

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS**

**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**ESCUELA DE MEDICINA**



“Análisis de la evidencia científica sobre el abordaje de la depresión mediante el uso de sustancias psicoactivas, para generar una comparativa con el abordaje habitual en Costa Rica entre 2019-2024”

**Nombre los sustentantes**

Cristian Andrés Chacón Cordero  
Mikeal Chaitram Sewnarine Romero

**Tutor(a):**

Dra. Jossilinne González Venegas

**Año 2024**

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

## I. Resumen

**Introducción:** La depresión, según la Organización Mundial de la Salud, es un trastorno mental común caracterizado por tristeza, pérdida de interés, sentimientos de culpa, alteraciones del sueño y del apetito, entre otros síntomas. En el año 2023, esta patología afectó al 3,8% de la población mundial, con tasas más altas entre mujeres y adultos mayores. El tratamiento habitual incluye intervención médica integral con psiquiatras y medicamentos como antidepresivos. Además, se recomienda terapia psicológica, actividad física y ajustes dietéticos. Sustancias psicoactivas como psilocibina, LSD, cannabis y DMT se han usado históricamente en el tratamiento de trastornos psiquiátricos. La presente investigación contiene información y evidencia científica sobre el uso de las sustancias psicoactivas mencionadas anteriormente para evidenciar su uso y realizar una comparación con el abordaje habitual de la depresión y así, valorar posibles beneficios que podrían traer la implementación de estas sustancias al esquema de tratamiento en Costa Rica.

**Objetivo General:** Analizar la evidencia científica en el abordaje de depresión mediante el uso de sustancias psicoactivas para generar una comparativa con el abordaje habitual.

**Metodología:** La investigación se llevó a cabo mediante una revisión de literatura, por medio de la búsqueda de artículos científicos e informes de salud provenientes de páginas como SciELO, Google Académico y Dialnet durante los años 2019-2024, en idioma español, portugués e inglés.

**Conclusiones:** La investigación actual destaca la eficacia potencial de la psilocibina en el tratamiento de la depresión, mostrando beneficios sostenidos hasta por seis meses con una o dos dosis. En contraste, el uso de cannabis no ha demostrado cambios significativos en el manejo de la depresión según la literatura revisada. Los estudios sobre DMT y LSD aún no proporcionan evidencia concluyente para apoyar su uso en depresión mayor. En Costa Rica, los tratamientos convencionales enfrentan desafíos considerables, incluyendo altas tasas de desapego y riesgos de efectos adversos, subrayando la necesidad de explorar terapias alternativas respaldadas por ensayos clínicos rigurosos para mejorar el manejo de esta condición a nivel global.

**Palabras clave:** Depresión, Sustancias Psicoactivas, Abordaje, Costa Rica.

## II. Agradecimientos

En primer lugar, queremos agradecer a Dios, por ayudarnos a seguir adelante y nunca rendirnos durante este largo proceso del desarrollo de esta tesis, por brindarnos fuerza y motivación y también por permitirnos llegar al final de nuestra carrera académica de Medicina y Cirugía.

También queremos agradecer a todas las personas que han contribuido significativamente durante todo este proceso, ya sea con sus conocimientos, tiempo o palabras de motivación, sin ustedes nada de esto hubiese sido posible.

A nuestros padres, por siempre estar ahí para apoyarnos en cualquier circunstancia durante toda esta etapa académica, por su amor y paciencia durante todo este tiempo. Sus sacrificios y comprensión han sido la piedra angular de nuestras vidas.

A nuestra tutora de tesis, la Doctora Jossilinne González Venegas, por su guía, paciencia y dedicación a siempre querer hacer todo de la mejor manera posible, por contestar todas nuestras preguntas y siempre estar dispuesta a ayudar, sin ella este proceso no hubiese sido posible y estaremos agradecidos con ella para toda la vida.

Finalmente, queremos agradecer a todas las personas que dedicaron su tiempo para revisar nuestro trabajo de investigación, les deseamos muchas bendiciones.

### III. Dedicatoria

Dedicamos esta tesis a todos aquellos que han sido nuestra red de apoyo a lo largo de toda esta travesía académica.

A Dios, por ser nuestro guía y darnos fortaleza.

A nuestra familia, por todos los sacrificios que han hecho a lo largo de todos estos años, sin ellos nunca habríamos llegado donde estamos en este momento.

Finalmente, a nuestros profesores, por guiarnos y darnos de su sabiduría hasta este momento.

## IV. TABLA DE CONTENIDOS

CAPÍTULO I-INTRODUCCIÓN .....	XV
1.1. Introducción.....	1
1.2. Definición del Problema.....	3
1.3. Justificación del Problema.....	3
1.4. Objetivos .....	7
1.4.1. Objetivo General .....	7
1.4.2. Objetivos Específicos .....	7
1.5. Antecedentes .....	8
1.5.1. Antecedentes Internacionales .....	8
1.5.2. Antecedentes Nacionales.....	10
CAPÍTULO II-MARCO TEÓRICO .....	13
2.1. Depresión.....	14
2.1.1. Clasificación de depresión.....	14
2.1.2. Definición de depresión menor .....	14
2.1.3. Definición de depresión mayor .....	15
2.1.4. Criterios de depresión menor y mayor .....	15
2.1.5. Definición de depresión resistente .....	17
2.2. Epidemiología de la depresión .....	18
2.3. Factores de riesgo de la depresión.....	18
2.4. Fisiopatología y anatomía de la depresión .....	20
2.5. Manifestaciones clínicas.....	25
2.6. Manejo médico habitual de la depresión DSM-V .....	26

2.6.1. Recomendaciones para el manejo farmacológico habitual de la depresión CIE-10.....	28
2.6.2. Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina de segunda generación.....	29
2.6.3. Inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina.....	31
2.6.4. Antidepresivos atípicos .....	32
2.6.5. Antipsicóticos de segunda generación .....	35
2.6.6. Ketamina y esketamina .....	36
2.6.7. Litio .....	38
2.6.8. Antidepresivos tricíclicos.....	39
2.6.9. Inhibidores de la monoamina oxidasa .....	41
2.6.10. Medicamentos coadyuvantes.....	43
2.7. Psicoactivos en estudio para tratamiento de la depresión .....	45
2.7.1. Psilocibina .....	45
2.7.2. Dietilamida de ácido lisérgico.....	47
2.7.3. Cannabis .....	49
2.7.4. N, N-dimetiltriptamina .....	50
CAPÍTULO III-MARCO METODOLÓGICO .....	53
3.1. Tipo de estudio .....	54
3.2. Objeto de estudio.....	54
3.3. Criterios de búsqueda .....	55
3.4. Criterios de inclusión y criterios de exclusión .....	56
3.5. Población.....	56
3.6. Fuentes de información .....	56
3.7. Técnicas e instrumentos de recolección de información.....	57
3.8. Proceso de selección de la información .....	57

3.9. Clasificación según niveles de evidencia .....	58
<b>CAPÍTULO IV-ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS.....</b>	<b>59</b>
4.1. Resultados de lineamientos actuales del abordaje de depresión .....	60
4.2. Países con implementación y legalización de sustancias psicoactivas.....	61
4.2.1. Países con uso permitido de psilocibina.....	62
4.2.2. Países con uso permitido de cannabis .....	65
4.2.3. Países con uso permitido de DMT y LSD .....	69
4.3. Uso de las sustancias psicoactivas en el tratamiento de depresión .....	71
4.3.1. Acerca de la psilocibina .....	71
4.3.2. Acerca del cannabis.....	85
4.3.3. Acerca del DMT .....	89
4.3.4. Acerca del LSD .....	92
4.4. Descripción breve y análisis de la evidencia científica del abordaje de depresión mayor mediante el uso de sustancias psicoactivas.....	97
4.5. Análisis de los resultados del uso de los lineamientos actuales en Costa Rica acerca del abordaje de depresión .....	97
4.6. Comparación de modelos de Costa Rica con modelos externos que usan psicoactivos.....	102
4.7. Comparación directa de los diferentes modelos de abordaje de depresión en Costa Rica con modelos externos que emplean el uso de sustancias psicoactivas .....	110
<b>CAPÍTULO V-CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES .....</b>	<b>112</b>
Conclusiones .....	113
Recomendaciones.....	115
<b>CAPÍTULO VII-REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....</b>	<b>117</b>
<b>CAPÍTULO VIII: ANEXOS .....</b>	<b>137</b>
Anexo 1. Clasificación según niveles de evidencia .....	138

Anexo 2. BDI Ítems.....	163
Anexo 3. Hamilton Score .....	164
Anexo 4 .....	165

## V. LISTA DE TABLAS

Tabla 1. Criterios diagnósticos del trastorno depresivo mayor DSM-V .....	15
Tabla 2. Criterios diagnósticos de un episodio depresivo según CIE-10.....	16
Tabla 3. Manifestaciones clínicas de la depresión .....	25
Tabla 4. Manejo de la depresión según DSM-V .....	26
Tabla 5. Recomendaciones para el manejo farmacológico habitual de la depresión CIE-10 .....	28
Tabla 6. Características de los Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina de segunda generación.....	30
Tabla 7. Características de los inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina.....	32
Tabla 8. Características de los antidepresivos atípicos .....	33
Tabla 9. Características de antipsicóticos de segunda generación .....	35
Tabla 10. Características de la ketamina y esketamina .....	37
Tabla 11. Características del litio .....	38
Tabla 12. Características de los antidepresivos tricíclicos .....	40
Tabla 13. Características de los inhibidores de la monoamina oxidasa .....	42
Tabla 14. Efectos adversos del uso de psilocibina .....	47
Tabla 15. Características del LSD .....	48
Tabla 16. Sistemas del cuerpo humano afectados por el cannabis.....	50
Tabla 17. Efectos adversos de DMT .....	51
Tabla 18. Datos recolectados de los lineamientos internacionales. ....	60
Tabla 19. Dosis máximas permisibles de cannabis en el estado de Florida.....	66
Tabla 20. Análisis de la recolección de información sobre psilocibina .....	82
Tabla 21. Análisis de la recolección de información sobre Cannabis.....	87
Tabla 22. Análisis de la recolección de información sobre N, N-Dimetiltriptamina (DMT).....	91
Tabla 23. Análisis de la recolección de información sobre LSD .....	95
Tabla 24. Comparación de beneficios y contras de fármacos en las guías de Costa Rica .....	99

Tabla 25. Evidencia científica que apoya la utilización del uso del DSM-V.....	102
Tabla 26. Evidencia científica que apoya la utilización del uso del CIE-10.....	103
Tabla 27. Deficiencia y limitaciones del DSM-V .....	107
Tabla 28. Deficiencias y limitaciones del CIE-10.....	107
Tabla 29. Beneficios y contras de las sustancias psicoactivas .....	108

## VI. LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Factores de riesgo de la depresión .....	20
Figura 2. Efectos fisiológicos de psicoactivos simplificado .....	25
Figura 3. Esquema general de la implementación de psilocibina .....	65
Figura 4. Esquemas de tratamiento mediante la utilización de cannabis .....	69
Figura 5. Esquema de micro dosificación con LSD.....	70
Figura 6. Esquema de una dosis significativo de LSD o DMT .....	70
Figura 7. Diagrama temporal del estudio de Griffith et al., .....	79
Figura 8. Esquema de manejo de consulta privada (DSM-V) de la depresión en Costa Rica .....	104
Figura 9. Esquema de manejo privado (DSM-V) de la depresión específico en Costa Rica .....	105
Figura 10. Esquema de manejo de consulta pública (CIE-10) de la depresión en Costa Rica .....	106

## VII. Lista de Abreviaturas

Abreviatura	Significado
a. C.	Antes de Cristo.
ACTH	Hormona adrenocorticotropa.
AINE	Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos.
AMPA	Alfa Amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropionico.
APA	American Psychiatric Association.
AT	Alianza terapéutica.
BDI	Beck Depression Inventory.
BDI-II	Beck Depression Inventory II.
BDNF	Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro.
BPRS	Escala Breve de Calificación Psiquiátrica.
BSI	Brief Symptom Inventory.
CANTAB	Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery.
CBD	Cannabidiol.
CCSS	Caja Costarricense de Seguro Social.
CIE-10	Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud Décima Revisión
CPF	Corteza Prefrontal.
CRF	Hormona Factor Liberador de Corticotropina.
DEA	Administración para el Control de Drogas.
DMT	N, N-Dimetiltriptamina.
DSM	Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales.
D2	Receptores de dopamina tipo 2.
EDUS	Expediente Único Digital de Salud.

FC	Frecuencia Cardiaca.
FDA	Administración de Alimentos y Medicamentos.
FMRI	Resonancia Magnética Funcional.
GAF	Global Assessment of Functioning.
GRID-HAMD	Escala de Evaluación GRID–Hamilton para la Depresión.
HADS-D	Hospital Anxiety and Depression Scale.
HAM-D	Escala de Evaluación de Depresión de Hamilton.
HRS	Hallucinogen Rating Scale.
IECA	Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.
IMAO	Inhibidores de Monoamina Oxidasa.
IMCA	Agencia de Cannabis Médico de Israel.
IRSN	Inhibidores de la recaptación de Serotonina y Norepinefrina.
ISRS	Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina.
LSD	Dietilamida de Ácido Lisérgico.
MADRS	Montgomery–Asberg Depression Rating Scale.
MAO	Monoamina Oxidasa.
MEQ30	Mystical Experience Questionnaire.
MET	Multifaceted Empathy Test.
MTOR	Objetivo Mamífero de la Rapamicina.
MRQ	Monitor Rating Questionnaire.
MS	Mystical Scale.
NET	Transportadores de Norepinefrina.
NICE	National Institute for Health and Care Excellence.

NMDA	N-metil-D-aspartato.
OHS	Oregon Health Authority.
OMS	Organización Mundial de la Salud.
OPS	Organización Panamericana de la Salud.
PCT	Picture Concept Test.
POFLE	Prediction of Future Life Events.
POMS	Profile of Mood States for Depression.
PS	Presión Sistólica.
QIDS	Quick Inventory of Depressive Symptoms.
QIDS-SR16	Quick Inventory of Depressive Symptoms—Self-Report (16 items).
RC	Ritmo Cardíaco.
SAMe	S-adenosilmetionina
SAP	Special Access Programs (Programas de Acceso Especial).
SCL-90-R	Symptom Checklist-90-Revised.
SERT	Transportadores de Serotonina.
SHAPS	Snaith–Hamilton Pleasure Scale.
STAI	State-Trait Anxiety Inventory.
SWLS	Satisfaction with Life Scale.
TCA	Antidepresivos Tricíclicos.
TDM	Trastorno Depresivo Mayor.
TEPT	Trastorno de Estrés Postraumático.
TGA	Therapeutic Goods Administration.
THC	Delta-9-Tetrahidrocannabinol.
TOC	Trastornos Obsesivos Compulsivos.

TrkB	Receptor de tirosina quinasa B.
TSH	Hormona estimulante de la tiroides.
T3	Triyodotironina.
T4	Tiroxina.
5D-ASC	Five Dimension Altered State of Consciousness.
5HT2A	Receptor de Serotonina Tipo 2A.

