entre 40% y 58% a los 3–12 meses de seguimiento. Estos hallazgos refuerzan la hipótesis de que la psilocibina actúa como un “catalizador de procesos psicoterapéuticos”, facilitando cambios cognitivos y emocionales duraderos a partir de experiencias agudas de alto impacto subjetivo.

7.Efectos subjetivos y correlatos terapéuticos

La literatura destaca que los efectos agudos de la psilocibina, tradicionalmente descritos como “experiencia mística”, representan solo una parte del espectro fenomenológico. Otros fenómenos subjetivos, como el insight, la disolución del ego y la alteración de la percepción temporal, han demostrado valor predictivo en relación con la mejoría clínica. Sin embargo, aún persiste la limitación metodológica de instrumentos psicométricos insuficientemente estandarizados para medir estos constructos de manera sistemática.

Dentro del marco de la psicología junguiana, el concepto de arquetipo ocupa un lugar central como estructura universal del inconsciente colectivo. Como señala Medina, el arquetipo en sí mismo resulta incognoscible: no puede reducirse únicamente a forma o a significado, sino que opera como un “pensamiento preexistente” que se manifiesta a través de imágenes, símbolos y experiencias que emergen en la psique (48).

En el contexto de la terapia asistida con psilocibina, esta concepción adquiere especial relevancia, ya que las experiencias místicas y visionarias que suelen reportar las personas participantes se encuentran cargadas de contenidos simbólicos y arquetípicos. Estas vivencias se ven moduladas de manera significativa por el denominado set and setting, el cual integra tanto factores internos del individuo, como expectativas, estado emocional, motivaciones y predisposición psicológica, como factores externos relacionados con el entorno físico, el acompañamiento terapéutico y las condiciones culturales y sociales.

La literatura señala que estas variables no farmacológicas pueden potenciar la emergencia de estados de conciencia caracterizados por sentimientos de unidad,

trascendencia y resignificación personal, los cuales se han asociado con mejores resultados terapéuticos (47).

Asimismo, se ha documentado que elementos específicos del entorno, como la música empleada durante las sesiones, influyen de forma concreta en la intensidad y profundidad de la experiencia mística. Strickland et al. observaron que la música basada en sobretonos, como gongs, cuencos tibetanos y canto armónico, tendió a inducir experiencias místicas más profundas y fue preferida por las personas participantes en comparación con la música clásica occidental utilizada tradicionalmente en protocolos psicodélicos (46).

Estos hallazgos refuerzan la comprensión de que la experiencia psicodélica no se limita a un cambio neuroquímico, sino que abre un espacio terapéutico donde los arquetipos emergen como mediadores simbólicos del proceso, facilitando nuevas formas de comprensión y reorganización del mundo interno del individuo.

En conjunto, los resultados preliminares sugieren que la psilocibina se caracteriza por un perfil farmacológico singular, que combina acción serotoninérgica central (5-HT_{2A}), neuroplasticidad cortical, reorganización de circuitos funcionales y posibles modulaciones periféricas a través del eje intestino-cerebro. Estos mecanismos se traducen en efectos clínicos rápidos, robustos y duraderos en depresión mayor y resistente, con un perfil de seguridad aceptable en condiciones controladas. La evidencia actual respalda su integración futura en protocolos clínicos, siempre que se establezcan estándares de dosificación, seguimiento y acompañamiento psicoterapéutico.

No obstante, la investigación se encuentra en una fase temprana. Son necesarios ensayos clínicos de mayor escala, mayor diversidad poblacional y evaluaciones longitudinales que permitan consolidar su posición como intervención farmacológica innovadora en psiquiatría.

Por consiguiente, el estudio entre la Psilocibina y ISRS, se encuentra que en el caso de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), el inicio de los efectos clínicamente significativos es lento y variable. Si bien el mecanismo farmacológico, la inhibición de la recaptación de serotonina en la hendidura sináptica

ocurre de manera inmediata tras la administración, la traducción de este efecto en una mejoría clínica perceptible suele requerir varias semanas de tratamiento continuado. (56)

Los pacientes comienzan a experimentar una disminución de la sintomatología depresiva después de dos a cuatro semanas, aunque en algunos casos se necesitan entre seis y ocho semanas para observar una respuesta adecuada., ese retraso terapéutico representa un desafío tanto para los pacientes como para los clínicos: durante ese periodo de latencia, los individuos pueden continuar experimentando síntomas intensos de depresión, ansiedad o desesperanza, lo que aumenta el riesgo de abandono del tratamiento, recaídas o, en casos graves, conductas suicidas.

Además, el hecho de que un subgrupo considerable de pacientes no responda a los ISRS pese a cumplir con la adherencia farmacológica incrementa la percepción de ineficacia y limita la confianza en el tratamiento (56). En contraste, la terapia asistida con psilocibina ha mostrado uno de sus principales diferenciales precisamente en la rapidez de acción.

Diversas investigaciones clínicas han corroborado que la psilocibina, bajo un entorno terapéutico controlado, induce mejoras significativas en el ánimo y la perspectiva vital en un lapso de 24 a 48 horas tras una sola sesión. Esta respuesta rápida observable en ocasiones de forma inmediata constituye una ventaja estratégica en cuadros de depresión resistente o con riesgo suicida, donde la demora de los tratamientos convencionales eleva el peligro clínico.

Aunque los ISRS predominan por su accesibilidad y trayectoria, la psilocibina emerge como una alternativa capaz de acelerar drásticamente la estabilidad del paciente. No obstante, la consolidación de este nuevo paradigma depende de futuros estudios longitudinales que confirmen la durabilidad de estos efectos en poblaciones más extensas.

La comparación entre los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y la psilocibina asistida con psicoterapia evidencia diferencias relevantes en el inicio del efecto, la latencia de respuesta y sus implicaciones clínicas. En el caso de los ISRS, aunque el bloqueo de la recaptación de serotonina ocurre de forma inmediata a nivel bioquímico, la mejoría clínica no es rápida y suele manifestarse de manera gradual, con

una latencia promedio de dos a cuatro semanas que puede extenderse hasta seis u ocho semanas para alcanzar una respuesta completa.

En cuanto al periodo de espera, puede resultar especialmente complejo en personas con depresión grave o ideación suicida, dado que los síntomas persisten sin un alivio significativo inicial, lo que puede afectar negativamente la adherencia y la alianza terapéutica. En contraste, la psilocibina asistida con psicoterapia actúa mediante la activación directa del receptor 5-HT_{2A}, generando efectos neuropsicológicos inmediatos durante y después de la sesión, con cambios subjetivos que han sido reportados en un plazo de 24 a 48 horas o incluso de forma inmediata tras la experiencia psicodélica.

Dicha respuesta temprana puede representar una ventaja clínica en cuadros graves, resistentes o con riesgo suicida, ya que la percepción de mejoría casi inmediata tiende a fortalecer la confianza del paciente en el tratamiento y favorecer la adherencia terapéutica.

Finalizando, nivel mundial, el TDM representa un desafío crítico de salud pública debido a su impacto en la productividad y el bienestar general. Pese a contar con tratamientos estandarizados como los ISRS y diversas terapias psicológicas, muchos pacientes no alcanzan una remisión completa. Esta brecha terapéutica, sumada a la recurrencia de los episodios y la intolerancia a ciertos fármacos, subraya la necesidad de optimizar las estrategias de intervención actuales.

Como punto seis, Consideraciones clínicas derivadas de la investigación actual sobre psilocibina. El creciente cuerpo de evidencia en torno a la psilocibina plantea importantes implicaciones para la práctica clínica, tanto en términos de eficacia terapéutica como de seguridad, aplicabilidad y regulación. Aunque los hallazgos son alentadores, el uso de este compuesto en entornos clínicos requiere un abordaje prudente, fundamentado en protocolos estandarizados y en una adecuada selección de pacientes.

1. Selección de candidatos

La literatura enfatiza que no todos los pacientes son candidatos idóneos para intervenciones asistidas con psilocibina. Los criterios de exclusión más frecuentemente señalados incluyen:

- Antecedentes personales o familiares de psicosis o trastornos bipolares tipo I, debido al riesgo teórico de inducción de episodios psicóticos o maníacos.

- Consumo activo de sustancias psicoactivas que pueda interferir con los efectos de la psilocibina o aumentar la vulnerabilidad psicológica.

- Enfermedades cardiovasculares no controladas, ya que la psilocibina puede producir elevaciones transitorias de la presión arterial y la frecuencia cardíaca.

Estos filtros clínicos buscan minimizar los riesgos y asegurar que la intervención se dirija a poblaciones en las que la relación riesgo-beneficio sea favorable.

2.Acompañamiento psicoterapéutico

Un aspecto crucial señalado en todos los ensayos clínicos es que la psilocibina no se administra como fármaco aislado, sino en el marco de un protocolo de psicoterapia asistida. El acompañamiento antes, durante y después de la sesión cumple varias funciones:

- Preparación psicoeducativa: para disminuir ansiedad anticipatoria y establecer expectativas realistas.

- Contención durante la experiencia: para guiar al paciente en momentos de angustia o desorganización perceptual.

- Integración posterior: para traducir las experiencias subjetivas en aprendizajes aplicables a la vida cotidiana y a la reducción de síntomas.

La evidencia sugiere que la calidad de la experiencia y la eficacia clínica dependen en gran medida de este contexto terapéutico, reforzando el principio de “set and setting” como elemento indispensable.

3.Interacciones farmacológicas

Las investigaciones han mostrado que la administración concomitante de psilocibina con ISRS (ej. escitalopram) puede reducir la intensidad de los efectos

psicodélicos, aunque no anula completamente la respuesta clínica. Esta interacción plantea varios escenarios clínicos:

- En pacientes que ya reciben ISRS, puede ser necesario suspender gradualmente el tratamiento previo a la sesión con psilocibina, lo cual conlleva riesgos de discontinuación y debe realizarse bajo estricta supervisión.

- Alternativamente, se podría diseñar protocolos combinados que contemplen dosis ajustadas o integración con farmacoterapia convencional, aunque estos enfoques aún requieren validación en ensayos clínicos.

4.Seguridad y manejo de efectos adversos

Los eventos adversos más frecuentes incluyen náusea, cefalea, ansiedad transitoria e hipertensión leve. Aunque son autolimitados, la práctica clínica exige contar con:

- Monitoreo cardiovascular básico durante la sesión.

- Acceso a benzodiazepinas como recurso en casos de ansiedad intensa o reacciones de pánico.

- Un entorno físico seguro que prevenga lesiones accidentales durante estados de alteración perceptual.

En este sentido, la psilocibina presenta un perfil de seguridad aceptable en contextos clínicos controlados, pero no puede considerarse un tratamiento exento de riesgos.

5.Durabilidad de los efectos y esquema de administración

A diferencia de los antidepresivos convencionales, la psilocibina ha demostrado efectos clínicos sostenidos tras una o pocas sesiones, lo que sugiere un modelo de tratamiento intermitente en lugar de continuo. Este aspecto implica ventajas prácticas (menor carga farmacológica y mejor adherencia), pero también desafíos:

- Definir el intervalo óptimo de repetición de dosis para sostener la remisión.

- Determinar qué pacientes requieren refuerzos periódicos y cuáles mantienen beneficios a largo plazo sin nuevas administraciones.

6.Implicaciones éticas y regulatorias

La implementación clínica de la psilocibina plantea dilemas éticos relacionados con su estatus legal, su historial como sustancia de uso recreativo y el riesgo de banalización fuera del ámbito médico. Por ello, la investigación subraya la necesidad de:

- Protocolos regulados en centros especializados.
- Formación específica de los profesionales de la salud en psicoterapia asistida por psicodélicos.
- Estrategias de acceso equitativo, evitando que este tipo de terapias se limiten exclusivamente a contextos privados o elitistas.

7.Consideraciones sobre efectos subjetivos

La evidencia muestra que la eficacia clínica se correlaciona no solo con cambios neurobiológicos, sino también con fenómenos subjetivos como la disolución del ego, la experiencia de unidad y la reestructuración de patrones cognitivos. En consecuencia, los clínicos deben:

- Validar y explorar estas experiencias con el paciente, en lugar de minimizarlas.
- Desarrollar herramientas psicométricas más precisas para medir la calidad y profundidad de la experiencia psicodélica.

Es fundamental comprender que el uso clínico de la psilocibina no debe limitarse a la administración de un fármaco, sino a su implementación dentro de un modelo psicoterapéutico integral y estructurado. Si bien su capacidad para generar una respuesta antidepressiva rápida es una oportunidad histórica para tratar la depresión mayor y resistente, su viabilidad depende estrictamente de protocolos rigurosos. Esto incluye una selección exhaustiva de pacientes, acompañamiento profesional especializado, monitoreo clínico constante y un marco regulatorio robusto que garantice la seguridad del paciente.

En cuanto al punto siete, la importancia del protocolo clínico que se le debe suministrar al paciente. La investigación contemporánea sobre la psilocibina ha destacado

la importancia de protocolos terapéuticos estructurados para maximizar la eficacia clínica y garantizar la seguridad de los pacientes.

Aunque existen diversas modalidades de implementación, desde retiros psicodélicos no clínicos hasta ensayos clínicos controlados, los elementos comunes que configuran un protocolo terapéutico efectivo incluyen selección de pacientes, preparación, administración, acompañamiento y seguimiento.

1. Selección y evaluación del paciente

La primera etapa de cualquier protocolo implica identificar candidatos adecuados, mediante evaluación psiquiátrica y médica. Se excluyen generalmente pacientes con antecedentes de psicosis, trastornos bipolares tipo I, o condiciones médicas que puedan aumentar el riesgo de eventos adversos. Esta fase asegura que la psilocibina se administre a individuos en los que la relación riesgo-beneficio es favorable y permite personalizar la experiencia terapéutica según las características psicológicas del paciente (57).

2. Preparación psicológica

Previo a la administración de psilocibina, se realiza una fase de preparación psicoterapéutica, que incluye:

- Explicación del proceso psicodélico y sus posibles efectos.
- Establecimiento de objetivos terapéuticos individuales.
- Desarrollo de estrategias de afrontamiento para la ansiedad o experiencias difíciles durante la sesión.

Esta etapa tiene como finalidad maximizar la seguridad emocional y la receptividad del paciente, creando un contexto de confianza y apertura para la experiencia psicodélica (57).

3. Administración controlada

La psilocibina se administra usualmente en entornos clínicos o espacios seguros, bajo supervisión de profesionales capacitados. La dosis, frecuencia y modalidad dependen del diseño del estudio o protocolo:

- En ensayos clínicos, se utilizan dosis estándar de 10–25 mg, con monitoreo constante de signos vitales y apoyo terapéutico durante la sesión.

- La sesión se desarrolla en un ambiente estructurado, con música, iluminación y mobiliario diseñados para favorecer la introspección y la comodidad del paciente (57).

El objetivo de esta etapa es facilitar la experiencia psicodélica mientras se minimizan riesgos físicos o psicológicos.

4.Acompañamiento durante la sesión

Durante la administración, el paciente recibe soporte continuo, generalmente de uno o dos facilitadores entrenados:

- Se ofrece contención emocional ante experiencias intensas o ansiógenas.

- Se guía al paciente para explorar contenidos internos relevantes, promoviendo insights terapéuticos.

- Se observa y registra la evolución de signos vitales y posibles efectos adversos transitorios.

Este acompañamiento refuerza la seguridad y potencia la eficacia terapéutica al integrar la experiencia subjetiva en el proceso de sanación (57).

5.Integración post-sesión

Tras la experiencia, se realizan sesiones de integración, cuyo objetivo es traducir los efectos subjetivos de la psilocibina en cambios conductuales, emocionales y cognitivos sostenibles. Durante estas sesiones:

- Se analizan insights, emociones emergentes y recuerdos relacionados con traumas o patrones disfuncionales.

- Se planifican estrategias para aplicar los aprendizajes a la vida diaria y mantener los beneficios terapéuticos.

- Se evalúa la necesidad de sesiones adicionales o ajustes en el seguimiento psicoterapéutico.

La integración constituye un componente esencial del protocolo, ya que la psilocibina por sí sola no garantiza cambios duraderos sin la reflexión guiada y contextualización psicológica (57).

6.Seguimiento y seguridad a largo plazo

Finalmente, los protocolos incluyen monitoreo post-tratamiento que puede extenderse semanas o meses:

- Evaluación de síntomas depresivos, ansiedad y calidad de vida.
- Control de efectos adversos físicos o psicológicos residuales.
- Ajuste de intervenciones complementarias según la respuesta individual.

Este seguimiento asegura que los beneficios de la psilocibina se mantengan y permite identificar riesgos tardíos o necesidades adicionales de soporte terapéutico (57).

El modelo de intervención con psilocibina se basa en una integración estratégica entre la farmacoterapia y el soporte psicoterapéutico, abarcando desde el tamizaje inicial hasta la fase de integración posterior. Los estudios científicos previos subrayan que la eficacia clínica no reside únicamente en la modulación neurobiológica del compuesto, sino en el rigor del acompañamiento profesional. Este enfoque interdisciplinario consolida a la terapia psicodélica como un paradigma disruptivo en la psiquiatría moderna.

En conclusión, esta activación está asociada a cambios en conectividad cerebral y reorganización de redes neuronales, lo que favorece la flexibilidad cognitiva y emocional, y se relaciona con mejoras sostenidas en síntomas depresivos y variables asociadas, como ansiedad, anhedonia e ideación suicida. La evidencia clínica revisada indica que estas mejoras pueden ser más rápidas y duraderas que las observadas con tratamientos

tradicionales, incluso en subgrupos de depresión resistente, destacando un perfil farmacológico singular que integra efectos neurobiológicos y psicoterapéuticos estructurados.

Los hallazgos también muestran que la efectividad de la psilocibina se potencia cuando se administra dentro de un marco de psicoterapia asistida, enfatizando la relevancia del contexto terapéutico, la preparación y el seguimiento en la maximización de beneficios y la minimización de riesgos. La seguridad reportada en estudios controlados es favorable, con predominio de efectos adversos transitorios y ausencia de eventos graves, aunque se identifican limitaciones metodológicas relacionadas con la heterogeneidad de protocolos, instrumentos psicométricos y restricciones regulatorias que condicionan la aplicabilidad clínica.

Según los resultados obtenidos, se recomienda profundizar en ensayos clínicos comparativos frente a antidepresivos convencionales, estandarizando dosis, frecuencia, protocolos de acompañamiento y seguimiento, para determinar con claridad no inferioridad o superioridad terapéutica.

Asimismo, se sugiere explorar mecanismos complementarios, como efectos periféricos y la interacción con el eje intestino-cerebro, así como evaluar interacciones farmacológicas con otros serotonérgicos. Finalmente, promover estudios multicéntricos y longitudinales permitirá caracterizar la sostenibilidad de la respuesta, optimizar criterios de inclusión y asegurar que los hallazgos puedan traducirse de manera segura y efectiva a contextos clínicos diversos, incluidos los aplicables a la realidad de Costa Rica.

Cabe destacar que el país ha tomado la tarea de velar por los pacientes en temas de salud mental, sin embargo, la nación ha superado de manera global como significativa los promedios de personas con depresión, datos señalados en capítulos previos, donde refleja la necesidad de revisar la preparación estructural y la resiliencia del país para enfrentar emergencias de este tipo.

Estas cifras no solo evidencian un aumento en la prevalencia de los trastornos mentales, sino que también implican un incremento en la carga global de enfermedad, afectando la productividad, la calidad de vida y el bienestar social.

Resultando así, imperativo considerar políticas públicas que fortalezcan los servicios de salud mental, amplíen la cobertura de atención, integren estrategias comunitarias de prevención y promuevan intervenciones psicosociales innovadoras que permitan mitigar los efectos a largo plazo de la pandemia sobre la población costarricense (3).

En síntesis, los resultados respaldan el potencial terapéutico de la psilocibina como alternativa innovadora en depresión mayor, especialmente cuando se combina con intervenciones psicoterapéuticas estructuradas, aunque se requiere consolidar evidencia a largo plazo y estandarizar metodologías para su implementación clínica segura y efectiva.

**CAPÍTULO V - CONCLUSIONES Y
RECOMENDACIONES**

5.1 Conclusiones y recomendaciones según objetivo

5.1.1 Objetivo 1

Analizar los avances farmacológicos de la psilocibina en el trastorno depresivo mayor, considerando su mecanismo de acción, eficacia terapéutica y comparación con tratamientos convencionales según la evidencia científica.

5.1.1.1 Conclusiones

La psilocibina se comporta como profármaco que se biotransforma a psilocina, con acción serotoninérgica predominante a través de receptores 5-HT_{2A}, lo cual se relaciona con cambios en regulación emocional y procesamiento cognitivo descritos por la literatura reciente (37, 52, 54).

En comparación con el patrón de respuesta de antidepresivos convencionales, la evidencia clínica sugiere que la terapia asistida con psilocibina puede producir reducciones más rápidas de síntomas y mantener respuesta en subgrupos de pacientes, incluyendo depresión resistente, con resultados relevantes en seguimiento (38, 41, 55).

Los hallazgos sostienen un perfil farmacológico singular al integrar efecto neurobiológico con componentes psicoterapéuticos estructurados, lo que podría explicar parte de su eficacia clínica bajo condiciones controladas (37, 40, 43).

5.1.1.2 Recomendaciones

Desarrollar ensayos clínicos comparativos directos frente a antidepresivos convencionales, con desenlaces clínicos y funcionales estandarizados, para establecer no inferioridad o superioridad y delimitar perfiles de indicación (38, 40, 43).

Profundizar en la relación dosis–respuesta, frecuencia de administración y duración de remisión, incluyendo seguimientos prolongados que permitan caracterizar recaídas y necesidad de refuerzos terapéuticos (41, 55).

Incorporar modelos terapéuticos integrados (psicoterapia asistida), considerando la preparación, acompañamiento y seguimiento, con el fin de optimizar resultados y reducir riesgos (37, 40).

5.1.2 Objetivo 2

Identificar mecanismos de acción de la psilocibina y su influencia en la regulación de neurotransmisores en pacientes con depresión mayor.

5.1.2.1 Conclusiones

La activación serotoninérgica, particularmente 5-HT_{2A}, se asocia con cambios en conectividad cerebral y reorganización de redes, lo que podría favorecer flexibilidad cognitiva y emocional en el contexto depresivo (37).

La evidencia sugiere que la intervención puede vincularse con marcadores de plasticidad neuronal y reconfiguración funcional, consistentes con la persistencia de mejoría clínica observada en varios estudios (37, 55).

Se describe la posibilidad de mecanismos complementarios, incluyendo efectos periféricos y el eje intestino-cerebro, que podrían modular la respuesta terapéutica y ameritan mayor clarificación experimental (61, 62).

La modulación de otros sistemas de neurotransmisión, como el glutamatérgico, podría desempeñar un papel relevante en los efectos terapéuticos observados, contribuyendo a la plasticidad sináptica y a la reorganización funcional del cerebro en pacientes con depresión mayor, lo cual respalda la necesidad de investigaciones más específicas en este ámbito.

5.1.2.2 Recomendaciones

Continuar la investigación que relacione cambios específicos en conectividad y plasticidad con desenlaces clínicos, utilizando diseños longitudinales con neuroimagen y medidas clínicas integradas (37, 55).

Explorar con mayor rigor los mecanismos periféricos y del eje intestino-cerebro, con metodologías que permitan diferenciar efectos directos e indirectos (62).

Evaluar interacciones farmacológicas con ISRS y otros serotoninérgicos, considerando evidencia de atenuación subjetiva parcial con escitalopram, para ajustar protocolos y criterios de inclusión/exclusión (54).

5.1.3 Objetivo 3

Describir los beneficios y limitaciones del uso de la psilocibina en el tratamiento de la depresión mayor con base en estudios clínicos y recientes.