## CAPÍTULO I-INTRODUCCIÓN

## 1.1. Introducción

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la depresión como “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 concentración”.<sup>1</sup>

Según la OMS para el año 2023, se estima que la depresión afectó al 3,8% de la población global, con tasas más altas entre adultos, 4% para hombres y 6% para mujeres y adultos mayores de 60 años un 5,7%. A nivel mundial, alrededor de 280 millones de personas sufren de depresión, esta condición es aproximadamente un 50% más común entre mujeres que entre hombres y se cree que un 10% de las mujeres embarazadas o que recién acaban de dar a luz experimentan un episodio de depresión.<sup>1</sup>

El tratamiento habitual de esta enfermedad implica una intervención integral, la participación de un médico psiquiatra y usualmente el manejo se da con fármacos como: antidepresivos tricíclicos, atípicos, inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina o una combinación de estos con o sin medicamentos ansiolíticos que proveen un efecto sinérgico.<sup>2</sup>

El abordaje interdisciplinario se fortalece con consulta en psicología y sugerencias para iniciar o aumentar actividades físicas, como ejercicio o deporte, así como ajustes en la alimentación, suplementación de vitamina D y exposición solar.<sup>3</sup>

La Organización Panamericana de la Salud (OPS), define las sustancias psicoactivas como “diversos compuestos naturales o sintéticos, que actúan sobre el sistema nervioso generando alteraciones en las funciones que regulan pensamientos, emociones y el comportamiento”.<sup>4</sup>

Los primeros usos de estas sustancias psicoactivas como método de tratamiento ante enfermedades o trastornos psiquiátricos como la depresión, por ejemplo, fueron en el año de

1940 y continuaron hasta 1970, principalmente en los Estados Unidos por psiquiatras de la fuerza militar y en Europa por psiquiatras hospitalarios. En ese período, los estudios carecían de estandarización y no cumplían con los criterios psiquiátricos actuales.<sup>5</sup>

Para efectos de este ensayo, se analiza y se compara estudios cuyo enfoque es el uso de psicoactivos para el abordaje de depresión con el fin de generar un consenso sobre la eficacia en comparación con el abordaje habitual en Costa Rica.

## **1.2. Definición del Problema**

¿Cuál es el mejor abordaje terapéutico para el tratamiento de la depresión según la reciente evidencia?

## **1.3. Justificación del Problema**

El objetivo principal de la presente investigación es pormenorizar la evidencia científica en el abordaje de la depresión mediante el uso de sustancias psicoactivas, para generar una comparativa con el abordaje del diagnóstico habitual y analizar si la implementación de estas sustancias al tratamiento de la depresión tiene un beneficio para el abordaje de esta patología en Costa Rica. Las sustancias psicoactivas en el estudio actual consisten en psilocibina, dietilamida de ácido lisérgico (LSD), cannabis y N, N-dimetiltriptamina (DMT).

La depresión es uno de los trastornos mentales más comunes y debilitantes a nivel global, y su prevalencia continúa en aumento. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la depresión afecta a más de 280 millones de personas en todo el mundo, lo que la convierte en una de las principales causas de discapacidad.<sup>1</sup>

A pesar de la disponibilidad de tratamientos convencionales, como los antidepresivos y las terapias psicológicas, un número significativo de pacientes no experimenta una mejora sustancial o prolongada de sus síntomas, lo que ha generado un creciente interés en explorar alternativas terapéuticas.

Uno de los principales obstáculos que enfrentan las personas con depresión es el estigma social asociado a estos problemas. El estigma en torno a la salud mental sigue siendo común en muchas culturas, incluida la costarricense, lo que genera una resistencia generalizada a solicitar apoyo o buscar algún tratamiento.<sup>2</sup>

Las personas que padecen trastornos mentales a menudo temen ser juzgadas o etiquetadas, lo que lleva a que oculten sus síntomas y, por ende, no tengan acceso al

tratamiento adecuado. La invisibilidad de los problemas de salud mental en este contexto puede llevar a una subrepresentación de los casos, lo que a su vez dificulta la planificación de políticas públicas eficaces y la asignación de recursos para abordar la salud mental de manera integral.<sup>6</sup>

Según Araya et al., (2020), en Costa Rica los hombres presentan una menor tasa de asistencia a los servicios de salud en comparación con las mujeres, lo que podría estar relacionado con los factores culturales que restringen su acceso al autocuidado. Esta subrepresentación de los hombres en los servicios de salud mental podría ser uno de los factores que contribuye a la falta de reconocimiento de la magnitud del problema en el país.<sup>6</sup>

Adicionalmente, las mujeres en Costa Rica enfrentan condiciones adversas más pronunciadas, como violencia de género, inequidad económica y social, que incrementan su exposición al estrés psicosocial y contribuyen a un mayor riesgo de desarrollar trastornos de ánimo, incluida la depresión.<sup>6</sup>

En términos de tratamiento, la depresión se aborda tradicionalmente a través de una combinación de intervenciones farmacológicas y psicoterapéuticas. Los medicamentos comúnmente recetados incluyen los antidepresivos, en particular los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), que actúan modulando los niveles de serotonina en el cerebro.<sup>7</sup>

Uno de los mayores desafíos en el tratamiento de la depresión es la baja tasa de adherencia de los pacientes al tratamiento. Según el estudio de Torres et al., (2019), se estima que entre el 30% y el 70% de los pacientes interrumpen su tratamiento durante los primeros tres meses, lo que a menudo se debe a efectos secundarios no deseados, la falta de respuesta o la percepción de que los medicamentos no producen cambios significativos.<sup>7</sup>

Las guías clínicas sugieren que los antidepresivos deben ser mantenidos por al menos un año después de la remisión de los síntomas, y en algunos casos, hasta seis meses después de que se haya alcanzado una respuesta favorable en el tratamiento. Sin embargo, la

discontinuidad del tratamiento es un fenómeno común y preocupante, ya que puede llevar a recaídas y a una cronificación de la depresión.<sup>7</sup>

Además, los efectos secundarios, a menudo resultan en la insatisfacción del paciente y en una menor adherencia al tratamiento. Estos desafíos resaltan la necesidad urgente de explorar enfoques alternativos que puedan ofrecer soluciones más eficaces, rápidas y con menos efectos adversos.

La investigación en el ámbito de la salud mental ha comenzado a incluir nuevas opciones terapéuticas, entre ellas el uso de sustancias psicoactivas para tratar la depresión. A pesar de que el uso de estas sustancias en contextos recreativos es ampliamente conocido, su potencial terapéutico, especialmente en el tratamiento de trastornos psiquiátricos, ha sido objeto de estudios cada vez más profundos.

En países como Estados Unidos, Alemania, Suiza y Noruega, se están llevando a cabo investigaciones que exploran el uso de sustancias como la psilocibina, el LSD, el DMT y el cannabis en el tratamiento de la depresión. Estos estudios han dado resultados prometedores, mostrando que administradas en un entorno controlado y con la supervisión adecuada de profesionales de la salud, estas sustancias pueden tener efectos terapéuticos significativos en la reducción de los síntomas de la depresión, incluso en casos resistentes al tratamiento convencional.<sup>8,9</sup>

El uso de estas sustancias ha mostrado resultados positivos en varios ensayos clínicos, donde una sola dosis ha sido suficiente para provocar mejoras sustanciales en la sintomatología depresiva durante un periodo de hasta seis meses.<sup>8,9</sup>

A pesar de los resultados positivos obtenidos en muchos estudios internacionales, se necesita más investigación para comprender con mayor profundidad la seguridad y la eficacia de estas sustancias en el tratamiento de la depresión.

Además, los efectos a largo plazo del uso de sustancias psicoactivas para tratar la depresión aún no están completamente claros, por lo que es fundamental continuar con

estudios más amplios y prolongados que comparen estos tratamientos con los enfoques convencionales. Es importante investigar si la incorporación de estas sustancias en un contexto controlado y supervisado podría ofrecer una solución más eficaz y accesible para los pacientes costarricenses.

## **1.4. Objetivos**

### **1.4.1. Objetivo General**

- Analizar la evidencia científica en el abordaje de depresión mediante el uso de sustancias psicoactivas para generar una comparativa con el abordaje habitual.

### **1.4.2. Objetivos Específicos**

- Describir la evidencia científica actualizada (2019 -2024) acerca del abordaje de depresión mediante el uso de sustancias psicoactivas.
- Revisar los resultados del uso de los lineamientos actuales en Costa Rica acerca del abordaje de depresión.
- Comparar los diferentes modelos de abordaje de depresión en Costa Rica con modelos externos que utilizan sustancias psicoactivas.

## **1.5. Antecedentes**

### **1.5.1. Antecedentes Internacionales**

Chiquini, en su revisión publicada en el año 2023, menciona que la micro dosificación con alucinógenos es un avance para retomar el cese de las investigaciones sobre este tema años atrás, que ofrece una alternativa para las dificultades mentales graves, mortales y crónicas. Posteriormente se menciona que hay un índice alto de aparición de efectos paradójicos, que se debe considerar en personas que consumen dosis de manera recreativa. En aquellos que conocen sobre la micro dosificación y deciden implementarlo como parte de su consumo normal, existe evidencia de un mejor efecto cuando es acompañado por profesionales de la salud.<sup>10</sup>

Lesmes, en su investigación publicada en el año 2023, señala que la administración de psilocibina es una alternativa viable en psicoterapia para el tratamiento de pacientes con depresión, siempre y cuando se administre en un entorno seguro y sea supervisado por profesionales de la salud, además evidencia que esta sustancia psicoactiva induce a las personas en experiencias profundas generando un impacto en sus vidas tanto emocional como espiritual lo cual se relaciona con un aumento en la sensación de bienestar general.<sup>11</sup>

Es importante recalcar que las sustancias psicoactivas, si se consumen sin control, pueden llegar a ser un peligro dependiendo de factores como la dosis, la frecuencia de uso, el tipo de sustancia psicoactiva que se pretende utilizar y la salud física del paciente que las consume.<sup>11</sup>

Acosta, en su monografía publicada en el año 2020, logró denotar mejor respuesta de los pacientes crónicos a la psilocibina, después de haber empleado todos los recursos terapéuticos disponibles y respetando los parámetros científicos aprobados, encontró que no presenta adicción en los pacientes. Adicionalmente mostró una efectividad alta en comparación con otros medicamentos y placebos, destacando su segura aplicación con micro dosis en ambientes controlados durante doce horas con personal médico, evidenciando mínimos efectos secundarios.<sup>12</sup>

Concluye mencionando que es importante demostrar que los estudios van aumentando, abriendo la posibilidad de investigar y hacer una mejor descripción de la molécula, así como comprender su interacción neuronal, métodos de aplicación y resultados para los pacientes que presentan este trastorno de la depresión. Espera que en los próximos años los avances sean crecientes y las legislaciones sean un poco más abiertas para permitir trabajar en este campo fuertemente buscando medicamentos naturales que brinden más oportunidades a la sociedad.<sup>12</sup>

Goodwin et al., mencionan en su estudio publicado en el año 2020, los posibles efectos terapéuticos de la psilocibina para la depresión resistente al tratamiento. Los hallazgos sugieren que una única dosis de 25 mg de psilocibina resultó en reducciones significativas en las puntuaciones de depresión en un periodo de tres semanas en comparación con dosis más bajas, pero también estuvo asociada a efectos adversos.<sup>13</sup>

Raison et al., en este ensayo aleatorizado divulgado en el año 2023, demostró que una dosis única de psilocibina administrada con apoyo psicosocial se asoció con reducciones clínicas y estadísticas significativas en los síntomas depresivos y mejoras en las medidas de discapacidad funcional en comparación con una dosis placebo de niacina de 100 mg administrada bajo un protocolo idéntico.

No se registraron eventos adversos graves relacionados con el tratamiento durante el estudio, pero el tratamiento con psilocibina se asoció con un aumento en la tasa de eventos adversos en general la mayoría de los cuales ocurrieron durante o después del periodo de dosificación, los cuales consistieron en: ideación suicida activa evaluada con la Escala de calificación de gravedad del suicidio de Columbia, presión arterial o frecuencia cardíaca elevadas, cefaleas, náuseas y efectos perceptivos visuales.<sup>14</sup>

Więckiewicz et al., en su revisión al analizar estudios calificados publicada en el 2021, mencionan que la psilocibina y DMT pueden ser eficaces y útiles para el tratamiento

de la depresión y dado al interés social de los psicodélicos, los estudios sobre el uso de LSD en el tratamiento de la depresión son urgentes.<sup>15</sup>

Reiff et al., mencionan que los ensayos clínicos aleatorizados respaldan la eficacia del MDMA en el tratamiento de TEPT y psilocibina en el tratamiento de la depresión y la ansiedad relacionada con el cáncer. La investigación que respalda el uso de LSD y ayahuasca en el tratamiento de trastornos psiquiátricos es preliminar, aunque es prometedor.<sup>16</sup>

En general, la base de datos es insuficiente para que sea aprobada por la FDA cualquier sustancia o compuesto psicodélico para el uso clínico rutinario en trastornos psiquiátricos como la depresión en estos momentos, pero se justifica la investigación continua sobre la eficacia de los psicodélicos para el tratamiento de dichos trastornos.<sup>16</sup>

Canales, en su revisión sistemática publicada en el 2020, habla de cómo hay una falta de estudios con LSD en humanos para tratar la depresión. Sin embargo, se han llevado a cabo investigaciones utilizando otras sustancias psicoactivas que han demostrado mejoras en pacientes, por ejemplo, en un estudio con pacientes con trastorno depresivo mayor, se encontró que una sola dosis de ayahuasca produjo una reducción significativa de síntomas como el estado de ánimo, la culpabilidad y la ideación suicida.<sup>17</sup>

Por otro lado, varios estudios han demostrado que la psilocibina, que tiene efectos similares al LSD, pero menos duraderos, tiene efectos antidepresivos y ansiolíticos a corto y a largo plazo en personas con resistencia a tratamientos convencionales para la depresión, así como pacientes con ansiedad relacionada con cánceres terminales.<sup>18</sup>

### **1.5.2. Antecedentes Nacionales**

Arce et al., en su investigación realizada en el año 2020 concluye que la psilocina, cuya estructura molecular es muy similar a la de la serotonina (5-HT), ejerce efectos psicoactivos al interactuar principalmente con los receptores 5-HT1A, 5-HT2A y al unirse a este segundo receptor aumenta la liberación de glutamato, lo que activa receptores Ácido N-

metil-D-aspartico (NMDA) y ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiónico (AMPA) por la acción del glutamato. Estos efectos han mostrado tener potencial terapéutico durante sesiones de psicoterapia, mejorando el estado de ánimo y reduciendo diversos síntomas de enfermedades mentales como la depresión.<sup>19,20</sup>

Además, menciona que se ha investigado el uso de psilocina en el tratamiento de otros trastornos psiquiátricos relacionados con desequilibrios en los niveles de serotonina en el cerebro. Ha habido casos exitosos en la reducción de síntomas depresivos en pacientes con enfermedades terminales, así como en la disminución del consumo de sustancias nocivas como el alcohol y otras drogas. Estos estudios sugieren un potencial terapéutico significativo de la psilocina y compuestos relacionados en el tratamiento de diversas condiciones psiquiátricas, aunque es crucial realizar más investigaciones clínicas para establecer protocolos seguros y efectivos de uso terapéutico.<sup>19</sup>

Erak, en su revisión bibliográfica publicada en el año 2022, menciona que la ketamina es una opción terapéutica reciente reservada para pacientes que no responden a tratamientos convencionales para la depresión. Antes de administrar esta sustancia, se debe verificar la falta de respuesta a otras terapias y asegurarse de que no haya contraindicaciones médicas, especialmente en mujeres que podrían quedar embarazadas, dado que la seguridad en este grupo aún no está completamente establecida.<sup>21</sup>

Aunque es una alternativa relativamente nueva, se ha observado que la ketamina puede proporcionar beneficios antidepresivos a largo plazo, prolongando los intervalos entre episodios de depresión recurrente. Este aspecto podría significar una ventaja clínica significativa, potencialmente ampliando su uso más allá de casos refractarios hacia un papel inicial en el tratamiento de la depresión.<sup>21</sup>

Es pertinente asociar la depresión refractaria con el trastorno depresivo recurrente, ya que la esketamina se utiliza principalmente para tratar la depresión resistente al tratamiento, que a menudo afecta a pacientes con trastorno depresivo recurrente. No obstante, también es importante reconocer que depresión resistente no siempre implica que el paciente tenga un

trastorno depresivo recurrente, aunque en muchos casos los pacientes con depresiones recurrentes sean los que más se beneficien de este tratamiento.