5.1.3.1 Conclusiones

Entre los beneficios clínicos se documentan reducciones rápidas de sintomatología depresiva y mejoras asociadas en ansiedad, anhedonia y variables relacionadas con ideación suicida, con persistencia de efectos en seguimientos que alcanzan hasta 12 meses en cohortes seleccionadas (37, 55).

En contextos controlados y con acompañamiento psicoterapéutico, la seguridad reportada es favorable, con predominio de efectos adversos transitorios y ausencia de eventos graves en estudios clave revisados (38, 55).

Las principales limitaciones se relacionan con heterogeneidad metodológica, variabilidad de instrumentos psicométricos para experiencias subjetivas, necesidad de estandarización de protocolos y restricciones regulatorias que condicionan acceso y aplicabilidad clínica (40, 52, 43).

5.1.3.2 Recomendaciones

Implementar protocolos estandarizados que incluyan selección clínica, preparación, acompañamiento y seguimiento, minimizando riesgos y maximizando beneficios en entornos supervisados (37, 40).

Fortalecer herramientas psicométricas para evaluar experiencias subjetivas agudas y su relación con respuesta clínica, mejorando validez y comparabilidad entre estudios (52).

Promover estudios longitudinales y multicéntricos que evalúen seguridad y eficacia a largo plazo en poblaciones diversas, con énfasis en criterios clínicos y regulatorios aplicables a Costa Rica (43, 55).

5.1.4 Objetivo 4

Determinar la efectividad de la psilocibina en la reducción de los síntomas depresivos en comparación con tratamientos convencionales en distintos contextos clínicos.

5.1.4.1 Conclusiones

La evidencia clínica disponible indica efectividad relevante de la terapia asistida con psilocibina en depresión mayor y resistente, con mejoras clínicamente significativas y sostenidas en periodos de semanas a meses, respaldadas por ensayos y metaanálisis (38, 40, 41, 43, 55).

La efectividad se potencia al administrarse en un marco psicoterapéutico asistido, lo que sugiere que variables contextuales del tratamiento influyen de forma sustantiva en resultados clínicos (37, 40).

Comparada con tratamientos convencionales de administración continua, la psilocibina muestra un modelo de intervención menos frecuente, con respuesta rápida incluso en pacientes resistentes, lo cual plantea implicaciones para adherencia y carga terapéutica bajo condiciones controladas (38, 41, 55).

5.1.4.2 Recomendaciones

Diseñar estudios controlados que comparen directamente con antidepresivos tradicionales en diferentes contextos clínicos, con métricas uniformes de eficacia, funcionalidad y seguridad (38, 40, 43).

Integrar protocolos terapéuticos completos que definan dosis, entorno clínico, acompañamiento y seguimiento, a fin de optimizar eficacia y replicabilidad (37, 40).

Impulsar investigación multicéntrica con seguimiento prolongado para confirmar sostenibilidad del efecto y establecer criterios de implementación clínica y regulatoria (43, 55).

5.2 Conclusiones

1. La revisión de la literatura científica evidencia que la psilocibina posee un mecanismo de acción principalmente serotoninérgico, con afinidad por los receptores 5-

HT2A, lo que genera cambios en la conectividad cerebral asociados a la regulación emocional en pacientes con trastorno depresivo mayor.

2. Los estudios analizados demuestran una reducción significativa de los síntomas depresivos en pacientes con depresión resistente al tratamiento, bajo condiciones clínicas controladas y con acompañamiento psicoterapéutico.

3. La evidencia disponible indica que la psilocibina presenta un perfil de seguridad aceptable en entornos clínicos regulados, aunque persisten limitaciones metodológicas que impiden su generalización clínica.

5.3 Recomendaciones

1. Se recomienda promover investigaciones clínicas de mayor escala, con diseños metodológicos robustos y seguimiento a largo plazo, que permitan evaluar la eficacia, seguridad y durabilidad de los efectos terapéuticos de la psilocibina.

2. Se sugiere desarrollar protocolos clínicos estandarizados que integren el uso farmacológico de la psilocibina con intervenciones psicoterapéuticas estructuradas.

3. Es pertinente fortalecer los marcos regulatorios y éticos nacionales e internacionales para facilitar la investigación responsable y segura de la psilocibina como alternativa terapéutica.

5.4 Recomendaciones

1. Para el caso de Costa Rica, como señala en capítulos anteriores la Psilocibina es de uso restringido en el país, es decir, el marco legal actual limita de manera significativa la importación, uso y comercialización de dicha sustancia; su adopción como tratamiento médico requiere de reformas legales específicas y del cumplimiento riguroso de los procedimientos de registro sanitario, de manera similar al modelo implementado para el cannabis medicinal (66) (67).

2. Sin embargo, es importante resaltar que la psilocibina sintética presenta ventajas significativas frente a otros productos derivados de plantas, dado que permite la obtención de un compuesto puro, estandarizado y económicamente accesible, favoreciendo la posibilidad de su registro bajo su nombre químico y contribuyendo a la desestigmatización de su uso en contextos médicos. (66) (67).

Para la eventual comercialización de la psilocibina con fines terapéuticos, se

requieren dos condiciones fundamentales (66) (67):

a. Aprobación de una ley específica: esta debe establecer un marco regulatorio que excluya expresamente a la psilocibina de las restricciones generales, definir los requisitos administrativos para su uso médico o científico, y regular aspectos como registro sanitario, etiquetado, prescripción, control de calidad, publicidad y distribución. La experiencia de la ley N.º 10113 de 2022, que eximió al cannabis medicinal de ciertas restricciones, demuestra la viabilidad de este tipo de reformas legislativas.

b. Registro sanitario ante el Ministerio de Salud: una vez aprobada la legislación correspondiente, el producto debe cumplir con los estándares farmacéuticos internacionales, incluyendo certificados de calidad y seguridad, contrato de fabricación con laboratorio autorizado, fórmula cualitativa y cuantitativa del principio activo, monografía técnica, métodos de análisis validados, estudios de estabilidad y, en su caso, estudios de bioequivalencia.

3. En conclusión, las investigaciones señaladas con anterioridad demuestran de forma significativa los beneficios que la misma aporta a la salud del paciente, por lo cual se alienta a las entidades de salud del país optar por este tipo de producto, sumado a que se ha elevado considerablemente en Costa Rica los casos de depresión, lo cual se ha convertido en un tema grave.

CAPITULO VI – REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. marzo de 2023. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/depression>
2. Coryell, William, y Mark Zimmerman. “Trastornos depresivos”. *Manual MSD* (versión profesional). Consultado en abril de 2025. <https://www.msmanuals.com/es/professional/trastornos-siqui%C3%A1tricos/trastornos-del-estado-de-%C3%A1nimo/trastornos-depresivos>
3. Instituto de Investigaciones Psicológicas, Universidad de Costa Rica. “La otra epidemia: Costa Rica supera crecimiento mundial de casos por depresión y ansiedad”. UCR, 2021. Consultado el 27 de octubre de 2021. <https://www.iip.ucr.ac.cr/es/noticias/la-otra-epidemia-costa-rica-supera-crecimiento-mundial-de-casos-por-depresion-y-ansiedad>
4. Seksaoui, M., J. Bockaert, P. Marin y C. Bécamel. “Antidepressant-like Effects of Psychedelics in a Chronic Despair Mouse Model: Is the 5-HT_{2A} Receptor the Unique Player?”. *Neuropsychopharmacology*, 2024. Consultado en 2024. <https://doi.org/10.1038/s41386-024-01794-6>
5. Ministerio de Salud de Costa Rica. *Boletín Epidemiológico n.º 4*. San José: Ministerio de Salud, 2022. Consultado en 2022. <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/biblioteca/material-educativo/material-publicado/boletines/boletines-vigilancia-vs-enfermedades-de-transmision-vectorial/boletines-epidemiologicos-2022/5851-boletin-epidemiologico-n-4/file>
6. Baños, N., y S. Adbijadid. “Trastorno depresivo mayor”. *NCBI Bookshelf*. Consultado el 10 de abril de 2023. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559078/>
7. Gattusso, J. J., D. Perkins, S. Ruffell, A. J. Lawrence, D. Hoyer, L. H. Jacobson, et al. “The Effects of Psychedelic Drugs on Default Mode Network Activity and Connectivity”.

International Journal of Neuropsychopharmacology, 2022. Consultado el 22 de octubre de 2022.

<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10032309/>

8. Anderson, Pauline. “La psilocibina y sus aplicaciones terapéuticas como nuevo paradigma en psiquiatría”. *Medscape en español*, 2016. Consultado el 16 de diciembre de 2016. <https://espanol.medscape.com/verarticulo/5901037>

9. Timmermann, Christopher S. “Neurociencias y aplicaciones psicoterapéuticas en el renacimiento de la investigación con psicodélicos”. *Revista Chilena de Neuro-Psiquiatría* (2014). Consultado en junio de 2014. https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-92272014000200005

10. Studerus, Erich, Michael Kometer, Felix Hasler y Franz X. Vollenweider. “Acute, Subacute and Long-term Subjective Effects of Psilocybin in Healthy Humans: A Pooled Analysis of Experimental Studies”. *Journal of Psychopharmacology* (noviembre de 2011). Consultado en noviembre de 2011. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20855349/>

11. Carter, Olivia L., David C. Burr, John D. Pettigrew, Guy M. Wallis, Felix Hasler y Franz X. Vollenweider. “Using Psilocybin to Investigate the Relationship between Attention, Working Memory, and the Serotonin 1A and 2A Receptors”. *Journal of Cognitive Neuroscience* (octubre de 2005). Consultado en octubre de 2005. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16269092/>

12. Cruzblanca Hernández, Humberto, P. Lupercio Coronel, J. Collas Aguilar y E. Castro Rodríguez. “Neurobiología de la depresión mayor y de su tratamiento farmacológico”. *Salud Mental* (febrero de 2016). Consultado en febrero de 2016. http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0185-33252016000100047

13. García Navia, J. T., y E. M. Rosete Gamboa. “Tratamiento farmacológico de la depresión mayor”. *Revista Cubana de Medicina General Integral* (mayo–junio de 2002).

Consultado en mayo–junio de 2002.
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252002000300009

14. Pérez Esparza, Rodrigo. “Tratamiento farmacológico de la depresión: actualidades y futuras direcciones”. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social* (septiembre–octubre de 2017). Consultado en septiembre–octubre de 2017.
http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0026-17422017000500007

15. Meza, R., y E. Teraiza. “Depresión como entidad médico-psiquiátrica”. *Duazary* (abril–junio de 2008). Consultado en abril–junio de 2008.
<https://www.redalyc.org/pdf/806/80611196007.pdf>

16. Tylš, Filip, Tomáš Páleníček y Jiří Horáček. “Psilocybin: Summary of Knowledge and New Perspectives”. *European Neuropsychopharmacology* (2014). Consultado en 2014.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0924977X13003519>

17. Carhart-Harris, Robin L., Mark Bolstridge, James Rucker, Camilla M. J. Day, David Erritzoe, Mendel Kaelen, et al. “Psilocybin with Psychological Support for Treatment-resistant Depression: An Open-label Feasibility Study”. *The Lancet Psychiatry* (julio de 2016). Consultado en julio de 2016.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2215036616300657>

18. Ramos, A. J., A. Noalles Dols y A. Rujas Arranz. “Serotonina: un neurotransmisor que impacta nuestras emociones”. 2019. Consultado en 2019.
https://www.researchgate.net/publication/378080565_Serotonina_un_neurotransmisor_que_impacta_nuestras_emociones

19. Preidt, Robert. “Psilocibina y depresión refractaria: un análisis prometedor”. 2016. Consultado en mayo de 2016.
<https://intramedfrontdev.conexa.ai/content/6682d1a1a5ab1ed84c5089fe>

20. Pérez-Padilla, E. A., V. M. Cervantes-Ramírez, N. A. Hijuelos-García, J. C. Pineda-Cortés y H. Salgado-Burgos. “Prevalencia, causas y tratamiento de la depresión mayor”. *Revista*