Por lo tanto, la salvedad de la resistencia al tratamiento (y no solo la recurrencia del trastorno) es crucial para determinar la indicación clínica de esketamina.

## CAPÍTULO II-MARCO TEÓRICO

## **2.1. Depresión**

El ministerio de Salud de Costa Rica adopta la definición de la Organización Mundial de Salud (OMS) de depresión como “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 concentración”.<sup>22</sup>

### **2.1.1. Clasificación de depresión**

La depresión se clasifica en trastorno de desregulación con humor disruptivo, depresión mayor, depresión menor o trastorno de depresión persistente (distimia), trastorno premenstrual disfórico, trastorno depresivo vinculado a otra condición médica, trastorno depresivo especificado y trastorno depresivo no especificado, según el Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM V).<sup>3</sup>

### **2.1.2. Definición de depresión menor**

La depresión menor, también llamada distimia es un trastorno mental que se caracteriza por comportamientos depresivos con una severidad baja pero que se da de una manera más persistente a lo largo del tiempo y tiene una alta probabilidad de volverse crónico si no se trata a tiempo.<sup>3</sup>

Los síntomas más comunes de la depresión menor son: sentimientos de desesperanza, ansiedad, baja autoestima, pérdida de peso, pérdida de energía y dolores generales en el cuerpo. Se puede ver a cualquier edad desde niños hasta adultos mayores, en menores se puede identificar cuando estos tienen cambios de comportamiento abruptos y se comienza a ver una actitud pesimista y de baja motivación al realizar sus actividades diarias.<sup>23</sup>

### 2.1.3. Definición de depresión mayor

Depresión mayor consiste en una persistencia de humor depresivo, pérdida de interés en actividades que previamente eran disfrutables, sentimientos de culpa o sin valor, falta de energía, falta de concentración, disminución o aumento de peso, disminución del apetito, agitación, lentificación de la capacidad motora, alteración del curso o capacidad de conseguir el sueño o ideas suicidas según la OMS.<sup>24</sup>

### 2.1.4. Criterios de depresión menor y mayor

#### 2.1.4.1. Criterios mayores

Según el DSM-V, tabla 9. Criterios DSM-5 para el diagnóstico del TDM (trastorno depresivo mayor), se requiere lo siguiente:

Tabla 1. Criterios diagnósticos del trastorno depresivo mayor DSM-V

<ul style="list-style-type: none"><li>. Cinco (o más) de los síntomas siguientes han estado presentes durante el mismo periodo de un mínimo de 2 semanas con cambio en su funcionalidad. Presencia de al menos un síntoma de (1) estado de ánimo depresivo o (2) pérdida de interés o de placer.</li><li>. Estado de ánimo deprimido la mayoría del tiempo, expresado subjetivamente u observado por otros.</li><li>. Pérdida de interés o placer en casi todas actividades, la mayoría del tiempo expresado subjetivamente u observado por otros.</li><li>. Pérdida de peso (5%) en un mes, sin intención o disminución o aumento de apetito la mayoría del tiempo.</li><li>. Insomnio o hipersomnia la mayoría del tiempo.</li><li>. Agitación psicomotriz o enlentecimiento observado por otros, no sólo subjetivo.</li><li>. Adinamia o fatiga general la mayoría de los días.</li><li>. Sensación de inutilidad o culpabilidad excesiva o inapropiada (puede ser por delirio) la mayoría del tiempo (no simplemente por estar enfermo).</li><li>. Reducción pasiva de su capacidad de pensar, concentrarse, tomar decisiones, la mayoría del tiempo, expresado subjetivamente u observado por otros.</li><li>. Pensamientos de muerte recurrentes (no solo miedo a morir), concepción de ideas suicidas sin plan de ejecución, con plan de ejecución o con intentos previos de suicidio.</li></ul>
<p>B. La manifestación de su sintomatología genera malestar clínicamente significativo o deterioro de su vida social, laboral u otras áreas importantes.</p>

C. El episodio no se puede atribuir a otra causa o afectación fisiológica, enfermedad médica o sustancia química.

D. El episodio no se explica mejor por otra enfermedad psiquiátrica como: trastorno esquizoafectivo, esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno delirante, u otro trastorno especificado o no especificado de estas variaciones.

E. Nunca experimentó un episodio maníaco o hipomaníaco.

Fuente: elaboración propia con base en la referencia <sup>3</sup>

Tabla 2. Criterios diagnósticos de un episodio depresivo según CIE-10

<p>. Criterios generales para episodio depresivo</p>
<p>La duración de la sintomatología depresiva debe durar un mínimo de dos semanas. El episodio no tiene base en el abuso de drogas psicoactivas o enfermedad mental orgánica. No hay presencia de síntomas hipomaníacos o maníacos para cumplir con el diagnóstico de trastorno maníaco.</p>
<p><b>B. Presencia de al menos dos de los siguientes síntomas</b></p>
<p>Humor depresivo claramente anormal para el individuo, aparente durante la mayoría del día, la mayoría de los días, posterior a una circunstancia ambiental y persiste por un mínimo de dos semanas. Pérdida significativa de interés o capacidad de disfrutar actividades que previamente generaban placer. Falta de vitalidad, disminución de la energía o aumento de la fatigabilidad.</p>
<p><b>C. Además, debe estar presente uno o más síntomas de la siguiente lista, para que la suma total sea al menos de 4</b></p>
<p>Alteración de confianza y de la auto visualización con sentimientos de inferioridad. Reproches desproporcionados y sentimientos de culpa en exceso a sí mismo. Ideas recurrentes de suicidio o conductos suicidas. Alteración de la capacidad de concentrarse, acompañadas de falta de decisiones y vacilaciones. Alteraciones de la capacidad motor. Alteraciones en el patrón de sueño. Alteraciones de apetito con el efecto correspondiente de peso.</p>

Fuente: elaboración propia con base en la referencia <sup>24</sup>.

### **2.1.5. Definición de depresión resistente**

La definición de depresión resistente aceptada por el FDA y la Agencia Europea de Medicinas es, fallo para responder a dos o más regímenes de antidepresivos adecuados en dosis y duración del tratamiento.<sup>25</sup>

Se afirma comúnmente que la depresión resistente al tratamiento afecta aproximadamente al 30% de las personas que reciben tratamiento con antidepresivos en entornos de investigación, mientras que su prevalencia en la práctica real se estima que varía entre el 6% y el 55%.<sup>25</sup>

El término "California Rocket Fuel" (CRF) hace referencia a la combinación de dos medicamentos: venlafaxina y mirtazapina, que se utiliza en el tratamiento de la depresión resistente. Esta combinación tiene la ventaja de ser más eficaz y de controlar rápidamente los síntomas depresivos en algunos casos, pero también puede generar efectos secundarios graves.<sup>26</sup>

La combinación tiene una acción sinérgica, actuando sobre los sistemas noradrenérgico y serotoninérgico, lo que puede llevar a una mejora rápida de los síntomas depresivos. Sin embargo, el uso de CRF aumenta el riesgo de efectos secundarios como sedación, aumento de peso y en algunos casos, efectos graves como el síndrome serotoninérgico o el cambio hacia un estado hipomaníaco o maníaco. La combinación debe evaluarse cuidadosamente en función de los riesgos y beneficios.<sup>26</sup>

CRF podría ser útil como tratamiento de primera línea en pacientes con depresión resistente, insomnio y ansiedad, pero también se debe considerar el riesgo de efectos adversos graves. Es crucial que los médicos monitoreen de cerca a los pacientes durante el tratamiento con esta combinación.<sup>26</sup>

## **2.2. Epidemiología de la depresión**

Dado que la tasa de incidencia de depresión en el mundo es del 4% anual, se puede estimar que en Costa Rica este trastorno afecta a un mínimo de 200,000 habitantes cada año. Se estima que el 6% de las mujeres padece de depresión en comparación con el 4% de los hombres, y que, en los adultos mayores de 60 años, la tasa de incidencia es del 5.7%. Estos datos representan el promedio mundial y no reflejan el porcentaje actual en Costa Rica. Por lo tanto, no existen estudios que representen con exactitud la tasa de depresión en Costa Rica debido a fallas metodológicas.<sup>2</sup>

En Costa Rica, cada caso de depresión es reportado a través del sistema de Expediente Digital Único de Salud (EDUS), donde se documenta y es llevado al consenso epidemiológico. Sin embargo, este método tiene deméritos, como que solo abarca las personas que llegan al servicio, solo incluye a personas que tienen depresión notable.<sup>2</sup>

El porcentaje de hombres que asisten al sistema de salud es menor en comparación con las mujeres, debido a factores sociales y culturales, se ha documentado que muchos hombres no expresan sus emociones ni su depresión.<sup>2</sup>

En un estudio hecho en 2022, se documentó utilizando los datos de la Caja Costarricense del Seguro Social, que la tasa de incidencia de depresión de 2014 a 2017 fue 1.08% a 1.14% con una diferencia entre géneros 0.80% a 0.84% en mujeres y 0.28% a 0.30% en hombres.<sup>2</sup>

## **2.3. Factores de riesgo de la depresión**

- Aspectos personales como trastornos alimentarios.<sup>27</sup>
- Aspectos cognitivos como el deterioro cognitivo propiamente dicho.<sup>27</sup>
- Aspectos sociales como bajo nivel socioeconómico.<sup>27</sup>
- Aspectos familiares como la falta de redes de apoyo, una ruptura matrimonial, entre otras.<sup>27</sup>

- Aspectos genéticos como antecedentes familiares de depresión.<sup>27</sup>
- Aspectos biológicos como la falta de horas de sueño y descanso.<sup>27</sup>

Otros factores importantes son:

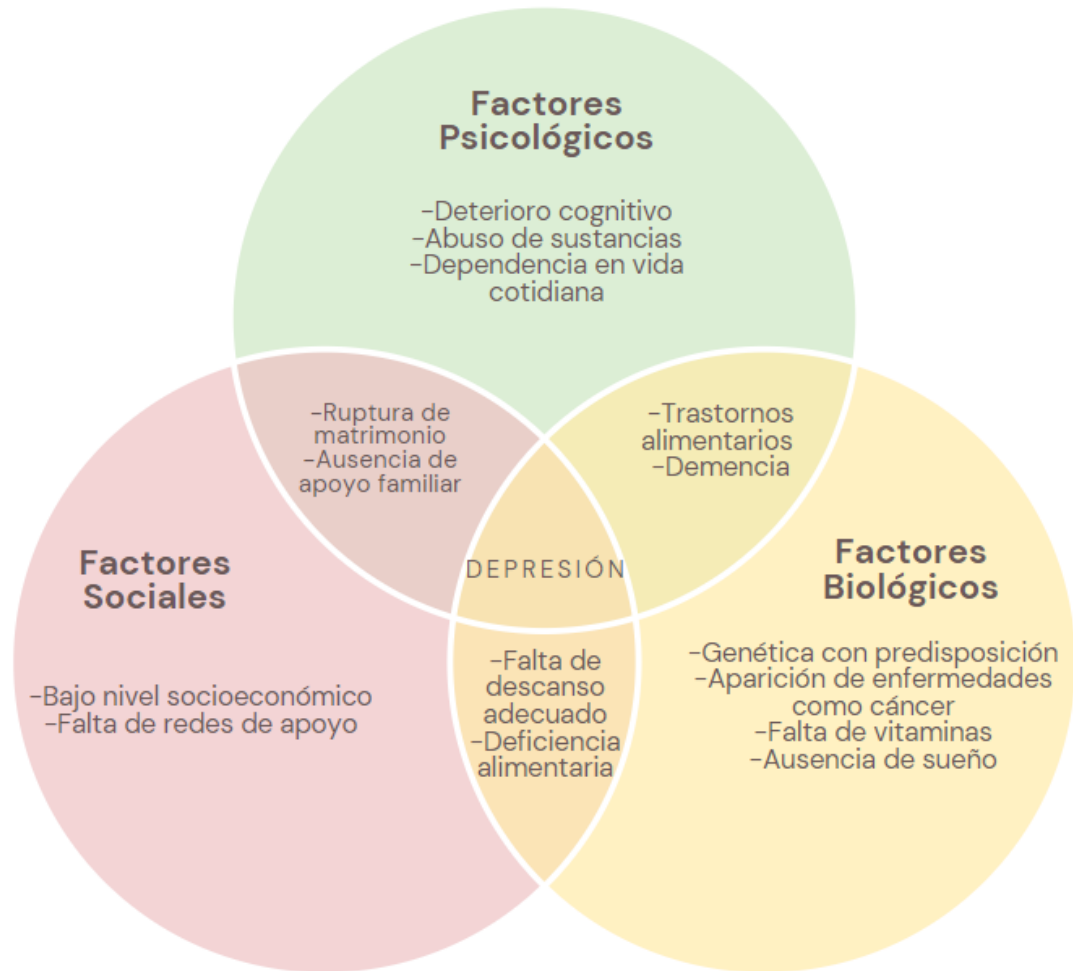
Las manifestaciones asociadas a enfermedades previas que causan dolor, las enfermedades crónicas y los antecedentes de demencia, entre otros.<sup>27</sup>

Los trastornos alimentarios con déficit de vitamina D o con bajo aporte de serotonina, o de sus precursores, pueden aumentar el riesgo de padecer depresión. Aunado a ello, la disminución de la exposición a los rayos solares, que producen vitamina D en la piel, puede contribuir a la aparición de una depresión profunda.<sup>27</sup>

En cuanto a las alteraciones cognitivas, la disminución de las capacidades previas que permitieron una buena calidad de vida y autonomía aumenta la frustración y la incapacidad de realizar actividades básicas de la vida diaria, incluso la dependencia de familiares u otras personas, para realizar actividades básicas, puede desencadenar un cuadro de depresión, que empeora con la progresión de la enfermedad.<sup>27</sup>

Factores sociales, como las dificultades familiares o la escasez de recursos socioeconómicos, disminuyen la capacidad de recibir apoyo. La sensación de incapacidad para mejorar la situación facilita el inicio de la depresión.<sup>27</sup>

Figura 1. Factores de riesgo de la depresión



Fuente: elaboración propia con base en la referencia<sup>27</sup>.

## 2.4. Fisiopatología y anatomía de la depresión

Se utilizarán las estructuras cerebrales relacionadas a las vías de serotonina, glutamato, ácido gamma aminobutírico, norepinefrina y dopamina como la anatomía asociada a la depresión.

La serotonina es el neurotransmisor más relacionado con la depresión. Sus estructuras anatómicas se originan en los núcleos del rafe y abarcan un trayecto que incluye la corteza prefrontal, la corteza cingulada anterior, los ganglios basales, el sistema límbico, el

hipotálamo, el centro de sueño del tronco encefálico (tronco encefálico a nivel del puente), la médula espinal, la zona quimiorreceptora del tronco encefálico y los receptores periféricos del intestino.<sup>28</sup>

Cada porción tiene su rol en la función de la serotonina. El área de la corteza prefrontal está involucrada en el control del ánimo, mientras que los ganglios basales intervienen en los movimientos, las acciones y las ideas compulsivas.<sup>28</sup>

La zona del sistema límbico revela su implicación en la ansiedad, mientras que el hipotálamo está relacionado con la alimentación. Los centros de sueño regulan el ritmo circadiano, y su conexión con la médula espinal influye en la respuesta ante el deseo sexual. Por último, los receptores periféricos en el intestino participan en la motilidad intestinal.<sup>28</sup>

El glutamato y el ácido gamma aminobutírico (GABA) son neuromoduladores que inhiben o excitan la cascada de funciones de la corteza frontal, corteza cingulada anterior, el tálamo, área tegmental ventral, hipocampo y núcleo accumbens entre otras. Según Sarawagi et al., depleción de niveles de neurotransmisores monoaminas, reducción en la expresión de receptores, reducción en la neurotransmisión de estos, disminución de neuronas glutamatérgicas y reducción en el metabolismo de glutamato son las causas de la depresión mayor.<sup>29</sup>

La vía de neurotransmisión de GABA contiene interneuronas que se identifican por receptores de somatostatina y par albúmina. Estas interneuronas representan el 30 y 40% de la totalidad de interneuronas de GABA. Sarawagi et al., indica que estudios post mortem en personas con depresión mayor, mostraron niveles reducidos de estas interneuronas. Posteriormente, indican que animales genéticamente modificados con delección de receptores de GABA mostraron fenotipos depresivos.<sup>29</sup>

La norepinefrina es producida en el locus coeruleus del tronco encefálico, el hipotálamo y las glándulas suprarrenales. La porción ubicada en el encéfalo genera efectos en la atención, la memoria, la vigilia, la alerta y el estado de lucha o huida.<sup>28,30</sup>

La anatomía involucrada en la vía dopaminérgica incluye el núcleo accumbens, el área tegmental ventral, el hipocampo, la amígdala, la corteza prefrontal, el hipotálamo, la corteza cingulada anterior y la habénula lateral. En esta vía, el área tegmental ventral sintetiza dopamina, el sistema límbico regula el ánimo, la memoria y la estabilidad emocional, la corteza prefrontal procesa la información y la comprensión de los estímulos, mientras que los ganglios basales controlan el movimiento.<sup>30</sup>

El enfoque principal de la anatomía involucrada se centra en el área sináptica entre las neuronas. En este espacio, que incluye la zona presináptica, el espacio sináptico (hendidura sináptica) y el segmento postsináptico, es donde los neurotransmisores propagan señales excitatorias o inhibitorias. La capacidad de estas moléculas para ejercer su acción depende de su concentración, metabolización, afinidad por el receptor, sitio de unión en el receptor, tipo específico de receptor y la cantidad de receptores específicos disponibles.<sup>30</sup>

Fuera del encéfalo, es importante mencionar que las vías tienen proyecciones fuera del sistema nervioso central. Estas porciones interactúan con la musculatura lisa, estriada y cardíaca, produciendo inhibición o excitación. La inhibición puede provocar un enlentecimiento del tránsito intestinal, mientras que la excitación puede causar un aumento en la presión arterial, promoviendo un estado de alerta durante las horas de sueño.<sup>30</sup>

En cuanto a la fisiopatología de la depresión, existen varias teorías que se fundamentan en la alteración de la anatomía, la bioquímica y los componentes sociales. Estas teorías se centran en la disfunción de las vías de serotonina, norepinefrina y dopamina, mientras que otras abarcan la atrofia de las estructuras anatómicas y las alteraciones de conectividad como mecanismos que producen la depresión.<sup>30</sup>

La disfunción de la vía serotoninérgica implica una modificación en la cantidad de neurotransmisores presentes presinápticamente, alteración en la exocitosis de las vesículas que contienen los neurotransmisores, metabolización temprana de los mismos, disminución

en la cantidad de receptores presentes o inhibición competitiva de los receptores disponibles.<sup>30</sup>

Una de las teorías más aceptadas es la limitación del aminoácido triptófano. Cuando los niveles de vitamina D son adecuados, los núcleos del rafe comienzan a sintetizar serotonina a través del aminoácido triptófano. La falta de niveles adecuados de vitamina D o una insuficiencia en el aminoácido triptófano inhibe la producción de serotonina. Otra teoría plantea que, en casos de agresión o estímulos nocivos, la vía serotoninérgica puede ser suprimida por la activación del sistema simpático.<sup>31</sup>

Cuando una persona enfrenta situaciones alarmantes, el locus coeruleus produce norepinefrina, que químicamente activa el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal. Este eje constituye un sistema simpático que incide en el sistema nervioso vegetativo, conjunto de estructuras que controlan las acciones de los órganos de forma inconsciente.<sup>32</sup>

La estimulación del hipotálamo con estímulos nocivos, tanto físicos como psíquicos, induce la secreción del factor liberador de corticotropina (CRF), que a su vez provoca la liberación de la hormona adrenocorticotropa (ACTH).<sup>32</sup>

Tras la secreción de ACTH al torrente sanguíneo, los receptores ubicados en la corteza de las glándulas suprarrenales se activan, lo que conlleva a la producción de glucocorticoides en el cuerpo. Estos glucocorticoides tienen diversos efectos, como la inducción de diuresis, la regulación de la presión arterial o su aumento, la degradación de proteínas intracelulares, la generación de hiperglucemia, y el incremento de los niveles de calcio, fosfatos y lípidos.<sup>32,33</sup>

Ante el estímulo simpático inducido por la norepinefrina, el sistema nervioso vegetativo también libera adrenalina desde la médula suprarrenal, lo que desencadena la respuesta de lucha o huida. En este estado, el cuerpo experimenta midriasis, dilatación bronquial, taquicardia, hipertensión arterial, constricción del bazo para liberar sangre al

torrente sanguíneo, vasodilatación muscular y aumento de la hormona tiroxina. Este estado de alerta favorece la hipervigilancia y la agresión, e inhibe los procesos de relajación.<sup>32,33</sup>

Si se percibe un estímulo nocivo durante un período prolongado, puede iniciarse un síndrome general de adaptación. Este síndrome consta de tres fases: la fase de alarma, en la cual ocurren los fenómenos previamente mencionados; la fase de resistencia o adaptación, durante la cual se mantienen elevados los niveles de glucocorticoides y adrenalina; y la fase de agotamiento, en la que el cuerpo carece de los componentes necesarios para mantener el estado de alerta. Esta última fase puede provocar alteraciones tisulares y patologías psicosomáticas, donde factores psicológicos generan sintomatología física, como dolor o neuralgias.<sup>33</sup>

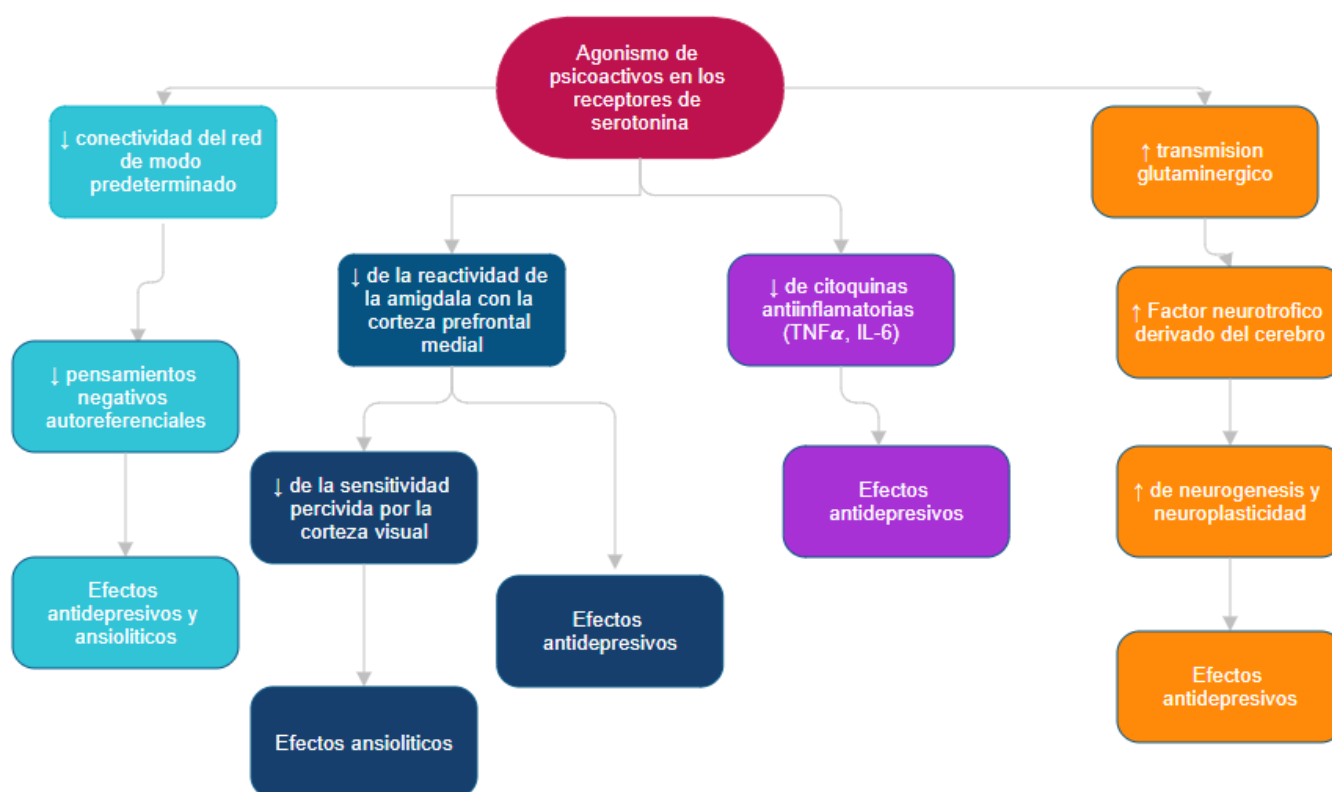
En personas con depresión, se observa un aumento en los niveles de estrés, lo que se traduce directamente en un incremento de los niveles de glucocorticoides, principalmente cortisol, que son liberados al torrente sanguíneo. Cuando el cortisol alcanza los receptores ubicados en el área tegmental ventral y el núcleo accumbens, se incrementa la transcripción de la enzima monoamino oxidasa (MAO).<sup>33</sup>

Esta enzima funciona degradando la dopamina, lo que resulta en una disminución presináptica de dopamina. Dado que la función de la vía dopaminérgica es liberar dopamina en respuesta a situaciones placenteras o de anticipación, la reducción de la hormona por la enzima MAO disminuye la cantidad que llega a su receptor postsináptico y, en última instancia, reduce el nivel excitatorio, generando efectivamente un bloqueo dopaminérgico.<sup>34</sup>

En un estudio realizado por Magianoc et al., se documenta la atrofia de estructuras cerebrales relacionadas con las vías mencionadas anteriormente. Utilizando resonancia magnética, se observa una corteza cingulada anterior más angosta en personas con depresión en comparación con el grupo de control. Posteriormente, se menciona un metaanálisis de imágenes de tensor de difusión en el cual se observan reducciones en el genu del cuerpo calloso y en la porción anterior de la cápsula interna también en pacientes con depresión.<sup>34</sup>

El estudio también menciona que, en otro estudio, utilizando resonancia magnética en pacientes en un estado de relajación, se observó una conectividad aberrante en la red de modo predeterminado. La conectividad aberrante implica una incapacidad anatómica de la neuro cognición, lo cual dificulta que el paciente identifique, afronte y supere su inconveniente.<sup>34</sup>

Figura 2. Efectos fisiológicos de psicoactivos simplificado



Fuente: elaboración propia con base en la referencia <sup>26,27,28,29,30,31,32,33,34</sup>.

## 2.5. Manifestaciones clínicas

Tabla 3. Manifestaciones clínicas de la depresión

Manifestaciones cognitivas	Manifestaciones físicas
----------------------------	-------------------------

Irritabilidad	Disminución de peso / aumento de peso
Distanciamiento de seres queridos	Pérdida o aumento de apetito
Ideas de muerte o suicidas	Aumento del deseo de sueño
Aislamiento	Pérdida de energía
Sensación de culpabilidad / emociones negativas	Pérdida de libido
Sensación de pérdida de color del mundo	Letargo
Rumia	Enlentecimiento motor
Anhedonia	Dolor de cabeza
Enlentecimiento cognitivo	Calambres
Psicosis	Problemas digestivos sin una causa física aparente

Fuente: elaboración propia con base en referencia <sup>3</sup>.

## 2.6. Manejo médico habitual de la depresión DSM-V

Tabla 4. Manejo de la depresión según DSM-V

Nivel	Tratamiento Indicado
Nivel 1 - tratamiento inicial	Tratamiento con monoterapia con antidepresivos a dosis adecuadas. <ul style="list-style-type: none"> <li>• ISRS</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IRSN</li> <li>• Vortioxetine</li> <li>• Bupropion</li> <li>• Mirtazapina</li> </ul> <p>Respuesta parcial en 2 a 4 semanas, continuar por 2 a 4 semanas más.</p> <p>Si no existe respuesta en 4 semanas, asegure optimización de dosis y pase a nivel 2.</p>
Nivel 2	<p>Evalúe adherencia y optimización de dosis.</p> <p>Cambie la monoterapia a otro fármaco dentro de la misma clase (ISRS, IRSN, bupropión o mirtazapina)</p> <p>Combina la monoterapia con:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• psicoterapia con base en evidencia</li> <li>• Antipsicóticos de segunda generación (aripiprazol, brexpiprazol o quetiapina)</li> <li>• Esketamina intranasal o ketamina intravenosa</li> <li>• Un antidepresivo (no combinar ISRS con IRSN)</li> </ul>
Nivel 3	<p>Evaluar adherencia y busque interconsulta psiquiátrica.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• ISRS o IRSN + quetiapina (problemas con tolerancia)</li> <li>• ISRS o IRSN + litio o T3</li> <li>• ISRS o IRSN + L-metilfolato S-adenosilometionin</li> <li>• Antidepresivos tricíclicos (TCA)</li> <li>• Inhibidores de monoamina oxidasa (IMAO)</li> <li>• Terapia electroconvulsiva</li> <li>• Estimulación magnética transcranial</li> </ul>
Nivel 4	<p>Reevaluar diagnóstico, si el paciente falla en responder a dos tratamientos más.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumentar IMAO (evite combinaciones contraindicados)</li> <li>• Aumentar L-metilfolato</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Terapia con 3 fármacos (poca evidencia existe apoyando o contraindicado esta estrategia) <ul style="list-style-type: none"> <li>• ISRS o IRSN + bupropion + mirtazapina</li> <li>• ISRS o IRSN + bupropión o litio</li> <li>• ISRS o IRSN + bupropion o antipsicótico de segunda generación</li> </ul> </li> <li>• Otras estrategias neuro moduladoras</li> </ul>
--	--

Fuente: tabla elaboración propia con base en la referencia <sup>35</sup>.