Mexicana de Neurociencia (mayo–agosto de 2017). Consultado en mayo–agosto de 2017.
https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2007-84472017000200073

21. Salvo, L., S. Saldívar, C. Parra, R. Rodríguez, M. Cifuentes, P. Acevedo, et al. “Características clínicas del trastorno depresivo mayor en tratamiento en el nivel secundario de atención”. *Revista Médica de Chile* (marzo de 2017). Consultado en marzo de 2017.
http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872017000300007

22. Rodríguez Alejo, D. I. *Integración de la terapia cognitivo conductual y la terapia centrada en soluciones en un caso de depresión mayor*. Tesis de maestría, Universidad Autónoma de Nuevo León, 2018. Consultado en 2018.
<http://eprints.uanl.mx/16380/>

23. Acosta Herrera, D. A. *Psilocibina como tratamiento para el trastorno de depresión mayor*. Trabajo de grado, Universidad de los Andes, 2020. Consultado en 2020.
<https://repositorio.uniandes.edu.co/entities/publication/17a3af3a-930a-41ce-809f-ca0287fd7c35>

24. Botto, A., J. Acuña y J. P. Jiménez. “La depresión como un diagnóstico complejo: implicancias para el desarrollo de recomendaciones clínicas”. *Revista Médica de Chile* (octubre de 2014). Consultado en octubre de 2014.
http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872014001000010

25. Korman, G. P., y M. Sarudiansky. “Modelos teóricos y clínicos para la conceptualización y tratamiento de la depresión”. *Subjetividad y Procesos Cognitivos* (2011). Consultado en junio de 2011.
https://www.researchgate.net/publication/262667945_Modelos_teoricos_y_clinicos_para_la_conceptualizacion_y_tratamiento_de_la_depresion

26. Silva, D. N., P. B. Vicente y P. M. Valdivia. “Factor neurotrófico derivado del cerebro como marcador de conducta suicida en pacientes con trastorno depresivo mayor”. *Revista Chilena de Neuro-Psiquiatría* (marzo de 2015). Consultado en marzo de 2015.

http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-92272015000100006

27. Mori, N., y J. Caballero. “Historia natural de la depresión”. *Anales de la Facultad de Medicina* (agosto de 2010). Consultado en agosto de 2010. <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/3987256.pdf>

28. Tamayo, J. M., J. Rovner y R. Muñoz. “La importancia de la detección y tratamiento de los síntomas somáticos en pacientes latinoamericanos con depresión mayor”. *Revista Brasileira de Psiquiatria* (junio de 2006). Consultado en junio de 2006. <https://www.scielo.br/j/rbp/a/yyMQ3MLbhLF8xMdTLwxWvdx/?format=pdf&lang=es>

29. Johnson, Matthew W., y Roland R. Griffiths. “Potential Therapeutic Effects of Psilocybin”. *Neurotherapeutics* (junio de 2017). Consultado en junio de 2017. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28585222/>

30. Russ, S. L., R. L. Carhart-Harris, G. Maruyama, A. Pillai, A. Chopra, S. Balasubramanian, et al. “Replication and Extension of a Model Predicting Response to Psilocybin”. *Psychopharmacology* (noviembre de 2019). Consultado en noviembre de 2019. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31203401/>

31. Nicholas, C. R., K. M. Henriquez, M. C. Gassman, K. M. Cooper, D. Muller, S. Hetzel, et al. “High Dose Psilocybin Is Associated with Positive Subjective Effects in Healthy Volunteers”. *Journal of Psychopharmacology* (julio de 2018). Consultado en julio de 2018. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29945469/>

32. Barrett, Frederick S., Matthew W. Johnson y Roland R. Griffiths. “Validation of the Revised Mystical Experience Questionnaire in Experimental Sessions with Psilocybin”. *Journal of Psychopharmacology* (noviembre de 2015). Consultado en noviembre de 2015. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26442957/>

33. Barrientos Alfaro, F. C., V. Herrera Rojas, M. Montero Quesada, J. J. Picado Morales y M. M. Sanabria Brenes. “Psilocybe cubensis: potencial neuropsicofarmacéutico de la psilocibina y psilocina”. *Tecnología en Marcha* (noviembre de 2024). Consultado en noviembre

de

2024.

https://revistas.tec.ac.cr/index.php/tec_marcha/article/view/7618/7338

34. Miranda Soberón, U. E., y E. S. Acosta. “Fuentes de información para la recolección de información cualitativa y cuantitativa”. Perú, 2008–2009. Consultado en 2008–2009. <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/06/885032/texto-no-2-fuentes-de-informacion.pdf>

35. Arguedas Arguedas, O. “La búsqueda bibliográfica”. *Acta Pediátrica Costarricense* (julio–septiembre de 2009). Consultado en julio–septiembre de 2009. https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-60022009000300006

36. Nicolopoulou, K. “Criterios de exclusión e inclusión: ejemplos y definiciones”. Scribbr, 2022–2023. Consultado en 2022–2023. <https://www.scribbr.com/methodology/inclusion-exclusion-criteria/>

37. Agin-Liebes, Gabrielle, y Alan K. Davis. “Psilocibina para el tratamiento de depresión: un nuevo enfoque prometedor de farmacoterapia”. Consultado en 2023. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10072288/>

38. Goodwin, Guy M., Scott T. Aaronson, Oscar Alvarez, Peter C. Arden, Annie Baker, James C. Bennett, Catherine Bird y Ekaterina Malievskaia. “Una sola dosis de psilocibina para el tratamiento de la depresión resistente en un episodio depresivo mayor”. *The New England Journal of Medicine*, noviembre de 2022. Consultado en noviembre de 2022. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2206443>

39. Viales Sossa, M., y F. Marrero Soto. “Factores sociales y emocionales disparan ansiedad, depresión e intentos de suicidio en Costa Rica”. *Acontecer UNED*, 25 de julio de 2025.

<https://acontecer.uned.ac.cr/factores-sociales-y-emocionales-disparan-ansiedad-depresion-e-intentos-de-suicidios-en-costa-rica/>

40. Haikazian, Sipan, et al. “Eficacia de la terapia asistida con psilocibina para la depresión:

una revisión sistemática y metaanálisis”. Consultado en noviembre de 2023.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37844352/>

41. Raison, Charles L., et al. “Una sola dosis de psilocibina para el tratamiento del desorden depresivo mayor: caso clínico aleatorio”. Consultado en 2024.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37651119/>

42. Rosenblat, Joshua D., et al. “Psicoterapia asistida con psilocibina para el tratamiento de depresión resistente: un ensayo clínico aleatorizado que evalúa dosis repetidas de psilocibina”. 2024.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38359838/>

43. Aghajanian, Sepehr, et al. “Psilocibina para el trastorno depresivo mayor: revisión sistemática y metaanálisis actualizados de ensayos clínico-aleatorizados”. Consultado en 2024.
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39480198/>

44. Brinzei, Octavian. “Aclarando el panorama legal de la regulación de la psilocibina: una perspectiva médico-legal”. 27 de abril de 2025.
<https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/20503245251337360>

45. Mahr, Greg, y Jamie Sweigart. “Drogas psicodélicas y terapia junguiana”. marzo de 2020.
https://www.researchgate.net/publication/340140863_Psychedelic_Drugs_and_Jungian_Therapy

46. Strickland, Justin C., Albert Garcia-Romeu, y Matthew W. Johnson. “Set and setting: un estudio aleatorizado sobre distintos géneros musicales en el apoyo de la terapia psicodélica”. Diciembre de 2029.
<https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8033606/>

47. Cano Vargas, Sabastian. “Estado del arte: teoría del set and setting”. junio de 2022.
https://www.researchgate.net/publication/363998682_Estado_del_Arte_Teoria_de_Set_y_Set

ting

48. Medina, José. “El pensamiento arquetípico”. Consultado en 2025. https://scholar.google.com/scholar?lr=lang_es&q=arquetipos+junguianos+articulo+cientifico

49. Ministerio de Salud de Costa Rica. *Reglamento para la investigación biomédica*. Procuraduría General de la República (SINALEVI). Consultado en 2025. https://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx

50. Ministerio de Salud de Costa Rica. *Reglamento para la investigación biomédica*. Procuraduría General de la República (SINALEVI). Consultado en 2025. https://www.pgrweb.go.cr/scij/Busqueda/Normativa/Normas/nrm_texto_completo.aspx

51. Chisamore, Noah, Erica S. Kaczmarek, Zoe Doyle, Danica E. Johnson, Geneva Weiglein, Shackila Meshkat, Ryan M. Brudner, Marc G. Blainey, Jeremy Riva-Cambrin, Roger S. McIntyre y Joshua D. Rosenblat. “Comparación de los efectos antidepresivos de la psicoterapia asistida con psilocibina (PAP) en personas no medicadas en la evaluación inicial vs. personas que suspendieron la medicación para participar en el estudio”. 25 de marzo de 2025.

<https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/07067437251328316>

52. Yaden, David B., Sean P. Goldy, Brandon Weiss y Roland R. Griffiths. “Efectos subjetivos agudos clínicamente relevantes de los psicodélicos más allá de la experiencia mística”. septiembre de 2024. https://www.researchgate.net/publication/383693424_Clinically_relevant_acute_subjective_effects_of_psychedelics_beyond_mystical_experience

53. McCulloch, E.-W. Drummond, Maria Zofia Grzywacz, Martin Korsbak Madsen, Peter Steen Jensen, Brice Ozzene, Sophia Armand, Gitte M. Knudsen y Patrick McDonald Fisher, et al. “Las experiencias de tipo místico se relacionan con efectos positivos persistentes: un informe cuantitativo y cualitativo”. 9 de marzo de 2022. <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2022.841648/full>

54. Becker, Anna M., Friederike Holze, Tanja Grandinetti, Aaron Klaiber, Vanja E. Toedlti, Karolina E. Kolaczynska, Urs Duthaler, Nimmi Varghese, Anne Eckert, Edna Grümblatt y Matthias E. Liechti. “Efectos agudos de la psilocibina después de un pretratamiento con escitalopram o placebo en un estudio cruzado, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en sujetos sanos”. 22 de noviembre de 2021. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9299061/>
55. Gukasyan, Natalie, et al. “Eficacia y seguridad en el tratamiento con psilocibina para el trastorno depresivo mayor: seguimiento prospectivo de 12 meses”. febrero de 2022. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35166158/>
56. Erritzoe, David, Tommaso Barba, Kyle T. Greenway, Roberta Murphy, Jonny Martell, Bruna Giribaldi, et al. “Efecto de la psilocibina versus escitalopram en síntomas de depresión severa en pacientes con desorden depresivo mayor moderado a severo: seguimiento observacional de 6 meses de un ensayo de fase 2, doble ciego, aleatorizado y controlado”. octubre de 2024. [https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370\(24\)00378X/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370(24)00378X/fulltext)
57. Neitzke-Spruill, Logan, et al. “Un análisis del panorama de las organizaciones de retiros psicodélicos que se anuncian en línea”. 2 de mayo de 2025. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12047835/>
58. Vercellino, Magda, y Rodolfo Philippi. “Sexualidad, depresión y antidepresivos: ¿cómo enfrentar este dilema? Revisión comprensiva del uso de psicofármacos en trastorno depresivo mayor y sexualidad”. *Revista Chilena de Neuro-Psiquiatría* (diciembre de 2020). https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-92272020000400400
59. Connell, David. “Psilocibina (hongos mágicos) versus ISRS: 5 diferencias claves que necesitas conocer”. 28 de septiembre de 2023. <https://www.psychedelics.com/articles/psiloybin-and-serotonin/>
60. Wang, Julia Ruixi, Samuel J. Mendez Araque, Gina Micciche, Andrew McMillan,

Emily Coughlin, Rosalie Mattiola, Diana English y Khristopher Kaliebe. “Actitudes y apertura de los pacientes de cuidados paliativos hacia la psicoterapia asistida con psilocibina para el malestar existencial”. 18 de abril de 2024.
<https://www.frontiersin.org/journals/psychiatry/articles/10.3389/fpsy.2024.1301960/full>