### 2.6.1. Recomendaciones para el manejo farmacológico habitual de la depresión CIE-10

Tabla 5. Recomendaciones para el manejo farmacológico habitual de la depresión CIE-10

Nivel	La selección inicial del tratamiento farmacológico deberá basarse principalmente en el perfil de efectos adversos y su tolerabilidad, la seguridad y las propiedades farmacológicas, así como en otros factores como la respuesta previa al tratamiento, los costos y las preferencias
Primera elección	Fluoxetina y sertralina (ISRS) Alternativa: Amitriptilina o mirtazapina Tratamiento se brinda por dos semanas con revaloración en semana tres. Si no hay mejoramiento de la sintomatología, pase a nivel 2.
Segunda línea	Ajustar dosis de medicamento o cambiar a otro antidepresivo. Si opta por cambiar antidepresivo utilice fluoxetina, sertralina, amitriptilina o mirtazapina como segunda línea.
Tercera línea	Otros TCA, ISRS o IRSN.
Cuarta línea	IMAO.

Adicional	Se puede considerar el tratamiento con benzodiacepinas en conjunto con el antidepresivo en caso de ansiedad, insomnio y/o agitación, aunque no debe ser rutinario y por no más de 2-3 semanas.
-----------	--

Fuente: tabla elaboración propia con base en la referencia <sup>26</sup>.

### **2.6.2. Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina de segunda generación**

Los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS) han sustituido el uso de los Antidepresivos Tricíclicos (TCAs) como tratamiento inicial para la depresión moderada a severa, esto se debe principalmente a que tienen una mayor afinidad por el receptor del transportador de serotonina y producen menos efectos secundarios.<sup>32</sup>

Los ISRS de segunda generación (citalopram, escitalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, vortioxetina) presentan menos efectos secundarios en comparación con los de primera generación, además de mayor incidencia de adherencia al tratamiento y una menor tasa de fallo terapéutico.<sup>32</sup>

Los ISRS tienen poca afinidad por los receptores|| muscarínicos, alfa adrenérgicos o receptores de histamina H1. Por esta razón, presentan muchos menos efectos adversos y, por consiguiente, un menor riesgo de sobredosis en comparación con los TCAs o los IMAOs.<sup>32</sup>

A diferencia de los TCAs, los ISRS normalmente muestran su eficacia en 2 semanas, pero pueden tardar hasta 12 semanas en mostrar su efecto completo. Medicamentos como la fluoxetina tienen una vida media de hasta 50 horas y sus metabolitos pueden permanecer hasta 10 días en el torrente sanguíneo, pero la mayoría de los otros ISRS tienen vidas medias entre 16 y 36 horas, y sus metabolitos son excretados más rápidamente.<sup>32</sup>

El mecanismo de acción de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina es inhibir la recaptación de serotonina presinápticamente mediante el bloqueo del transportador de serotonina (SERT). Cuando este transportador reabsorbe la serotonina

disponible, termina la señal excitatoria. Al quedar la serotonina libre en el espacio sináptico, se acumula y la señal excitatoria se mantiene, lo que ayuda a combatir los síntomas de la depresión.<sup>32</sup>

A nivel molecular, cuando se activa el receptor 5HT<sub>2A</sub> (receptor de serotonina tipo 2A), se observa un aumento en la actividad glutamatérgica, promoviendo la activación de los receptores AMPA (alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropionico), el receptor TrkB (receptor de tirosina quinasa B, de alta afinidad para el BDNF) y el objetivo mTOR (mamífero de la rapamicina). Estos efectos convergen para incrementar la expresión de BDNF, así como la neurogénesis, espinogénesis y sinaptogénesis en la corteza prefrontal.<sup>2</sup>

Estos efectos adversos varían para cada fármaco y algunos presentan un mayor riesgo en comparación con otros, por lo que su uso debe ser seleccionado cuidadosamente para cada individuo. Otra consideración importante es la interrupción abrupta del tratamiento, que puede ocasionar un síndrome de discontinuación y aumentar las ideas suicidas.<sup>32</sup>

Tabla 6. Características de los Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina de segunda generación

Clasificación	Inhibidores de la recaptación de serotonina				
Medicamentos	Citalopram	Paroxetina	Fluoxetina	Sertralina	Vortioxetina
Uso	Monoterapia o terapia combinada para tratamiento de depresión mayor.				
Mecanismo de acción	Inhibición de la recaptación de serotonina presinápticamente mediante el bloqueo del transportador de serotonina (SERT). Cuando este transportador reabsorbe la serotonina disponible, termina la señal excitatoria. Al quedar la serotonina libre en el espacio sináptico, se acumula y la señal excitatoria se mantiene, lo que ayuda a combatir los síntomas de la depresión.				
Vida Media	35 horas	21 horas	2 a 4 días	26 horas	66 horas
Efectos adversos	Cefalea, sudoración, ansiedad, agitación, hipertermia, diarrea, fatiga, disfunción sexual, anorgasmia, pérdida o aumento de peso, insomnio, sedación, somnolencia, prolongación de la QT, convulsiones, síndrome serotoninérgico.				

Interacciones medicamentosas	Inhibición de enzimas CYP2C19, CYP1A2 y CYP3A4.
------------------------------	---

Fuente: tabla elaboración propia con base en la referencia <sup>32</sup>.

### 2.6.3. Inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina

Frecuentemente, la depresión se acompaña de síntomas como dolor sordo, lumbalgia o dolor muscular, en cuyo caso los medicamentos ISRS no son particularmente efectivos en su tratamiento. A diferencia de los ISRS, los ISRN tienen una función más destacada en el manejo del dolor crónico. Los medicamentos de segunda generación recomendados son la duloxetina, des venlafaxina y la venlafaxina.<sup>32</sup>

La razón es que la percepción del dolor está parcialmente regulada por las vías de serotonina y norepinefrina. El bloqueo de ambas vías resulta en una disminución en la percepción del dolor. Estos factores permiten que los IRSN sean efectivos en el tratamiento de neuralgias relacionados con depresión como fibromialgia, lumbalgia, dolor muscular sordo y neuropatías periféricas.<sup>32</sup>

Los IRSN inhiben los transportadores SERT y los transportadores de norepinefrina (NET) presinápticamente, lo que permite el acúmulo de serotonina, norepinefrina y epinefrina en la sinapsis, lo cual resulta en un aumento en la neurotransmisión adrenérgica.<sup>32</sup>

Dada la similitud con los ISRS, los IRSN tienen la mayoría de los mismos efectos adversos. Sin embargo, a diferencia de los TCAs, no tienen mucha afinidad por los receptores alfa adrenérgicos, muscarínicos o receptores histamínicos H1R. Por lo tanto, los IRSN no producen visión borrosa, xerostomía, taquicardia o retención urinaria, pero sí pueden causar náuseas, diaforesis, disfunción sexual y pueden generar un síndrome de discontinuación.<sup>32</sup>

Tabla 7. Características de los inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina

Clasificación	Inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina		
Medicamentos	duloxetina	Des venlafaxina	Venlafaxina
Uso	Monoterapia o terapia combinada para tratamiento de depresión mayor. Útil en depresión con manifestaciones neuropsíquicas.		
Mecanismo de acción	Inhibición de los transportadores SERT y los transportadores de norepinefrina (NET) presinápticamente, lo que permite el acúmulo de serotonina, norepinefrina y epinefrina en la sinapsis, lo cual resulta en un aumento en la neurotransmisión adrenérgica.		
Vida Media	12 horas	11 horas	5 horas
Efectos adversos	Náuseas, diaforesis, disfunción sexual y pueden generar un síndrome de discontinuación.		
Interacciones medicamentosas	IMAO, alcohol, inhibición del CYP1A2, CYP2D6, NSAIDS y anticoagulantes.		

Fuente: tabla elaboración propia con base en la referencia <sup>32</sup>.

#### 2.6.4. Antidepresivos atípicos

Los antidepresivos atípicos no comparten el mismo mecanismo de acción; cada uno afecta un área o receptor diferente, lo que permite un abordaje con mayor variedad. Los medicamentos en este grupo son: bupropión, mirtazapina y nefazodona.<sup>32</sup>

El bupropión ayuda a disminuir síntomas como el aumento de antojos de comida o los deseos de fumar debido al consumo de nicotina. La mirtazapina aumenta la neurotransmisión de serotonina y norepinefrina. El medicamento nefazodona se utiliza para el manejo del insomnio, debido a su efecto sedante.<sup>32</sup>

El bupropión funciona como un inhibidor débil de la dopamina y la norepinefrina. Se piensa que su capacidad para aliviar los síntomas de deseo de comer o de fumar proviene de su efecto de disminuir el efecto estimulante de la nicotina en los receptores nicotínicos de

acetilcolina, y potencialmente por su efecto inhibitorio leve sobre los receptores dopaminérgicos que se estimulan más en situaciones de anticipación.<sup>32</sup>

La mirtazapina ejerce su función al potenciar la neurotransmisión de serotonina y norepinefrina mediante el antagonismo central presináptico de receptores alfa-2, y muestra su función antidepresiva a través del antagonismo de los receptores de serotonina.<sup>32</sup>

El insomnio afecta a muchas personas con depresión, y en estos casos, la nefazodona ejerce su efecto sedante mediante el bloqueo de los receptores histamínicos H1R. Posteriormente, muestra su efecto antidepresivo leve mediante la inhibición leve de SERT, NET y los receptores postsinápticos de serotonina tipo 2A.<sup>32</sup>

Dado que los mecanismos de acción son variados, el espectro de efectos adversos también abarca un amplio rango. Con el bupropión, los efectos adversos son similares a los IRSN, agregando temblores y un aumento en el riesgo de convulsiones que es dependiente de la dosis. Los efectos de la mirtazapina se atribuyen a su potente efecto antihistamínico, que causa sequedad bucal, xerostomía, aumento del apetito, sedación excesiva y aumento de peso. Medicamentos como la nefazodona y la trazodona están asociados con priapismo, sedación excesiva, hepatotoxicidad y mareos.<sup>32</sup>

Tabla 8. Características de los antidepresivos atípicos

Clasificación	Antidepresivos atípicos		
Medicamentos	Bupropión	Mirtazapina	Nefazodona
Uso	Episodio de depresión mayor, disminución de síntomas como el aumento de antojos de comida o los deseos de fumar debido al consumo de nicotina.	Episodio de depresión mayor, aumenta la neurotransmisión de serotonina, norepinefrina y bloqueo de receptor H1.	Episodio de depresión mayor y se utiliza para el manejo del insomnio, debido a su efecto sedante.

Mecanismo de acción	Inhibición débil de la dopamina y la norepinefrina. Disminución del efecto estimulante de la nicotina en los receptores nicotínicos de acetilcolina.	Antagonismo central presináptico de receptores alfa-2, y muestra su función antidepresiva a través del antagonismo de los receptores de serotonina.	Bloqueo de los receptores histamínicos H1R. Efecto antidepresivo leve mediante la inhibición leve de SERT, NET y los receptores postsinápticos de serotonina tipo 2A.
Vida Media	3 - 21 horas	20 - 40 horas	2 - 4 horas
Efectos adversos	Urticaria, insomnio, agitación, ansiedad, cefalea, alteración del gusto, alteración de visión, acúfenos, hipertensión, rubor, temblores y un aumento en el riesgo de convulsiones que es dependiente de la dosis.	Sequedad bucal, xerostomía, epilepsia, exantema, artralgia, mialgia, edema periférico, insomnio, hipotensión ortostática, alteraciones en la conducción, glaucoma, aumento del apetito, sedación excesiva y aumento de peso.	Priapismo, sedación excesiva, arritmias, hepatotoxicidad, xerostomía, astenia, visión borrosa, confusión, escotomas, hipotensión ortostática, bradicardia, edema periférico, hepatitis, rabdomiolisis, y mareos.
Interacciones medicamentosas	Desipramina, imipramina, risperidona, tioridazina, betabloqueantes, ISRS, propafenona, flecainida, tamoxifeno, carbamazepina, fenitoína, ritonavir, efavirenz, valproato, MAOs, amantadina, levodopa, nicotina y digoxina.	IMAOs, benzodicepinas, alcohol, inhibidores de CYP3A4, inhibidores de proteasa del VIH, antifungicos azolicos, eritromicina, cimetidina, nefazodona, carbamazepina, rifampicina, fenitoína, L-triptofano, tramadol, linezolid, ISRS, litio, Warfarina, antipsicóticos y antibióticos que prolongan el QT.	IMAOs, inhibidores de CYP3A4, cisaprida, astemizol, terfenadina, pimozida, benzodicepinas, buspirona, digoxina, estatinas, haloperidol, ISRS, antagonistas de serotonina, anfetaminas, ciclosporina, entre otros.

Fuente: tabla elaboración propia con base en la referencia <sup>32</sup>.

### 2.6.5. Antipsicóticos de segunda generación

Los fármacos antipsicóticos están indicados para trastornos como depresión bipolar, esquizofrenia, psicosis aguda, síndrome de Tourette, estados hipomaníacos o hipomaníacos. Según Whalen et al., estos medicamentos funcionan disminuyendo la severidad de síntomas como alucinaciones visuales, auditivos e ilusiones. Los antipsicóticos se clasifican según generación y según afinidad para los receptores de dopamina tipo 2 (D2) o serotonina tipo 2 (5-HT2).<sup>32</sup>

Existe una división entre la generación de los fármacos antipsicóticos en cuanto a su mecanismo de acción, en la primera generación hay inhibición competitiva de varios receptores, pero su efecto antipsicótico se ejerce sobre los receptores D2. Los antipsicóticos de segunda generación como el aripiprazol, brexpiprazol o quetiapina, inhiben los receptores 5-HT2 y los receptores D2 de forma parcial.<sup>32</sup>

Los fármacos de segunda generación tienen menor sintomatología extrapiramidal, pero pueden llevar al desarrollo de diabetes, hipercolesterolemia, aumento de peso o resistencia periférica a insulina.<sup>36</sup>

Ambas generaciones pueden provocar discinesia tardía, en donde se presentan movimientos involuntarios usualmente bilaterales o faciales después de meses o años de uso. Otros síntomas que pueden presentar ambos medicamentos son disfunción sexual, síndrome neurológico maligno, taquicardia, arritmias, síntomas anticolinérgicos como sequedad bucal y visión borrosa, entre otros. <sup>36</sup>

Tabla 9. Características de antipsicóticos de segunda generación

Clasificación	Antipsicóticos de segunda generación		
Medicamentos	Aripiprazol	Brexpiprazol	Quetiapina

Uso	Depresión bipolar, esquizofrenia, psicosis aguda, síndrome de Tourette, estados hipomaníacos o hipomaníacos, disminución de la severidad de síntomas como alucinaciones visuales, auditivas e ilusiones.		
Mecanismo de acción	Inhibición de los receptores 5-HT <sub>2</sub> y los receptores D <sub>2</sub> de forma parcial.		
Vida Media	75 horas	91 horas	6 - 12 horas
Efectos adversos	Mareo, aturdimiento, somnolencia, exceso de saliva, inquietud, estreñimiento, función depresora sobre la actividad cerebral, empeoramiento de arritmias, discinesia tardía, disfunción sexual, síndrome neurológico maligno, taquicardia, arritmias, síntomas anticolinérgicos como sequedad bucal y visión borrosa, aumento de coágulos sanguíneos y aumento de ideas suicidas.		
Interacciones medicamentosas	Alcohol, benzodiazepinas, opioides, beta bloqueadores, diuréticos, inhibidores de CYP450, amiodarona, azitromicina, antihistamínicos, etc.		

Fuente: tabla elaboración propia con base en la referencia <sup>32,36</sup>.

### 2.6.6. Ketamina y esketamina

Según la Administración para el Control de Drogas (DEA), la ketamina es un anestésico disociativo de rápida acción común en sitios hospitalarios. Desencadena al paciente disociación de su dolor y su medio ambiente produciendo sedación y alucinaciones, es utilizada en bajas dosis para depresión mayor.<sup>37</sup>

La esketamina es su enantiómero-S y está asociado como tratamiento para depresión resistente, se puede utilizar por vía inyectada, oral o inhalada.<sup>38</sup>

El mecanismo de acción de la ketamina es por medio de antagonismo con receptores de NMDA, 5-HT<sub>1</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, agonismo de 5-HT<sub>3A</sub>, agonismo parcial de D<sub>2</sub>, interacción con receptores opioides, receptores muscarínicos y monoaminérgicos. La esketamina interactúa con el cuerpo como una antagonista del receptor NMDA de forma no selectiva y no competitiva.<sup>37,38</sup>

Dada su función médica, la ketamina induce efectos como: disociación, amnesia, sensación de pérdida de control, inmovilidad, alucinaciones, agitación, depresión, dificultades cognitivas, incrementos en presión arterial, midriasis, salivación, distonía, nistagmo, náusea y trastorno persistente alucinatorio. La esketamina presenta mayormente los mismos efectos adversos con agregación de poliuria, sensación de estar ebrio, ansiedad, disgeusia, vértigo e hipoestesia.<sup>37,38</sup>

De los efectos adversos más graves de la esketamina y ketamina es el trastorno persistente alucinatorio. Posterior al uso de estos medicamentos los pacientes pueden presentar alteraciones perceptuales que incluyen auras alrededor de objetos, rastros después de movimientos, dificultad en percibir colores, movimiento de objetos estáticos o percepción de granulación del aire. Las alteraciones pueden presentarse posterior a un uso y pueden permanecer por más de dos meses, generando una afectación significativa de la vida cotidiana, por lo cual no se considera como tratamiento de primera línea.<sup>37,38</sup>

Tabla 10. Características de la ketamina y esketamina

Clasificación	Anestésicos disociativos	
Medicamentos	Ketamina	Esketamina
Uso	En bajas dosis para depresión mayor.	Tratamiento para depresión resistente
Mecanismo de acción	Antagonismo con receptores de NMDA, 5-HT1, 5-HT2, agonismo de 5-HT3A, agonismo parcial de D2, interacción con receptores opioides, receptores muscarínicos y monoaminérgicos.	Antagonista del receptor NMDA de forma no selectiva y no competitiva.
Vida Media	2 - 4 horas	5 horas
Efectos adversos	Disociación, amnesia, sensación de pérdida de control, inmovilidad, alucinaciones, agitación, depresión, dificultades cognitivas, incrementos en presión arterial, midriasis, salivación, distonía, nistagmo, confusión, comportamiento irracional, bradicardia, depresión respiratoria, náusea y trastorno persistente alucinatorio. La esketamina presenta poliuria, sensación de estar ebrio, ansiedad, disgeusia, vértigo e hipoestesia.	

Interacciones medicamentosas	Barbitúricos y diazepam.	Benzodiacepinas, opioides, alcohol.
------------------------------	--------------------------	-------------------------------------

Fuente: tabla elaboración propia con base en la referencia <sup>37,38</sup>.

### 2.6.7. Litio

Litio es un medicamento de tipo estabilizador de ánimo indicado para el tratamiento de manías y prevención de episodios maníacos y depresivos en personas con trastorno bipolar. Posteriormente el litio fue agregado como coadyuvante en el tratamiento de depresión mayor, pero gracias a sus bajos niveles de toxicidad tiene que ser vigilado por medio de niveles sanguíneos que no pueden exceder 1.2 mEq/L.<sup>39</sup>

El sistema glutamatérgico es una red cuya función es como señal para la liberación de otros neurotransmisores dentro de las vesículas presinápticas. Una subunidad de esta red es la proteína GLuN2A, que forma parte de los receptores de NMDA. Según Atta-Ur-Rahman et al., el litio inhibe la afluencia de calcio en el receptor NMDA, efectivamente reduciendo la cascada de neurotransmisión.<sup>39</sup>

Otros estudios indican un mecanismo de regulación por medio de aumento de la producción de serotonina y otros a la neuro modulación de dopamina y norepinefrina.<sup>37</sup> Se conoce que el litio genera efectos neuro protectores por reducir inflamación, reducción de estrés oxidativo, promoción de neurogénesis e inhibición de la formación de inositol monofosfato afectando la comunicación celular.<sup>39</sup>

Tabla 11. Características del litio

Clasificación	Estabilizador de ánimo
Medicamentos	Litio

Uso	Tratamiento de manías y prevención de episodios maníacos, depresivos en personas con trastorno bipolar y coadyuvante en el tratamiento de depresión mayor.
Mecanismo de acción	Inhibición la afluencia de calcio en el receptor NMDA, efectivamente reduciendo la cascada de neurotransmisión. Otros estudios indican un mecanismo de regulación por medio de aumento de la producción de serotonina y otros a la neuro modulación de dopamina y norepinefrina.
Vida Media	12 - 27 horas
Efectos adversos	Alucinaciones, arritmias, aumento de incidencia de suicidio, aumento de presión intracraneal, convulsiones, debilidad general, deshidratación, disminución de niveles de sodio, disnea, fatiga, fiebre, hipotiroidismo, mareos, nefrotoxicidad, pérdida de balance, pérdida de control motor fino y grueso, polidipsia, poliuria, presincope, taquicardia y tinnitus.
Interacciones medicamentosas	Medicamentos antiinflamatorios no esteroideos (AINE), tiazidas, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), antagonistas de calcio, acetazolamida, urea, xantinas, agentes alcalinizantes, fluoxetina, carbamazepina, fenitoína, haloperidol y yoduros.

Fuente: tabla elaboración propia con base en la referencia <sup>39,40,41</sup>.

### 2.6.8. Antidepresivos tricíclicos

Los antidepresivos tricíclicos (TCAs) son eficaces en tratamiento de depresión moderada a severa y tienen un rango terapéutico que abarca desde tratamiento para insomnio, dolor, enuresis en niños, prevención de migrañas entre otros. Los TCAs están documentados en mejorar el estado de ánimo en el 50 - 70% de la población con depresión mayor, pero como otros antidepresivos el efecto dura 2 - 4 semanas para observar sus efectos. <sup>32</sup>

Lo anterior se explica por la baja biodisponibilidad por el metabolismo hepático de primer paso, aunque tiene buena absorción a nivel intestinal. La mayor cantidad de los TCAs son excretados como metabolitos inactivos por vía renal posterior a ser conjugados con ácido glucurónico. <sup>32</sup>

Similar a los IRSN, los antidepresivos tricíclicos funcionan inhibiendo la recaptación de serotonina y norepinefrina presinápticamente. La diferencia principal entre estas dos clases de antidepresivos es que los tricíclicos también afectan otros receptores como alfa adrenérgicos, muscarínicos, serotoninérgicos y receptores de histamina H1. Estas interacciones secundarias probablemente son la causa de los efectos adversos de los antidepresivos tricíclicos. Por ejemplo, el antidepresivo amoxapina también bloquea el receptor 5-HT2 y el receptor D2R.<sup>32</sup>

El espectro de receptores que son activados o inhibidos por los TCAs generan una variedad de efectos adversos que incluyen visión borrosa, xerostomía, taquicardia, constipación, aumento de peso, retención urinaria, arritmias, náuseas y sensación de somnolencia entre otros.<sup>32</sup>

Los efectos adversos más graves se encuentran en personas con trastorno bipolar que pueden presentar episodios maníacos o en personas con ideas de suicidio que pueden utilizar TCAs como Imipramina para intentos de suicidio. Personas con condiciones médicas previas de hiperplasia prostática, arritmias o epilépticos pueden ver sus condiciones empeoradas con el uso de TCAs.<sup>32</sup>

Tabla 12. Características de los antidepresivos tricíclicos

Clasificación	Antidepresivos tricíclicos	
Medicamentos	Amitriptilina	Imipramina
Uso	Tratamiento de depresión moderada a severa y tienen un rango terapéutico que abarca tratamiento para insomnio, dolor, enuresis en niños, prevención de migrañas entre otros.	
Mecanismo de acción	Inhibición de la recaptación de serotonina y norepinefrina presinápticamente. Presenta interacción con receptores alfa adrenérgicos, muscarínicos, serotoninérgicos y receptores de histamina H1.	
Vida Media	10 - 28 horas	6 - 20 horas

Efectos adversos	Visión borrosa, xerostomía, taquicardia, constipación, aumento de peso, retención urinaria, arritmias, náuseas y sensación de somnolencia, episodios maníacos, intentos de suicidio, feocromocitoma, neuroblastoma, hipertiroidismo, insuficiencia renal, insuficiencia hepática. Personas con condiciones médicas previas de hiperplasia prostática, arritmias o epilépticos pueden ver sus condiciones empeoradas con el uso de TCAs.
Interacciones medicamentosas	IMAOs, adrenalina, efedrina, isoprenalina, noradrenalina, fenilefrina, reserpina, clonidina, metildopa, agentes colinérgicos, quinidina, astemizol, terfenadina, antipsicóticos, furosemida, ISRS, IRSN, betabloqueantes, bupropion, entre otros. Aumento de riesgo de síndrome colinérgico cuando se combina con ISRS, IRSN o litio.

Fuente: tabla elaboración propia con base en la referencia <sup>32</sup>.

### 2.6.9. Inhibidores de la monoamina oxidasa

Monoamina oxidasa (MAO) es una enzima mitocondrial que se encuentra en el tracto gastrointestinal, pero cuando se presenta a nivel cerebral, su función es disminuir excesos de neurotransmisores. Existen dos tipos de MAO, los MAO tipo A que metaboliza serotonina y norepinefrina y los MAO tipo B que metaboliza principalmente la dopamina.<sup>32</sup>

Según Whalen et al, actualmente hay cuatro diferentes IMAOs en el mercado que son: feneliza, tranilcipromina, isocarboxazid y selegilina. Cada uno funciona de forma no selectiva para MAO tipo A o B, pero algunos tienen mayor especificidad que es dosis dependiente. Igual que otros antidepresivos, los IMAO duran varias semanas en presentar sus efectos terapéuticos y son indicados en depresión resistente.<sup>32</sup>

Los IMAO ejercen su efecto por medio de la inhibición reversible o irreversible de la monoamina oxidasa que resulta en una mayor concentración intersináptica de dopamina, norepinefrina y serotonina. Este aumento de neurotransmisores tiene mayor facilidad de llegar al umbral excitatorio, resultando en un alivio de síntomas depresivos.<sup>32,42</sup>

Estos fármacos, no solo bloquean la función de neurotransmisores a nivel cerebral sino también a nivel del hígado y en el intestino. Como su mecanismo es reversible en algunos

casos e irreversible en otros pueden alterar la desactivación de otras drogas, metabolitos, o toxinas patológicas.<sup>32,42</sup>

Su relación intrínseca con la vía digestiva y enzimas implica que hay un nivel significativo de interacciones medicamentosas con otros fármacos y alimentos. Por ejemplo, la tiramina es un componente del queso y otras comidas, que cuando se consume en conjunto o durante el uso de IMAOs, genera una liberación excesiva de catecolaminas. Esta provoca una cascada que lleva a hipotensión aguda descontrolada, hipotensión ortostática, visión borrosa, rigidez nuchal, taquicardia, arritmias, convulsiones y eventos cerebrovasculares.<sup>32,42</sup>

Dado la similitud de función, comparado con ISRS hay que separar el uso de IMAO o ISRS por un mínimo de dos semanas y si el fármaco es fluoxetina, se ocupa un lapso de seis semanas entre el uso para no generar un síndrome serotoninérgico.<sup>32,42</sup>

Estos inhibidores son enzimas que afectan la metabolización de neurotransmisores como la serotonina, norepinefrina y dopamina, contribuyendo al tratamiento de la depresión resistente. Existen tipos A y B, con medicamentos como fenelzina, tranilcipromina, isocarboxazid y selegilina en el mercado, que pueden tener selectividad variable según la dosis.<sup>32,42</sup>

Tabla 13. Características de los inhibidores de la monoamina oxidasa

Clasificación	Inhibidores de la monoamina oxidasa	
Medicamentos	Isocarboxazida	Selegilina
Uso	Tratamiento de depresión resistente, ansiedad, trastorno de pánico y fobias.	Tratamiento de depresión mayor y parkinsonismo.
Mecanismo de acción	Inhibición reversible o irreversible de la monoamina oxidasa que resulta en una mayor concentración intrasináptica de dopamina, norepinefrina y serotonina. Este aumento de neurotransmisores tiene mayor facilidad de llegar al umbral excitatorio, resultando en un alivio de síntomas depresivos.	
Vida Media	1 - 4 horas	1 - 2 horas

Efectos adversos	Hipotensión aguda descontrolada, hipotensión ortostática, visión borrosa, rigidez nuchal, taquicardia, arritmias, mareo, cefalea, insomnio, sequedad bucal. tremores, presíncope, distonía, aumento de peso, edema periférico, priapismo, convulsiones y eventos cerebrovasculares.	Mareos, aturdimiento, sequedad bucal, presíncope, acidez estomacal, disfagia, insomnio, depresión, mialgias, somnolencia, alucinaciones, rigidez nuchal, temblor, síntomas extrapiramidales, sarpullido, eritema o aparición de llagas en la boca.
Interacciones medicamentosas	Alcohol, benzodiazepinas, abaloparatide, abciximab, acarbose, acebutolol, cafeína, anfetaminas, antagonistas del receptor de angiotensina II, benzodiazepinas, ISRS, IRSN, barbitúricos, antihistamínicos, betabloqueantes, entre otros.	Simpaticomiméticos (descongestionantes nasales, hipertensores, psicoestimulantes, linezolid, IMAO, petidina, ISRS, ISRN, anticonceptivos orales, benzodiazepinas, hipnóticos, digitalis y anticoagulantes.