61. Vogel, Kaitlin. “Los psicodélicos como la psilocibina o LSD pueden ayudar a mejorar la función sexual”. *Medical News Today*, 13 de febrero de 2024.
<https://www.medicalnewstoday.com/articles/psychedelics-psilocybin-ld-help-improve-sexual-function>

62. Kinderlehrer, Daniel A. “Hongos, microdosificación y enfermedades mentales: el efecto de la psilocibina sobre los neurotransmisores, la neuroinflamación y la neuroplasticidad”. 11 de octubre de 2024.
<https://www.dovepress.com/mushrooms-microdosing-and-mental-illness-the-effect-of-psilocybin-on-n-peer-reviewed-fulltext-article-NDT>

63. Reed, Felicia, et al. “¿Los efectos terapéuticos de la psilocibina implican acciones en el intestino?”. febrero de 2024.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0165614723002766>

64. Cui, Lulú, et al. “Trastorno depresivo mayor: hipótesis, mecanismo, prevención y tratamiento”. 9 de febrero de 2024.
<https://www.nature.com/articles/s41392-024-01738-y>

65. Barron, Madeline. “Psilocibina y salud mental: la magia de los hongos”. *ASM*, 10 de febrero de 2023.
<https://asm.org/articles/2023/february/psilocybin-and-mental-health-the-magic-in-the-mush>

66. United Nations. *Convention on Psychotropic Substances, 1971*. Vienna: United Nations, 21 de febrero de 1971. Consultado el 7 de noviembre de 2025.
https://www.unodc.org/pdf/convention_1971_es.pdf

67. Álamo, C. “La psilocibina: un mecanismo de acción complejo entre droga psicodélica

y neuropsicofármaco”. *Actualidad en Farmacología y Terapéutica* 22, n.º 3 (2023): 171–.
Consultado el 7 de noviembre de 2025.
<https://www.socesfar.es/wp-content/uploads/2024/10/04-EDITORIAL-INVITADO-Psilocibina.pdf>

Anexos

Autor/revista/año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados
OMS Organización mundial de 2023	D	Depresión	Opinión de expertos	5	Población general	Revisión de literatura, datos de estudios epidemiológicos, uso de bases de datos mundiales), análisis de tendencias e intervenciones de salud pública	La depresión es altamente prevalente y discapacitante. La intervención efectiva requiere combinar estrategias psicológicas y farmacológicas según gravedad, además de garantizar acceso a servicios de salud mental y programas de prevención. Guiar la selección de tratamiento individualizado, combinado con psicoterapia y farmacoterapia según la severidad. La identificación temprana y el acceso a servicios de salud mental mejoran los resultados.
William Coryell, Mark Zimmerman. Manual MSD versión para profesionales 2025	D	Trastornos Depresivos	Opinión de expertos	5	Población general	Revisión de literatura y recopilación de datos bibliográficos	Los trastornos depresivos son altamente prevalentes y discapacitantes. La evaluación clínica debe ser clave en su evolución.
Montserrat Cordero Parra. Instituto de investigaciones psicológicas de la Universidad de Costa Rica. 2021	D	La otra epidemia: Costa Rica supera crecimiento mundial de casos por depresión y ansiedad	Opinión de expertos	5	Población general	Datos epidemiológicos y encuestas de salud mental locales; compilación realizada por expertos del Instituto de Investigaciones Psicológicas de la UCR.	La depresión y la ansiedad presentan un crecimiento alarmante en Costa Rica, destacando la necesidad de políticas de salud pública efectivas y programas de intervención temprana, así como el fortalecimiento del acceso a servicios de atención psicológica.
Sekssaoui M, Bockaert J, Marin P, Bécamel C. Neuropsicofarmacología en la intersección entre el cerebro, comportamiento y las terapias 2024	D	Efectos antidepresivos de los psicodélicos en un modelo de ratón con depresión crónica: ¿es el receptor 5HT2A el único responsable?	Opinión de expertos	5	Población general	Estudio experimental en laboratorio utilizando modelos animales para evaluar los efectos de psicodélicos en comportamientos relacionados con la depresión	Los agonistas del receptor 5-HT _{2A} , como DOI y lisurida, inducen efectos antidepresivos en ratones C57BL/6J. Sin embargo, estos efectos no se observan en ratones 5HT _{2A} , lo que sugiere que la activación de dicho receptor es esencial para la acción antidepresiva de estos compuestos.
Ministerio de salud de Costa Rica 2022	D	Boletín epidemiológico N° 4 de 2022 semana epidemiológica 5. Dirección de vigilancia de salud.	Opinión de expertos	5	Población residente en Costa Rica durante el año 2021, con datos desglosados por edad, sexo	Análisis de los datos de notificación obligatoria de casos de depresión, recopilados por los servicios de salud públicos y privados del país.	Se observó una alta incidencia de casos de depresión en mujeres jóvenes (15-19 años) y adultos mayores (65 años en adelante). La provincia de Puntarenas presentó la tasa más alta de casos notificados, seguida por Guanacaste y San José. Estos hallazgos destacan la necesidad de fortalecer las estrategias de prevención y atención en salud

					y provincia. Se registraron casos de depresión diagnosticados según la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud (CIE-10: F32.0 - F33.9), notificados a través de la boleta VE01		mental, especialmente en las poblaciones más afectadas.
Baños N, Adbijadid S. Stat Pearls 2023	D	Trastorno Depresivo Mayor	Opinión de expertos	5	Pacientes con trastornos Depresivos	Revisión basada en el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, 5. ^a edición (DSM- 5), y en estudios epidemiológicos globales.	El TDM es una enfermedad prevalente y discapacitante se asocia con factores biológicos, genéticos, ambientales y psicosociales.
James J Gattuso, Daniel Perkins, Simon Ruffell, Andrew J Lawrence , Daniel Hoyer, Laura H Jacobson, Christopher Timmermann, David Castle, Susan L Rossell, Luke A Downey, Broc A Pagni, Nicole L Galvão	A	La Psilocibina y sus Aplicaciones terapéuticas como nuevo paradigma en psiquiatría	RS con homogeneidad y metaanálisis de EC	IA	Participantes sanos y pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM)	Revisión sistemática de estudios que evalúan el efecto de Psicodélicos (psilocibina, LSD, ayahuasca) sobre la DMN, utilizando neuroimagen (fMRI, EEG) y medidas clínicas de depresión y ansiedad.	Los psicodélicos modulan la DMN, aumentando la flexibilidad cerebral y reduciendo la rigidez cognitiva, lo que respalda su potencial terapéutico en depresión mayor y otros trastornos del estado de ánimo. Estos hallazgos se basan en evidencia de alta calidad proveniente de múltiples ECA.

Coelho, David Nutt, Jerome Sarris. Revista internacional De Neurofarmacología 2022						Incluye solo estudios de alta calidad, principalmente ensayos clínicos aleatorizados (ECA).	
Pauline Anderson. Medscape 2016	A	La Psilocibina y sus aplicaciones terapéuticas como nuevo paradigma en psiquiatría.	EC individual con intervalo de confianza estrecho	IA	Pacientes con cáncer en etapa avanzada, con trastornos de ansiedad y depresión.	Dos ensayos clínicos aleatorizados, controlados y de diseño cruzado, con doble ciego.	La psilocibina mostró efectos rápidos y sostenidos en la reducción de la ansiedad y la depresión en pacientes con cáncer avanzado, representando un potencial cambio de paradigma en el tratamiento de estos trastornos.
Ministerio de salud de Costa Rica 2022	D	Boletín epidemiológico N° 4 de 2022 semana epidemiológica 5 Dirección de vigilancia de salud	Opinión de expertos	5	Población residente en Costa Rica durante el año 2021, con datos desglosados por edad, sexo y provincia. Se registraron casos de depresión diagnosticados según la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud (CIE-10: F32.0 - F33.9),	Análisis de los datos de notificación obligatoria de casos de depresión, recopilados por los servicios de salud públicos y privados del país.	Se observó una alta incidencia de casos de depresión en mujeres jóvenes (15-19 años) y adultos mayores (65 años en adelante). La provincia de Puntarenas presentó la tasa más alta de casos notificados, seguida por Guanacaste y San José. Estos hallazgos destacan la necesidad de fortalecer las estrategias de prevención y atención en salud mental, especialmente en las poblaciones más afectadas.

					notificados a través de la boleta VE01.		
Christopher Timmermann S. Revista chilena de neuropsiquiatria 2014	D	Neurociencias y aplicaciones psicoterapéuticas en el renacimiento de la investigación con psicodélicos	Opinión de expertos	5	Participantes sanos y pacientes con trastornos de ansiedad, depresión, trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) y trastornos por uso de sustancias	Revisión narrativa de estudios preclínicos y clínicos sobre los efectos de la psilocibina, en la MDMA y Ayahuasca en las neurociencias	Las sustancias psicodélicas, como la psilocibina, MDMA, ayahuasca y ketamina, muestran potencial terapéutico en el tratamiento de diversos trastornos psiquiátricos. Sin embargo, se requieren más estudios controlados y de mayor calidad para confirmar su eficacia y seguridad.
Erich Studerus et al. Biblioteca Nacional de Medicina 2011	A	Seguridad y efectos subjetivos agudos de la Psilocibina en humanos sanos: un análisis combinado de estudios experimentales	EC individual con intervalo de confianza estrecho	IB	110 adultos sanos, de ambos sexos, con una edad promedio de 29 años.	Análisis agrupado de Ocho estudios experimentales controlados, doble ciego y aleatorizados, realizando entre 1999 y 2008	La psilocibina indujo cambios subjetivos significativos en el estado de ánimo, percepción, pensamiento y experiencia de yo, siendo generalmente placenteros y enriquecedores. Los efectos adversos agudos fueron mínimos y manejables sin intervención farmacológica. No se reportaron efectos adversos a largo plazo.
Olivia L Carter et al. Biblioteca Nacional de Medicina 2005	A	Utilizando Psilocibina para investigar la relación entre atención, trabajo y memoria y los receptores de serotonina 1A y 2A	EC individual con intervalo de confianza estrecho	IB	8 voluntarios sanos	Estudio clínico controlado Randomizado	Los resultados sugieren un papel del receptor 5-HT1A en la supresión de estímulos distractores. Relevancia clínica limitada, pero aporta información sobre los mecanismos serotoninérgicos de atención
Humberto Cruz blanca Hernández, Patricia Lupercio Coronel, Jorge Collas Aguilar, Elena Castro Rodríguez	D	neurobiología de la depresión mayor y de su tratamiento farmacológico	Opinión de expertos	5	Estudios revisados Incluyen humanos con depresión mayor,	Revisión bibliográfica en PubMed, integrando hallazgos de estudios experimentales de genética molecular y de neuroimagen en humano se	Los fármacos antidepresivos actúan modulando estos sistemas, aunque los mecanismos exactos dependen del tipo de receptor y de la vía de señalización involucrada. La evidencia se basa en estudios

Salud mental 2016					principalmente análisis de neuroimagen, genética molecular y estudios experimentales en laboratorio	usaron palabras clave como: Depresión Mayor, estrés, neuronas.	experimentales y de observación, sin ensayos clínicos controlados directos en este análisis.
Jusset T, García Et al Revista cubana de Medicina general integral 2002	D	Tratamiento farmacológico para la depresión mayor	Opinión de expertos	5	Se revisan estudios sobre pacientes con Depresión mayor atendidas en atención primaria y hospitales, incluyendo análisis neurobiológicos y farmacológicos	Revisión narrativa de literatura científica publicada sobre fisiopatología y tratamiento farmacológico de la depresión.	La depresión mayor tiene una base neurobiológica compleja que involucra neurotransmisores y plasticidad neuronal. Los fármacos antidepresivos actúan modulando estos sistemas, aunque la evidencia se basa en estudios revisados, no en ensayos clínicos controlados del propio artículo.
Teraiza E, Meza R. Revista colombiana de psiquiatría 2008	D	Depresión como entidad médico psiquiatra.	Opinión de expertos	5	Pacientes con diagnóstico de depresión mayor en diversos contextos clínicos.	Revisión narrativa de Literatura científica sobre Depresión Mayor.	La depresión mayor debe ser abordada desde una perspectiva médico-psiquiátrica integral, tomando en cuenta su complejidad y su necesidad en un enfoque multidisciplinario en su abordaje.
Tyls F, Páleníček T, Horáček J. European neuropsychopharmacology 2014	D	Psilocibina: Resumen de conocimiento y nuevas perspectivas	Opinión de expertos	5	La revisión aborda estudios en humanos y animales	Revisión narrativa de literatura científica sobre psilocibina: historia, estructura química, farmacología, mecanismos de acción, métodos de evaluación en humanos y	La psilocibina tiene un perfil farmacológico bien caracterizado y un potencial terapéutico emergente en psicoterapia y estudios de salud mental, aunque su uso recreativo plantea riesgos de abuso.

					sobre los efectos farmacológicos, terapéuticos y de abuso de la psilocibina.	animales, y potencial terapéutico y de abuso	
Carhart-Harris RL, Bolstridge M, Rucker J, Day CMJ, Erritzoe D, Kaelen M, et al The Lancet Psychiatry 2016	C	Psilocibina con soporte psicológico para el tratamiento de la depresión resistente: un estudio de factibilidad abierta	Serie de casos. Estudio cohorte y casos y controles de mala calidad	4	12 pacientes adultos (6 hombres y 6 mujeres) con depresión mayor resistente al tratamiento, con fracaso previo de al menos dos antidepresivos.	Medición de síntomas depresivos con escalas clínicas (MADRS, QIDS), seguimiento de efectos adversos, entrevistas estructuradas, y evaluación de resultados a 1 y 3 semanas, y hasta 6 meses postintervención.	La psilocibina administrada con apoyo psicológico muestra seguridad y eficacia preliminar en depresión resistente al tratamiento.
Ramos AJ, Noelle's, Dols A, Ruias Arranz A. RD-ICUAP 2019	D	Serotonina: un neurotransmisor que impacta nuestras emociones	Opinión de expertos	5		Revisión narrativa que compila datos de la literatura sobre estructura de la serotonina, receptores, vías de señalización, su rol en estados emocionales, factores que modulan niveles de serotonina (por ejemplo, estrógenos, MAO) y aplicación teóricas	La serotonina es clave, ya que, influye en nuestras emociones y estados mentales, y su regulación está modulada por múltiples factores biológicos y ambientales. Aunque el artículo no presenta datos experimentales originales, ofrece una síntesis conceptual útil para entender los mecanismos implicados.
Robert Preidt IntraMed 2016	C	Psilocibina evalúan su utilidad para la depresión refractaria.	Serie de casos. Estudios cohorte y casos y controles de mala calidad	4	12 pacientes adultos con depresión moderada a grave	Se aplicó psilocibina a 12 pacientes resistentes a tratamiento y se evaluaron cambios en síntomas depresivos bajo supervisión psiquiátrica	La psilocibina muestra potencial como tratamiento innovador para la depresión resistente, aunque la evidencia es limitada por el diseño abierto y el tamaño pequeño de la muestra. Se requieren ensayos clínicos controlados y

					resistente al tratamiento estándar.		aleatorizados para confirmar eficacia y seguridad.
Pérez- Padilla EA, Cervantes- Ramírez VM, Hijuelos-García NA, Pineda Cortés JC, Salgado-Buegos H. Revista Biomedica2007	D	Prevalencia, causa y tratamiento de la depresión Mayor.	Opinión de expertos	5		Revisión narrativa de literatura clínica y experimental. Se integran hallazgos de diferentes áreas: factores psicossociales, genéticos Biológico s relacionados con la depresión mayor	La depresión mayor es un problema de salud pública altamente prevalente y multifactorial. Intervienen factores psicossociales (eventos estresantes que inducen a cambios cerebrales duraderos) Aproximadamente 200 genes relacionados, relacionados en neurotransmisores, citocinas y hormonas. A pesar de las múltiples investigaciones el proceso de eficacia de los antidepresivos permanece poco claros.
Salvo L, Saldívar S, Parra C, Rodríguez R, Cifuentes M, Acevedo P, et al. Revista médica de Chile 2017	C	Características clínicas del trastorno depresivo mayoren tratamiento en el nivel secundario de atención	Estudios de cohortes individual EC de baja calidad.	2B	112 pacientes ≥15 con años diagnóstico de TDM confirmado o por psiquiatra, atendidos en tres centros de salud secundaria en el Servicio de Salud de Ñuble, Chile 102 completar un seguimiento	Estudio no experimental, longitudinal, seguimiento durante 12 meses. Evaluaciones cada 3 meses mediante entrevista clínica psiquiátrica con checklist DSMIV y la Escala de Hamilton (HamD	El TDM en atención secundaria presenta características clínicas graves: alta tasa de recurrencia, síntomas intensos, elevada comorbilidad médica y psiquiátrica, con psicosis y/o intento suicida en más de la mitad de los casos.
Rodríguez Alejo DI. Universidad autónoma de NuevoLeón.2018	C	Integración n de la terapia cognitivo conductual y la terapia centrada en soluciones e n un caso de depresión mayor [Tesis de maestría].	Serie de caso s. estudio cohorte y casos y controles de mala calidad	4	Un paciente masculino de 23 años con diagnóstico de trastorno depresivo mayor	Diseño: Estudio de caso clínico único. Intervención: 16 sesiones de terapia cognitiva conductual + terapia centrada en soluciones (TCS).	La intervención combinada de TCC + TCS mejoró los síntomas depresivos, disminuyó los pensamientos disfuncionales, aumentó la autoestima, el asertividad y la percepción de bienestar del paciente.

					según DSM-V sin medicación.		
Acosta Herrera DA Séneca repositorio institucional de la Universidad de Los Andes. Colombia. 2020	C	Psilocibina como Tratamiento para el trastorno de depresión mayor [Trabajo de grado].	RS con homogeneidad de estudios de cohortes	4	Se citan Estudios previos que incluyen adultos con TDM de diferentes países.	Revisión de artículos científicos, históricos y jurídicos sobre psilocibina, sus efectos fisiológicos, farmacológicos y terapéuticos en TDM; se hace énfasis en receptores serotoninérgicos 5HT2A y rutas neuronales.	La psilocibina ha mostrado potencial terapéutico, con mínimos efectos secundarios, no adictiva y con efectos clínicos superiores a algunos tratamientos convencionales; se resalta su aplicabilidad histórica y cultural. Se requiere investigación adicional controlada y rigurosa para validar estos hallazgos.
BottoA, Acuña J, Jimenez JP. Revista Médica de Chile 2014	D	La depresión como un diagnóstico complejo: implicancias para el desarrollo de recomendaciones clínicas	Opinión de expertos	5		Tipo de estudio: Artículo de revisión narrativa. Enfoque: Análisis multidimensional de la depresión considerando variables clínicas, socioculturales, de personalidad y genéticas	La depresión debe considerarse un fenómeno complejo y multifactorial, que requiere un enfoque diagnóstico integral y multidimensional
Korman GP, Sarudiansky M UCES .2011	D	Modelos teóricos y clínicos para La conceptualización y tratamiento de la depresión.	Opinión de expertos	5		Revisión narrativa.	La depresión debe entenderse desde un enfoque multidimensional al, considerando factores teóricos, clínicos y psicológicos. La conceptualización de la depresión como trastorno crónico y recurrente ha permitido desarrollar tratamientos más específicos y efectivos.

<p>Silva DN, Vicente PB, Valdivia PM. Revista Chilena de Neuropsiquiatría. 2015</p>	<p>D</p>	<p>Factor neurotrófico derivado del cerebro como marcador de conducta suicida en pacientes con trastorno depresivo mayor</p>	<p>Opinión de expertos</p>	<p>5</p>		<p>Revisión narrativa.</p>	<p>La reducción de BDNF se asocia con depresión y conducta suicida. El tratamiento antidepresivo puede revertir parcialmente estos efectos. BDNF podría ser un biomarcador útil para evaluar riesgo de suicidio en pacientes con depresión, aunque se requieren estudios clínicos adicionales para confirmarlo.</p>
<p>Russ SL, Carhart-Harris RL, Maruyama G, Pillai A, Chopra A, Balasu bramanian S, et al. Biblioteca Nacional de Medicina 2019</p>	<p>C</p>	<p>Replicación y extensión de un modelo que predice la respuesta a la Psilocibina</p>	<p>Serie de casos y estudios cohorte y casos y control desde mala calidad.</p>	<p>4</p>	<p>183 individuos que se autoadministraron psilocibina en el último año</p>	<p>Estudio Observacional retrospectivo, Datos crowdsourced, escalas sobre estados mentales antes, durante y después de la ingestión; modelo de regresión jerárquica; sin administración controlada de droga</p>	<p>Los estados mentales previos a la ingestión de psilocibina, específicamente el Proceso conocido como: “surrender” y la ansiedad relacionada o “preoccupation” .. son predictores importantes de las experiencias óptimas y adversas, respectivamente. Además, las experiencias místicas durante la sesión se relacionan con cambios positivos a largo plazo, lo que sugiere que reconocer y preparar estos estados mentales puede mejorar la eficacia terapéutica de la psilocibina en contextos clínicos.</p>

<p>Nicholas CR, Henriquez KM, Gassman MC, Cooper KM, Muller D, Hetzel S, et al Biblioteca nacional de Medicina 2018</p>	<p>B</p>	<p>Altas dosis de Psilocibina se asocian con efectos positivos subjetivos en voluntarios sanos.</p>	<p>Estudio de cohorte individual EC de baja calidad</p>	<p>2b</p>	<p>12 Voluntarios sanos</p>	<p>Estudio comparativo, dosis escalonadas de psilocibina oral (0.3, 0.45 y 0.6mg/kg) administradas con un mínimo de 4 semanas de separación; supervisión clínica; evaluación de efectos subjetivos mediante Mystical Experience Questionnaire y Persisting Effects Questionnaire; monitoreo de signos vitales,</p>	<p>Dosis altas de psilocobina produjeron efectos subjetivos positivos, comparables o superiores a dosis bajas con efectos positivos persistentes 30 días; después la experiencia mística no fue necesaria para obtener resultados positivos.</p>
<p>Barrett FS, Johnson MW, Griffiths R Journal of Psychopharmacology. 2015</p>	<p>A</p>	<p>Validación del cuestionario revisado de experiencia mística en sesiones experimentales con Psilocibina</p>	<p>EC Individual Con intervalo de confianza estrecho.</p>	<p>1b</p>	<p>184 participantes sanos voluntarios.</p>	<p>Meta- análisis de datos experimentales controlados; dosis moderadas a altas de psilocibina (≥ 20 mg/70 kg); análisis factorial confirmatorio y modelos de ecuaciones estructurales para validar la fiabilidad, validez interna y externa del MEQ30</p>	<p>El MEQ30 es un instrumento confiable y válido para medir experiencias místicas individuales; las puntuaciones predicen cambios persistentes en actitudes, comportamiento y bienestar; se valida un método para identificar una “experiencia mística completa”</p>
<p>Barrientos Ifaro FC,</p>	<p>D</p>	<p>Psilocibe cubensis: potencial</p>	<p>Opinión de Expertos</p>	<p>5</p>		<p>Revisión bibliográfica sobre la producción de alcaloides</p>	<p>Psilocybe cubensis produce compuestos con potencial para tratar la</p>