Fuente: tabla elaboración propia con base en la referencia <sup>32,42</sup>.

### 2.6.10. Medicamentos coadyuvantes

Según la tabla de tratamiento del DSM-5-TR se puede agregar triyodotironina (T3), L-metilfolato o el S-adenosilmetionina como tratamientos coadyuvantes.<sup>3</sup>

A niveles inapropiados de T3 una persona puede presentar sintomatología de depresión como adinamia, aumento de peso, pérdida de apetito, entre otros síntomas.<sup>40</sup> El concepto del tratamiento con T3 es que la terapia coadyuvante puede corregir un hipotiroidismo subclínico, aumentar la tasa metabólica basal, potencializar la terapia principal, incrementar la sensibilidad de receptores blanco, promover neuroplasticidad.<sup>44</sup>

La aplicación de T3 debe ser considerado posterior a un examen de niveles de hormona estimulante de la tiroides (TSH), tiroxina (T4) y triyodotironina (T3) para entender si brindar levotiroxina es necesario. En personas con niveles adecuados de T3, esta terapia coadyuvante puede generar: cefalea, irritabilidad, insomnio, pérdida de peso. exoftalmos, hipertermia, nerviosismo, intolerancia al calor, diarrea, alteraciones menstruales, diplopía,

dolor ocular, inflamación local, taquicardia, arritmias, disnea, síncope, confusión, debilidad, fatiga, extrapiramidalismo y distonías.<sup>45</sup>

L-metilfolato es la vitamina B9, comúnmente llamado ácido fólico. Según el artículo “*El concepto del ácido fólico en la salud y la enfermedad*” existe una deficiencia en 10% de la población en los Estados Unidos por falta de consumo de ácido fólico. Esta deficiencia genera alteraciones como ADN metilado o deficiencias en cofactores para el metabolismo de carbonos simples.<sup>46</sup>

Un metaanálisis por Khalili et al., demostró una reducción en las escalas de HAM-D y BDI posterior a la ingesta de ácido fólico, aunque indican que la dosis y duración del tratamiento no impactó además los resultados de las escalas. En dosis mayor a 1 mg por día, el ácido fólico puede causar: gastritis, náusea, diarrea, confusión, alteraciones en el comportamiento habitual y convulsiones.<sup>47</sup>

S-adenosilmetionina (SAME) fue descubierto en 1952 y posteriormente utilizado como antidepresivo en 1999. Se cree que SAME puede tener función como neuromodulador mediante sulfurización, transaminoprolilación y metilación afectando la síntesis de glutatona, formación de poliaminas y síntesis de sarcosina respectivamente. SAME está relacionado con la conversión de norepinefrina, epinefrina, catabolismo y anabolismo de neurotransmisores monoaminérgicos y se ha observado bajos niveles de SAME en líquido cefalorraquídeo.<sup>48</sup>

Los efectos secundarios de SAME son:

- Agitación.
- Ansiedad.
- Cefalea.
- Dolor abdominal significativo.
- Inquietud.
- Insomnio.

- Mareo.
- Náuseas.
- Palpitaciones.
- Posiblemente episodios de manía.
- Sequedad bucal.<sup>48</sup>

## **2.7. Psicoactivos en estudio para tratamiento de la depresión**

El uso de psicoactivos en el tratamiento de la depresión es un área de investigación en constante evolución. Varios compuestos psicoactivos, como la psilocibina, el Cannabis y el LSD, están siendo estudiados por su potencial para aliviar los síntomas e incluso revertir las causas de la depresión.<sup>8,9</sup>

### **2.7.1. Psilocibina**

La psilocibina es un compuesto natural que se encuentra en los hongos psicodélicos, conocidos coloquialmente como los hongos mágicos. Los primeros usos documentados fueron registrados en el *Codex Florentino* en pueblos aztecas, según estudios etnográficos del año 1529.<sup>49</sup>

Investigaciones durante el primer renacimiento psicodélico encontraron que el componente activo se puede hallar en más de 200 especies de hongos distribuidas en diversas partes del mundo. En los años 1950 se iniciaron investigaciones científicas en varias áreas de estudio, pero estas fueron interrumpidas debido a la prohibición de drogas en la década de 1970.<sup>50</sup>

En la actualidad, existe un resurgimiento en la investigación psiquiátrica sobre la psilocibina, la cual ha sido utilizada como tratamiento para trastornos del estado de ánimo, trastornos de ansiedad y depresión asociada a enfermedades terminales.<sup>50</sup>

Se cree que también puede ser útil en el tratamiento de varios otros trastornos, como el alcoholismo, la adicción a opioides, el trastorno de estrés postraumático, TOC, la depresión resistente al tratamiento, el dolor de miembro fantasma, entre otros. El razonamiento detrás de esto se explica por las propiedades antiinflamatorias, antioxidantes y analgésicas de los hongos mágicos.<sup>50</sup>

Posterior al consumo del hongo, la psilocibina pasa por una desfosforilación hepática donde se convierte en psilocina, el metabolito activo. La psilocina ingresa al torrente sanguíneo y penetra la barrera hematoencefálica, donde interactúa con alta afinidad como agonista de los receptores de serotonina 2A y baja afinidad a los receptores 1A.<sup>48,47</sup> Esta acción actúa como estimulante postsináptico, activando la vía serotoninérgica y reduciendo los síntomas de la depresión.<sup>51</sup>

El artículo "*Posibles efectos terapéuticos de la psilocibina: una revisión sistemática*" profundiza aún más en el concepto, implicando una remodelación de los territorios prefrontales, límbicos y de la amígdala, reduciendo efectivamente el comportamiento hiperactivo o las conexiones anómalas.<sup>49</sup>

La psilocina ejerce otras funciones, como su capacidad antioxidante, confirmada por la inhibición de los lipopolisacáridos liberados por óxido nítrico. También se han identificado atributos antiinflamatorios, como parte de la inhibición de prostaglandinas E2 e interleucina 1 $\beta$ , una citoquina. Un posible mecanismo de acción que explica la capacidad analgésica es la interacción con las vías nociceptivas y antinociceptivas.<sup>49</sup>

El inicio de sus efectos se produce aproximadamente entre los treinta y sesenta minutos, alcanzando su máximo entre noventa y ciento ochenta minutos, y su duración es de alrededor de seis horas.<sup>49</sup>

Como todo fármaco, la psilocibina presenta una serie de efectos adversos. Algunos de los siguientes síntomas pueden ser causados por interacciones medicamentosas con agentes como alcohol u otras drogas, después del consumo de psilocibina: efecto eufórico,

alucinaciones, alteración de la percepción, miedo, falta de coordinación, desrealización, despersonalización, parestesias, ataques de pánico, estados de paranoia, psicosis temporal, náuseas y vómitos.<sup>49,50,51</sup>

Tabla 14. Efectos adversos del uso de psilocibina

Medicamentos psicoactivos	Efectos secundarios a dosis terapéuticos	Efectos secundarios en sobredosis
Psilocibina	<ul style="list-style-type: none"> <li>Confusión.</li> <li>Miedo.</li> <li>Alucinaciones.</li> <li>Cefalea.</li> <li>Presión alta.</li> <li>Náusea.</li> <li>Paranoia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bradicardia o taquicardia.</li> <li>Convulsiones.</li> <li>Disfunción hepática.</li> <li>Disfunción renal.</li> <li>Eritromegalia.</li> <li>Gastroenteritis.</li> <li>Hiperreflexia.</li> <li>Rabdomiólisis.</li> </ul>

Fuente: tabla elaboración propia con base en la referencia <sup>49,52</sup>

La psilocibina está contraindicada en personas con trastornos psicóticos, bipolares, esquizofrénicos y en personas con historia de abuso de sustancias.<sup>51</sup>

### 2.7.2. Dietilamida de ácido lisérgico

Los efectos secundarios del LSD fueron inicialmente lo que reprimió el avance de los estudios de los medicamentos psicodélicos. En 1940, no se aplicaron estrategias que están disponibles hoy en día, como la electrofisiología en vivo, la micro iontoforesis, los paradigmas de comportamiento y los ensayos de morfología que posibilitan una nueva perspectiva en su utilidad.

Por ejemplo, la electrofisiología en vivo proporciona una vista altamente precisa de la actividad cerebral en varias regiones en animales despiertos.<sup>50</sup> La micro iontoforesis utiliza la activación directa sobre neuronas o células mediante solutos iónicamente cargados, para aplicar un estímulo directo sobre el blanco y observar los resultados de dicha activación.<sup>53</sup>

Los paradigmas de comportamiento son ensayos y teorías que utilizan el comportamiento ante diferentes estímulos o cambios en el medio ambiente para predecir los resultados de dichos cambios.<sup>50</sup> Los ensayos de morfología pueden abarcar un rango extensivo de alteraciones celulares que incluyen su tamaño, grosor, volumen, densidad de la pared celular, entre otros. El conjunto de estas técnicas e instrumentos permite visualizar y medir científicamente cambios inducidos en animales vivos, y los efectos del LSD en tiempo real.<sup>53</sup>

El mecanismo de acción terapéutico que presenta el LSD es mediante el agonismo de los receptores 5HT tipo 1A y 2A. El mecanismo incrementa los niveles corticales de glutamato, lo que provoca un aumento de la actividad dentro del locus coeruleus.<sup>10</sup>

Los efectos secundarios del uso del LSD consisten en alucinaciones visuales y auditivas junto con ansiedad, depresión, taquicardia, incremento de temperatura corporal, temores, hipertensión arterial, insomnio y convulsiones entre otros. Estos efectos adversos se presentan a dosis terapéuticas que se estima ser de entre 6 a 20 µg. El conjunto de los efectos de LSD facilita un comportamiento errático y sensación de malestar o persecución.<sup>10,51,52</sup>

El desencadenante de la actividad errática se debe a la alta afinidad que tiene el LSD por los receptores de dopamina tipo D1 y D2. El agonismo de estos receptores resulta en un aumento de la neurotransmisión de la vía dopaminérgica, que involucra las áreas de la ínsula, el parietal superior, el área temporoparietal y las áreas somato-motoras donde se presenta actividad simpática y anticolinérgica.<sup>10,54</sup>

Tabla 15. Características del LSD

Medicamentos psicoactivos	Efectos adversos a dosis terapéuticos	Efectos adversos en sobredosis
LSD	Alucinaciones Distorsiones visuales Alteraciones auditivas	Delirio Alucinaciones visuales Psicosis

	Ansiedad Depresión Taquicardia Incremento en la temperatura corporal Hipertensión Midriasis Náusea Hiperglucemia Insomnio Sequedad bucal Tremores Convulsiones	
--	--	--

Fuente: tabla elaboración propia con base en la referencia <sup>55</sup>

### 2.7.3. Cannabis

El cannabis es una planta anual herbácea, dioica, que pertenece a la familia Cannabaceae, es nativa de Asia y existe evidencia de su uso desde 8,000 a. C. Existen diversas especies, siendo las más destacadas el cannabis sativa, indica y ruderalis, que difieren en su morfología y composición química.<sup>56</sup>

El sistema endocannabinoide del ser humano tiene una función directa sobre respuestas fisiológicas como la memoria, el estado de ánimo, la función inmunológica, la inflamación, la sensación de dolor, entre otras. Los receptores principales, CB1, se ubican mayoritariamente en el sistema nervioso central, mientras que los receptores CB2 se encuentran comúnmente en tejidos periféricos, especialmente en el sistema inmunológico.<sup>56</sup>

El mecanismo de acción del cannabis se efectúa por medio de dos de sus componentes, Delta-9-Tetrahidrocannabinol (THC) y cannabidiol (CBD). El THC es la sustancia psicoactiva e interactúa con el sistema endocannabinoide por medio de unión con receptores CB1, ubicado principalmente en el área ventral tegmental. Esta unión resulta en la desinhibición del sistema dopaminérgico por medio del bloqueo de la transmisión de glutamato. La activación de esta vía resulta en la activación directa de la respuesta de

recompensa. Otro efecto es el agonismo de los receptores 5-HT1A y antagonismo de receptores 5-HT2A.<sup>57</sup>

El CBD en cambio funciona inhibiendo la descomposición de endocannabinoides, probablemente por medio de unión con unión alostérica en el receptor CB1R. El resultado de esta inhibición es el aumento de la cantidad de endocannabinoides y activación prolongada del mismo sistema.<sup>58</sup>

A largo plazo, el cannabis afecta distintos sistemas, causando una serie de alteraciones.<sup>56</sup>

Tabla 16. Sistemas del cuerpo humano afectados por el cannabis

Sistema Neurológico	Disminución de la coordinación motora, cambios en la percepción temporal y espacial, dificultades de aprendizaje y alteraciones en la percepción cognitiva y auditiva.
Sistema Cardiovascular	Taquicardia, aumento de la presión arterial y en dosis más altas, hipotensión, bradicardia y dilatación de las arterias coronarias.
Sistema Gastrointestinal	Inhibe la función motora gástrica. Al activar los receptores CB1 en el hipotálamo, estimula el apetito, especialmente por alimentos ricos en grasa. A nivel hepático, aumenta la formación de grasas y promueve el aumento de peso.
Sistema Endocrino	Puede alterar los niveles del eje hipotálamo-hipófisis-órgano y provocar una disminución de la adrenalina y noradrenalina en la médula adrenal.
Sistema Respiratorio	Inflamación de las vías respiratorias y síntomas de bronquitis. Además, aumenta el riesgo de infecciones respiratorias al alterar las defensas antifúngicas y bacterianas de los macrófagos alveolares.

Fuente: tabla elaboración propia con base en la referencia <sup>56</sup>.