Herrer a Rojas V, Montero Quesada M, Picado Morales JJ, Sanabria Brenes MM Revista tecnológica en Marcha. 2024		neuropsicofarmacológico de la Psilocibina y la Psilocina.				psicoactivos y su potencial terapéutico.	ansiedad , TDAH, PTSD y TOC, los hongos no son tóxicos aunque pueden causar efectos secundarios leves existe interés en su comercialización pese a sus limitaciones legales .
Miranda Soberon UE, Acosta ES. Biblioteca virtual en salud. 2009	D	Fuentes de información para la recolección de información cualitativa y cuantitativa.	Opinión de expertos	5		Revisión y sistematización de las fuentes de información cualitativas y cuantitativas utilizadas en investigación en ciencias de la	La calidad de la información en la toma de decisiones depende de la fiabilidad de las fuentes utilizadas. Para garantizar validez en los resultados y aplicarlos en el ámbito de la salud
Nicolopoulou K Scribbr 2022	D	La búsqueda bibliográfica.	Opinión de expertos	5		Revisión y sistematización de ejemplos y definiciones de criterios de inclusión y exclusión utilizados en investigaciones en ciencias de la salud.	Definir claramente los criterios de inclusión y exclusión es fundamental para garantizar la validez interna y externa de los estudios. Estos criterios permiten identificar de manera consistente y objetiva a los participantes adecuados, asegurando que los resultados sean aplicables y representativos de la población objetivo.
Agredas, Arguedas O. Acta médica costarricense 2009	D	Criterios de exclusión e inclusión, ejemplos y definiciones.	Opinión de expertos	5			Revisión y sistematización de fuentes de información cuantitativas y cualitativas utilizadas en investigaciones en ciencias de la salud.
Gabrielle AginLiebes. Alan K Davis Current Topics in Behavioral Neuroscience 2022	D	Psilocibina para el tratamiento de depresión: un nuevo enfoque prometedor de farmacoterapia.	Opinión de expertos	5	Pacientes con trastorno depresivo mayor y depresión resistente al tratamiento (TRD).	Revisión narrativa de ensayos clínicos previos sobre psilocibina en depresión. incluyen análisis de neuroimagen (fMRI) y análisis cualitativos de experiencias de los participantes. Se discuten limitaciones de los estudios	La psilocibina, administrada junto con soporte terapéutico, muestra potencial como tratamiento eficaz para la depresión y depresión resistente a tratamiento según los ensayos revisados. Los resultados son prometedores, pero la evidencia todavía es preliminar debido al tamaño pequeño de los estudios y a la falta de ensayo a gran escala. Se necesitan estudios controlados más amplios y rigurosos para confirmar eficacia y seguridad.

						originales y se proponen direcciones futuras para la investigación.	
<p>Guy M. Goodwin, F.med.Sci., Scott T. Aaronson, M.D., Oscar Alvarez, M.R.C et al.</p> <p>The New England Journal of Medicine</p> <p>2022</p>	A	Una sola Dosis de Psilocibina para el Tratamiento de la depresión resistente en un episodio depresivo mayor.	EC individuales con intervalo de confianza estrecho	1b	Adultos con depresión resistente al tratamiento (TRD), Reclutados específicamente para el ensayo.	Dosis única de Psilocibina (25 mg, 10 mg o 1 mg control) junto con apoyo psicológico; seguimiento con MADRS a semana 3; evaluación de respuesta clínica y remisión sostenida en 12 semanas.	La dosis única de Psilocibina produjo reducciones significativas en depresión; la respuesta fue rápida y algunos efectos se mantuvieron hasta 12 semanas, se necesitan más estudios, más ensayos más grandes para confirmar seguridad y eficacia a largo plazo.
<p>Viales Sossa M, Marrero Soto F. Acontecer UNED 2025</p>	D	Factores sociales y emocionales. Disparan ansiedad, depresión e intentos de suicidio en Costa Rica.	Opinión de expertos.	5	Jóvenes de 10 a 19 años en Costa Rica; datos respaldados por Ministerio de Salud y Dirección General de Adaptación Social	Compilación y análisis de estadísticas oficiales sobre intentos de suicidio; revisión de factores sociales, culturales y emocionales que afectan la salud mental; recomendaciones basadas en experiencia profesional y políticas de salud.	Los adolescentes y jóvenes en Costa Rica presentan un aumento de intentos de suicidio y trastornos emocionales, asociados a factores sociales, culturales y digitales como presión social, la UNED recomienda intervenciones educativas y comunitarias, así como estrategias de individuales de apoyo profesional.
<p>Sipan Haikazian et al. Psychiatry Research. 2023</p>	A	Eficacia de la Terapia asistida con Psilocibina para la Depresión: una revisión sistemática y meta análisis	RS con homogeneidad y metanálisis de EC	Ia	Pacientes con trastorno depresivo mayor o con enfermedades potencialmente mortales.	Búsqueda Sistemática de ensayos clínicos, aleatorizados y abiertos que evaluaron la terapia asistida con Psilocibina.	La terapia muestra efectos significativos grandes sobre los síntomas depresivos y alta tasa de respuesta y remisión; evidencia preliminar respalda su eficacia como antidepresivo, se requieren estudios adicionales.
<p>Charles L. Raison et al</p>	A	Una sola Dosis de	EC	Ib	Adultos de	Intervención: dosis única de	Psilocybin produjo reducción clínica significativa y sostenida de síntomas

JAMA(Journal of the American Medical Association) 2023		Psilocibina para el Tratamiento del Desorden Depresivo Mayor: Caso Clínico aleatorio.	Individual es con intervalo de confianza estrecho.		21 a 65 años con trastorno depresivo mayor (TDM)	psilocibina 25 mg vs placebo (niacina 100 mg), administradas con apoyo psicológico; seguimiento de MADRS y Sheehan Disability Scale a días 2, 8, 15, 29 y 43; evaluación de respuesta sostenida y remisión	depresivos y discapacidad funcional, con mayor tasa de respuesta sostenida que placebo; sin eventos adversos graves, aunque aumentó la frecuencia de eventos adversos leves y severos; evidencia adicional respalda su potencial como tratamiento innovador para TDM
Joshua D Rosenblatt et al Med 2024.	A	Psicoterapia asistida con Psilocibina Para el Tratamiento de depresión resistente: un ensayo clínico aleatorizado que evaluó dosis repetidas de Psilocibina	EC individuales con intervalo de confianza estrecho	Ib	Adultos con depresión Resistente al tratamiento Depresivo mayor o bipolar II	1 a 3 sesiones de Psilocibina con Terapiapsicológica 25 mg, cada una acompañada de preparación e integración; Comparación inmediata vs waitlist evaluación de seguridad, tolerabilidad, aceptación y eficacia mediante MADRS; seguimiento hasta 6 meses	La terapia produjo reducciones significativas en severidad depresiva con mayor efecto tras dosis repetidas evidencia preliminar apoya su potencial como tratamiento en poblaciones con alta resistencia al tratamiento
Sepehr Aghajanian et al. Journal of Psychopharmacology 2024	A	Psilocibina para el trastorno depresión Mayor: una revisión Sistemática y metaanálisis actualizados de ensayos clínicos aleatorizados.	RS con homogeneidad y Metaanálisis de EC.	Ia	Pacientes con trastorno depresivo mayor TDM	Búsqueda sistemática en Medline y Cochrane; análisis de efectividad mediante modelo de efectos mixtos multinivel	La Psilocibina administrada junto con apoyo terapéutico, produjo reducciones grandes y clínicamente significativas de los síntomas depresivos frente a baseline y placebo; evidencia respalda su eficacia como tratamiento superior a psicoterapia estándar; se requieren estudios más grandes y a más largo plazo.
Octavian Brinzei. Journal of Neuropharmacology 2025	D	Aclarando el panorama legal de la regulación de la Psilocibina : una perspectiva médico-legal.	Opinión de expertos	5		Revisión y consolidación de leyes, medidas electorales y decisiones gubernamentales sobre acceso médico a psilocibina en Estados Unidos (Oregon, Colorado), Canadá (Alberta y federal) y Australia.	Existen grandes diferencias regulatorias internacionales en el acceso a PSILO-AT; algunas jurisdicciones permiten acceso médico completo bajo estándares legales claros, mientras que otras limitan el uso a emergencias o programas especiales; el artículo proporciona un recurso comprensivo para entender la gobernanza legal y médica de psilocibina a nivel global.

Greg Mahr. Jamie Sweigart Journal of Jungian Scholarly Studies 2020	D	Drogas psicodélicas y Terapia Junguiana.	Opinión de expertos	5		Revisión histórica y contemporánea de la investigación sobre psicodélicos (LSD, psilocibina), integración con teoría junguiana; uso de vignettes clínicos para ilustrar aspectos arquetípicos de la experiencia psicodélica	Los psicodélicos pueden facilitar acceso al inconsciente y generar cambios psicológicos profundos cuando se usan en un contexto terapéutico; la teoría junguiana ofrece un marco útil para comprender los efectos subjetivos y arquetípicos de estas experiencias; se sugiere incorporar perspectivas de psicología profunda en la investigación y práctica clínica de psicodélicos
Justin C Strickland, Albert Garcia Romero, Matthew W Johnson ACS Pharmacology & Translational Science 2020	B	Set and setting: un estudio aleatorizado sobre distintos géneros musicales en el apoyo de la terapia psicodélica	EC individual aleatorizado con intervalo de confianza estrecho.	Ib	10 adultos fumadores incluidos en un ensayo clínico piloto de cesación tabáquica con psilocibina.	Dos sesiones con diferente género musical (clásico occidental vs. música basada en armónicos), con orden contrabalanceado. En una tercera sesión, los participantes eligieron su género musical preferido.	La música basada en armónicos tendió a generar experiencias místicas más intensas y fue preferida por la mayoría de los participantes. La abstinencia tabáquica biológicamente confirmada fue similar entre géneros musicales.
Sabastian Cano Vargas Universidad Veracruzana. 2022	D	Estado del arte: teoría del set and setting.	Opinión de expertos.	5	Estudios y literatura sobre factores contextuales (set y setting) en el uso de drogas psicodélicas	Estado del arte revisión conceptual. Se analiza la literatura existente para identificar factores individuales y ambientales que modulan los efectos de las experiencias psicodélicas.	Los factores contextuales de la sesión se centran en Individuo y Ambiente influyendo en si la experiencia es mística, visionaria o desafiante y purgativa.
José Medina academia.edu 2023	D	El pensamiento arquetípico	Opinión de expertos.	5		Análisis conceptual sobre la definición y comprensión de los arquetipos, su relación con imágenes, ideas y “pensamiento preexistente” según Jung.	El arquetipo es incognoscible en sí mismo; no se puede definir estrictamente como forma o significado. El artículo busca clarificar el concepto de arquetipo y su relación con la idea junguiana mediante reflexión teórica y análisis conceptual.

<p>Ministerio de salud. Reglamento para la Investigación biomédica Diario Oficial La Gaceta. 2021</p>	D	<p>Productos farmacéuticos. Medicamentos para uso humano. Requisitos de registro sanitario. Decreto 43259-COMEX-SMEIC.</p>	Opinión de expertos.	5	No aplica población clínica individual.	<p>Normativa legal / decreto oficial que establece requisitos de registro sanitario para productos farmacéuticos y medicamentos de uso humano. Contiene obligaciones legales y procedimientos administrativos.</p>	<p>Para comercializar medicamentos en Costa Rica, es obligatorio cumplir con los requisitos de registro sanitario establecidos por el Decreto 43259- COMEX- MEIC, incluyendo documentación técnica, seguridad, eficacia y calidad de los productos farmacéuticos. La norma asegura control sanitario y protección de la salud pública.</p>
<p>Ministerio de salud. Reglamento para la investigación biomédica Ley general de Salud N.5395. 2014</p>	D	Ley general de salud N. 5395.	Opinión de expertos.	5	Población general de Costa Rica, autoridades sanitarias, profesionales de la salud y organismos reguladores.	Ley nacional que establece marco legal de salud pública, derechos y obligaciones en Materia sanitaria, prevención, promoción y control de enfermedades.	<p>La Ley General de Salud N. 5395 establece el marco legal para la protección de la salud pública en Costa Rica, definiendo responsabilidades de autoridades sanitarias, requisitos de registro, vigilancia de medicamentos y control de servicios de salud. Garantiza la seguridad y bienestar de la población.</p>
<p>Noah Chisamore, HBSc, Erica S Kaczmarek, HBSc, et al. The Canadian Journal of psychiatry 2025</p>	A	<p>Comparación de los efectos antidepresivos de la terapia asistida con Psilocibina (PAP) en personas no medicadas la evaluación inicial vs personas que suspendieron la medicación para participar en el estudio.</p>	EC Individuales con intervalo de confianza estrecho.	Ib	27 participantes con depresión resistente.	<p>Los participantes recibieron una dosis oral de 25 mg de psilocibina acompañada de psicoterapia. Evaluaciones incluyeron MADRS, GAD- 7, QIDS-SR y MEQ30.</p>	<p>No se encontraron diferencias significativas entre grupos en depresión, ansiedad, ideación suicida o intensidad de experiencia psicodélica. Ambos grupos mostraron mejoras clínicamente significativas en todos los resultados medidos.</p>
<p>David B Yaden Sean P Goldy. Brandon Weiss. Roland R Griffiths. Nature Review</p>	D	Efectos subjetivos agudos clínicamente relevantes de los psicodélicos más allá de la experiencia mística.	Opinión de expertos	5		Revisión y análisis de datos de estudios clínicos previos sobre efectos subjetivos de los psicodélicos	<p>Los efectos de los psicodélicos incluyen dimensiones clínicamente relevantes más allá de la experiencia mística como cambios en la personalidad y en la cognición que pueden contribuir a efectos terapéuticos.</p>

Psychology. 2024.							
Drummond E-Wen McCulloch, Maria Zofia Grzywacz, MartinKorsbak Madsen, Peter Steen Jensen, Brice Ozzene, Sophia, Armand Gitte et al. Frontiers in pharmacology 2022	A	Las experiencias de tipo místico se relacionan con efectos positivos persistentes	EC individuales con intervalo de confianza estrecho	Ib	28 voluntarios sanos (12 mujeres) que recibieron dosis medias-altas de Psilocibina	Ensayo clínico intervencional abierto (NCT03289949), donde los participantes informaron la intensidad de su experiencia aguda usando MEQ-30 y posteriormente efectos persistentes mediante PEQ a los 3 meses, también evaluó la intensidad de la experiencia mística..	La intensidad de la experiencia mística (MEQ total) se asocia positivamente con efectos psicológicos positivos persistentes a 3 meses. Se describen experiencias cualitativas de conexión universal, amor y belleza profunda, así como trascendencia del tiempo, las cuales resultaron beneficiosas en el tratamiento de la depresión.
Anna M Becker, Friederike Holze, Tanja Grandinetti et al. Clinical Pharmacology and therapeutics 2021		Efectos agudos de LaPsilocibina después de un pretratamiento con Escitalopramo placebo en un estudio cruzado, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en sujetos sanos.	EC individual con intervalos de confianza estrecho	Ib	Sujetos sanos que recibieron 25 mg de psilocibina después de pretratamiento con escitalopram placebo. Diseño cruzado y contrabalanceado.	Ensayo doble ciego, placebo-controlado, crossover. Pretreatment: escitalopram 10 mg/día x 7 días, luego 20 mg/día x 7 días, o placebo 14 días. Medidas: escalas de auto-reporte de efectos subjetivos y adversos, ECG.	El pretreatment con escitalopram no afectó los efectos positivos del estado de ánimo inducidos por psilocibina, pero redujo significativamente los efectos adversos, ansiedad y efectos cardiovasculares adversos. La farmacocinética de psilocina no se alteró. Se requiere más investigación en pacientes psiquiátricos y con pretreatment más prolongado.
Natalie Gukasyan et al Journal of Psychopharmacology 2022	A	Eficacia y Seguridad en el tratamiento con Psilocibina para el trastorno depresivo mayor: seguimiento prospectivo de 12 meses.	EC Individual es con intervalo de confianza estrecho.	Ib	27 pacientes con depresión unipolar moderada a severa (GRID-HAMD ≥ 17), edad 21-75 años.	Ensayo clínico aleatorizado, controlado por lista de espera. Cada participante recibió dos dosis de psilocibina con psicoterapia de apoyo. Evaluaciones: GRID-HAMD, seguimiento a 1, 3, 6 y 12 meses; medidas de experiencia personal, espiritual y mística.	Los efectos antidepresivos de la psilocibina fueron sustanciales y duraderos hasta 12 meses, con respuesta clínica ($\geq 50\%$ reducción HAMD) del 75% y remisión del 58%. No se reportaron eventos adversos graves relacionados con psilocibina.

					24 completaron ambos ciclos de psilocibina y seguimiento a 12 meses.		
David Erritzoe, Tommaso Barba, Kyle T. Greenway, Roberta Murphy, Jonny Martell Bruna Giribaldit et al The Lancet e Clinical Medicine 2024	A	Efecto de la Psilocibina versus Escitalopram en síntomas de depresión severa en pacientes con desorden depresivo mayor en moderado a severo: seguimiento observacional de 6 meses de una ensayo de fase 2 , doble ciego aleatorizado	EC individual es con intervalos de confianza estrecho.	Ib	Pacientes adultos con diagnóstico de depresión mayor.	Ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado que comparó la eficacia de psilocibina vs escitalopram.	La psilocibina mostró eficacia comparable o superior al escitalopram en la reducción de síntomas depresivos. El estudio proporciona evidencia sobre la seguridad y efectos clínicos de la psilocibina en pacientes con depresión mayor.
Logan Neitzke Spruill et al Biblioteca Nacional de Medicina. 2025	D	Un análisis del panorama de las organizaciones de retiros psicodélicos que se anuncian en línea.	Opinión de expertos	5		Entrevistas a usuarios y huéspedes de diversos retreats espirituales.	Siguiendo las pautas de tamizajes previos según la evidencia actual , resultarían relativamente seguros los centros de retiros espirituales que utilizan “plantas sagradas” ancestrales como parte de las terapias no convencionales que ofrecen para patologías como adicción , ansiedad o depresión. Se requiere más evidencia científica que pueda someter a estas entidades a regulaciones formales en sus prácticas según el marco legal de cada país en donde se practican.
Magda Vercellino, Rodolfo Philippi Revista Chilena de Neuropsiquiatría 2020	D	Sexualidad, depresión y antidepresivos ¿Cómo enfrentar este dilema Revisión Comprensión del uso de psicofármacos en Trastorno Depresivo Mayor y sexualidad .	Opinión de expertos.	5	Pacientes con Trastorno Depresivo Mayor (TDM) monopolar, considerando tanto hombres	Revisión comprensiva de literatura sobre efectos de antidepresivos sobre sexualidad en TDM.	La recuperación funcional en TDM incluye sexualidad saludable. La elección de tratamiento antidepresivo debe considerar disfunciones sexuales preexistentes y emergentes, para maximizar adherencia y recuperación. Estrategias antidepresivas deben personalizarse según perfil sexual y riesgo de disfunción

					como mujeres, con foco en sexualidad y disfunciones sexuales.		
David Connell. Psychedelic. Com 2023	D	Psylocibina (hongos mágicos) versus ISRS: 5 diferencias claves que Necesitas conocer	Opinión de expertos.	5		Artículo de revisión / análisis conceptual	La psilocibina, a través de su metabolito activo psilocina, actúa principalmente sobre los receptores 5- HT _{2A} , mediando efectos psicodélicos y potenciales efectos terapéuticos en trastornos psiquiátricos. Se requiere investigación adicional para optimizar su uso clínico.
Julia Ruixi Wang Samuel J.Mendez Araque,G ina Micciche, Andrew McMillan Et al FrontiersIn Psychiatry 2024	D	Actitudes y apertura de los pacientes de cuidados paliativos hacia la psicoterapia asistida con Psilocibina para El malestar existencial .	Opinión de expertos	5	Pacientes adultos (≥18 años) con enfermedades incurables, atendidos en consulta externa de cuidados paliativos en Tampa EE. UU.	Encuesta: recopiló datos demográficos, nivel de angustia existencial y actitudes hacia la , psilocibina mediante preguntas validadas y escala de Likert. Evaluó interés en PAT y preocupaciones asociadas. No hubo intervención clínica ni aleatorización.	Más de la mitad de los participantes mostraron interés en la terapia psicodélica. Se identificaron preocupaciones sobre riesgos (psicosis, explotación, falta de profesionales capacitados). Resalta la necesidad de educación, capacitación profesional y protección ética en la implementación de PAT.
Kaitlin Vogel. Medical News Today. 2024	D	Los psicodélicos como la Psilocibina o LSD pueden ayudar a mejorar la función sexual.	Opinión de expertos	5	Participantes que utilizaron psicodélicos (psilocibina y LSD), evaluados hasta 6 meses después del uso para observar cambios en función sexual, disfrute, excitación	Artículo de revisión y reporte de evidencia preliminar: se recopilan observaciones de estudios y experiencias reportadas sobre efectos sexuales de psicodélicos. No hay grupo control, aleatorización ni ensayo clínico específico.	El uso de psilocibina y LSD se asocia con mejoras en la función sexual, incluyendo mayor disfrute, excitación y conexión emocional con la pareja, persistiendo hasta seis meses. Se destacan riesgos asociados, como alteraciones del juicio y posibles variaciones de limitaciones personales.

					acción, satisfacción y atracción hacia la pareja.		
Felicia Reed et al. Neuroscience & Biobehavioral Reviews Elsevier. 2024	D	¿Los efectos terapéuticos de la Psilocibina implican acciones en el intestino?	Revisión Narrativa/Opinión de expertos.	5		Artículo de opinión: se analiza literatura existente sobre serotonina, eje intestino-cerebro, microbioma y estimulación vagal.	La psilocibina podría ejercer efectos terapéuticos a través de acciones periféricas en el intestino, modulando receptores de serotonina, el microbiota y la estimulación del nervio vago, lo que podría influir en la neuroplasticidad cortical y la salud mental. Se requieren estudios experimentales para validar estos mecanismos.
Lulú Cui et al. Signal Transduction and Targeted Therapy. 2024	D	Trastorno Depresivo Mayor: hipótesis, mecanismo, prevención y tratamiento.	Opinión de expertos	5	Pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM)	Artículo de revisión que resume de manera exhaustiva la literatura actual sobre la patogénesis, mecanismos, prevención y tratamiento del TDM.	Se identifican avances en la comprensión de la patogénesis del TDM a través de hipótesis multiorgánicas y estrategias moduladoras multidiana. Se destacan nuevas dianas farmacológicas y terapias innovadoras que muestran eficacia, pero se requiere evidencia clínica adicional para confirmar resultados.
Madeline Barron Dra. American Society For Microbiology 2023		Psilocibina y salud mental: La magia de los hongos.	Ensayos clínicos, series de casos y controles de baja calidad	4	Personas con trastornos psiquiátricos (principalmente depresión) y población general referida en estudios previos sobre psilocibina.	Artículo de revisión narrativa que sintetiza información sobre la psilocibina, su origen, mecanismo de acción y posibles aplicaciones terapéuticas; no reporta datos originales ni ensayos clínicos propios.	La psilocibina, en condiciones controladas y con terapia de apoyo, podría ser útil para tratar trastornos psiquiátricos como la depresión. El artículo resalta la necesidad de superar barreras regulatorias, estigma y limitaciones de investigación para su uso clínico seguro
Naciones Unidas 1971 (Convención sobre Sustancias Psicotrópicas)	D	Convención de sustancias psicotrópicas	Opinión normativa documento interno	5		Documento legal internacional (documento normativo) que regula psicotrópicas.	La psilocibina está clasificada como sustancia de Lista I, con alto potencial de abuso y sin uso médico reconocido según marco internacional de 1971, limitando su uso, importación y comercialización en los países firmantes

Álamo C 2023	D	La Psilocibina un mecanismo de acción complejo entre drogapsicodélica yneuropsicofarmaco.	Opinión de expertos.	5		Revisiónnarrativa de estudios (clínicos y literatura)	La psilocibina presenta un mecanismo de acción complejo que afecta a receptores de serotonina 5HT2A con potencial terapéutico para depresión mayor,pese a las limitaciones legales que presenta.
--------------	---	---	----------------------	---	--	---	--