#### 2.7.4. N, N-dimetiltriptamina

Comúnmente dominado DMT y conocido coloquialmente por ser parte de la composición de ayahuasca, la N, N-dimetiltriptamina es un componente de las plantas

*Psychotria viridis*, *Diplopterys cabrerana*, entre otras y ocurre naturalmente en el ser humano. Los indígenas de la zona de la amazonia utilizaron el DMT por sus propiedades psicoactivas y medicinales siglos antes que el resto del mundo. Sin embargo, la sustancia fue aislada en 1931 en Canadá y no fue utilizada hasta 1956 por un químico psiquiatra húngara.<sup>59</sup>

El DMT puede ser ingerido, fumado, inyectado o inhalado. Dependiendo de la ruta utilizada el efecto se puede observar por 5 minutos a 4 horas con efectos posteriormente de escenas retrospectivas años en el futuro. Dado la degradación por enzimas MAO, cuando se utiliza por vía oral se combina con IMAO (en ayahuasca) para aumentar su duración y potencializar su efecto.<sup>59</sup>

El mecanismo de acción es como neurotransmisor de la vía serotoninérgica con función agonista parcial en los siguientes receptores: 5-HT1A, 5-HT2A, 5-HT1B, 5-HT1D, 5-HT2A, 5-HT2B, 5-HT2C, 5-HT5A, 5-HT6 y 5-HT7. Además, el DMT ejerce función como agonista de receptores sigma-1, que brinda neuro protección y propiedades antiinflamatorias.<sup>59</sup>

Tabla 17. Efectos adversos de DMT

Medicamento psicoactivo	Efectos adversos a dosis terapéuticas	Efectos adversos en sobredosis
DMT	Ansiedad Confusión Dolor de cabeza Fatiga Llanto Miedo Náuseas Paranoia Pérdida de la percepción corporal Alucinaciones Midriasis Presión en el pecho o abdomen Temblores Tristeza Vómitos	Síndrome serotoninérgico (Mayor riesgo en personas con consumo de antidepresivos) Agitación Confusión Hipertensión Pérdida de coordinación Cefalea Convulsiones Fallo respiratorio Coma

	Taquicardia	
--	-------------	--

Fuente: Elaboración propia basada en referencia <sup>60,61</sup>

Se han informado reactivaciones durante la semana posterior a la exposición a DMT y pueden ocurrir con más frecuencia después de la vaporización en comparación con la administración intramuscular. De particular importancia, el fenómeno de la reactivación ha sido reportado principalmente como una experiencia positiva o neutral por parte de grandes muestras de usuarios recreativos y ceremoniales. También se han informado casos raros de psicosis, a veces cuando se usa en combinación con otras triptaminas.<sup>60</sup>

## CAPÍTULO III-MARCO METODOLÓGICO

### **3.1. Tipo de estudio**

Se realiza una investigación observacional analítica retrospectiva con enfoque cualitativo. Es observacional ya que el investigador observa y recoge datos sin intervenir en los sujetos de estudio. Además, es analítica porque se analizan y relacionan los datos obtenidos para buscar patrones, asociaciones o correlaciones entre las variables.<sup>62</sup>

También es retrospectiva al utilizar información general previamente recolectada para el análisis, como registros médicos o bases de datos existentes para extraer datos relevantes para la investigación. Tiene un enfoque cualitativo ya que usa la recolección y análisis de los datos para afinar preguntas de investigación o revelar nuevas interrogantes.<sup>62</sup>

Parreño en su libro sobre la metodología de investigación refiere lo siguiente sobre la investigación observacional:

La investigación analítica indaga sobre causas relacionadas con determinados hechos o fenómenos o el riesgo ante un fenómeno. Tiene características como:

- Es un estudio de observación.
- Es un nivel más avanzado de investigación.
- Se plantean hipótesis explicativas o causales.
- Se trabaja con grupo de estudio y grupo control.<sup>62</sup>

Los resultados de este tipo de investigación valida o rechaza hipótesis explicativas, y da base para otros estudios analíticos o experimentales.<sup>62</sup>

### **3.2. Objeto de estudio**

Esquemas de abordaje de la depresión.

### 3.3. Criterios de búsqueda

Objetivo	Descriptores	Motores de búsqueda	Temporalidad	Idiomas
Analizar la evidencia científica en el abordaje de depresión mediante el uso de sustancias psicoactivas para generar una comparativa con el abordaje habitual.	Depresión, abordaje de depresión, sustancias psicoactivas	PubMed, SCIELO, Google Scholar, ScienceDirect, Embase, Medline, Psycinfo	2019-2024	Español, inglés, portugués
Describir la evidencia científica actualizada (2019 -2024) acerca del abordaje de depresión mediante el uso de sustancias psicoactivas.	Describir evidencia, abordaje de depresión, sustancias psicoactivas.	PubMed, SCIELO, Google Scholar, ScienceDirect, Embase, Medline, Psycinfo	2019-2024	Español, inglés, portugués
Revisar los resultados del uso de los lineamientos actuales (2024) en Costa Rica acerca del abordaje de depresión.	Lineamientos actuales, Costa Rica, 2024, abordaje depresión	PubMed, SCIELO, Google Scholar, ScienceDirect, Embase, Medline, Psycinfo	2019-2024	Español, inglés, portugués
Comparar los diferentes modelos de abordaje de depresión en Costa Rica con modelos externos que utilizan sustancias psicoactivas.	Comparar modelos de abordaje de depresión, Costa Rica, Modelos externos, sustancia psicoactiva	PubMed, SCIELO, Google Scholar, ScienceDirect, Embase, Medline, Psycinfo	2019-2024	Español, inglés, portugués

Fuente: Elaboración propia.

### 3.4. Criterios de inclusión y criterios de exclusión

Inclusión	Exclusión
Estudios sobre depresión.	Se excluyen artículos de depresión en niños, en embarazadas y en adultos mayores.
Se incluyen estudios cuyo idioma es inglés y español.	Estudios con abordajes alternativos sin evidencia científica.
Estudios con abordajes con psilocibina, cannabis, N, N-dimetiltriptamina, o Dietilamida de ácido lisérgico para el tratamiento de depresión.	
Estudios elaborados del 2019 al 2024.	

Fuente: Elaboración propia.

### 3.5. Población

Adultos en edades comprendidas entre 18 y 64 años.

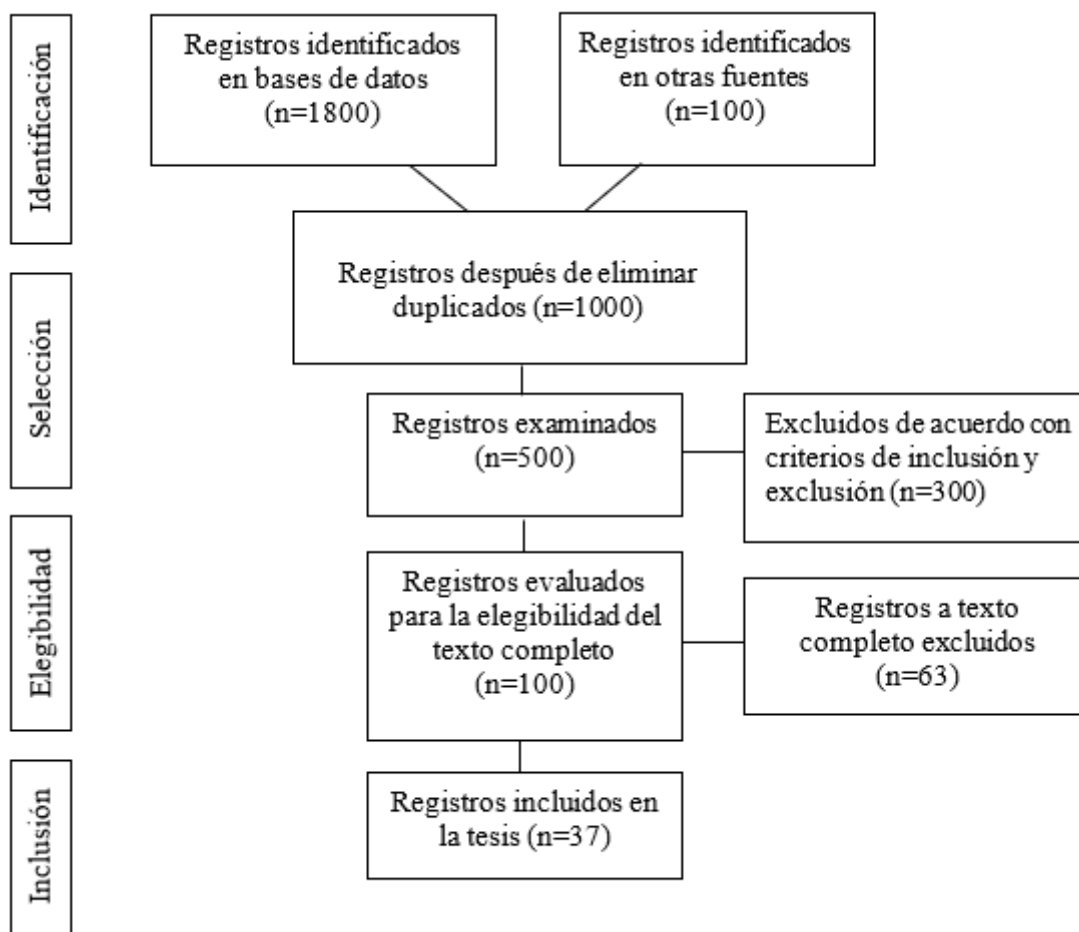
### 3.6. Fuentes de información

Fuentes de información primaria como artículos científicos recuperados de PubMed, ScienceDirect, SCIELO, BINASS, Google Scholar, Clinical Key, Dialnet, Embase, Medline, Psycinfo, entre otros.

### 3.7. Técnicas e instrumentos de recolección de información

No aplica.

### 3.8. Proceso de selección de la información



Fuente: Elaboración propia.

Durante el proceso de selección de la información, se investigó principalmente en tres bases de datos importantes: SciELO, Google Académico y Dialnet, donde se identificaron un total aproximado de 1800 documentos relacionados con el tema de abordaje de la depresión mediante el uso de sustancias psicoactivas entre 2019-2024. Además, se identificaron aproximadamente 100 documentos de fuentes provenientes de otras bases de datos.

Al eliminar registros duplicados, se contó con un total de 1000, de los cuales se examinaron 500; de estos últimos se hizo depuración, excluyendo 300 artículos, de acuerdo con criterios de inclusión y exclusión.

Para realizar la elegibilidad de los documentos por utilizar, se evaluaron 100, de los que se excluyeron 63 artículos más, para finalmente llegar a un total de 37 artículos que cumplieran con todos los criterios necesarios para el análisis de los objetivos de la presente investigación.

### **3.9. Clasificación según niveles de evidencia**

Ver anexo 1

## CAPÍTULO IV-ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

#### 4.1. Resultados de lineamientos actuales del abordaje de depresión

Para entender los resultados de la terapia contra la depresión se ocupa las siguientes definiciones:

- Depresión resistente al tratamiento: la ausencia de mejoría de los síntomas de la depresión tras la administración de tratamiento antidepresivo adecuado, en dosis adecuadas con duración de tratamiento recomendado.<sup>63</sup>
- Depresión recurrente: se caracteriza por repetidos episodios de depresión en los cuales existe un estado de ánimo deprimido, pérdida del interés, capacidad de disfrutar, reducción de vitalidad, entre otros, durante un mínimo de dos semanas.<sup>64</sup>
- Depresión refractaria: falla en el tratamiento o falta de mejoría, después de un tratamiento adecuado con dos o más antidepresivos.<sup>65</sup>

Resumen de los datos obtenidos y para efectos de este ensayo se utilizará las siguientes estadísticas para generar una comparación:

Tabla 18. Datos recolectados de los lineamientos internacionales.

Tipo de depresión/ cantidad de fármacos utilizados	Porcentaje de personas según estudios
Fallo terapéutico	30%
Depresión recurrente	50%
Depresión refractaria	30%
Utilización de 2 fármacos	28.1 - 50%
Utilización de 3 fármacos	25%
Utilización de 4 fármacos	10%

Fuente: tabla elaboración propia con base en la referencia <sup>66-70</sup>.

## 4.2. Países con implementación y legalización de sustancias psicoactivas

La legalización del uso terapéutico de sustancias psicoactivas es un tema de interés y debate en varios países del mundo. Aunque las políticas cambian de un país a otro, algunos han avanzado en la regulación de ciertas sustancias psicoactivas para su uso medicinal bajo condiciones médico-legales.<sup>9</sup> Algunos ejemplos destacados son:

- Estados Unidos: Varios estados han legalizado el uso medicinal del cannabis, siendo regulada bajo sistemas de dispensación controlada. A nivel federal, el cannabis sigue siendo ilegal, aunque con regulaciones específicas para investigación y desarrollo farmacéutico.<sup>9</sup>
- Canadá: Legaliza completamente el cannabis para uso recreativo en año 2018. Previo a ese acto, tenían un sistema de uso medicinal regulado.<sup>9</sup>
- Australia: Uso de psilocibina médicamente controlada desde el año 2023. El uso de cannabis para tratamiento médico fue legalizado a nivel nacional en 2016.<sup>9</sup>
- Países Bajos: Conocidos por su política de tolerancia hacia las drogas blandas, como el cannabis. Los “coffeeshops” como se les llama popularmente en este país, tienen la autorización de vender cantidades limitadas de cannabis a mayores de 18 años bajo regulaciones locales y también tienen permiso de las clásicas cepas de hongos secos, las trufas, que contienen psilocibina, psilocina.<sup>9</sup>
- Uruguay: Fue el primer país en legalizar completamente la producción, venta y consumo de cannabis, regulando su distribución a través de farmacias desde 2013.<sup>9</sup>
- Portugal: No ha legalizado sustancias psicoactivas, pero implementó en 2001 una política de despenalización de todas las drogas para el uso personal, enfocándose en la prevención y tratamiento en lugar de la penalización.<sup>9</sup>
- Suiza: Permite el uso medicinal de cannabis con receta desde 2011 y ha implementado programas piloto para estudiar la regulación del cannabis recreativo.<sup>9</sup>
- Alemania: Ha legalizado el cannabis medicinal y permite su distribución a través de farmacias desde 2017, bajo regulaciones estrictas.<sup>9</sup>

Estos ejemplos muestran cómo diferentes países están buscando distintos enfoques hacia la legalización y regulación de sustancias psicoactivas, equilibrando la necesidad de acceso para propósitos terapéuticos con preocupaciones de salud pública y seguridad. Cada país enfrenta desafíos únicos en términos de implementación, educación pública, manejo de impactos sociales y de salud.<sup>9</sup>

Sin embargo, la utilización de estas sustancias mantiene sus efectos adversos, implicando aumentos de psicosis en pabellones de psiquiatría mundialmente. Por ejemplo, posterior a la legalización de marihuana en países de Europa, Forti et al., mostró aumentos de tres veces en la incidencia de psicosis en usuarios que utilizaron THC diario y, de cinco veces con consumo de THC de alta potencia, mayor a 10% THC.<sup>71</sup>

#### **4.2.1. Países con uso permitido de psilocibina**

El uso de psilocibina está permitido como coadyuvante en terapia en los estados de Oregón y Colorado en los Estados Unidos. Otras ciudades como Denver, Oakland y Santa Cruz también legalizaron el consumo. La terapia asistida por psilocibina fue aceptada para ciertos pacientes en Canadá y en Australia en el 2023, el uso de psilocibina fue aceptado para el tratamiento de depresión resistente al tratamiento y TEPT.<sup>9,72</sup>

##### **4.2.1.1. Estados Unidos**

En el año 2020, el estado de Oregón en Estados Unidos legalizó la utilización de psilocibina bajo la ley “Oregon Revised Statutes Chapter 475A”. Esta ley permite la Oregon Health Authority (OHS) la capacidad de brindar licencias, regular la producción y los negocios de psilocibina.<sup>72</sup>

La guía de servicios de psilocibina de Oregón sobre normas administrativas, indica que solo se puede consumir psilocibina en negocios con licencias, no se permite el consumo en ningún otro lugar. Los funcionarios de este negocio deben recibir entrenamiento sobre estrategias de dosificación y deben informar a los clientes que no saben los beneficios o los

riesgos del consumo de más de 35 mg de psilocibina, previo a su consumo. Se menciona que en la misma sesión se puede aplicar una segunda dosis, mientras la dosis total de la no supere los 50 mg.<sup>73</sup>

La Autoridad de Salud de Oregón en el capítulo 333, establecen las duraciones de cada sesión. Por el consumo de 2.5 a 5 mg de psilocibina el cliente se debe mantenerse en el sitio por un mínimo de una hora, entre 5 a 10 mg se debe permanecer por dos horas, entre 10 a 25 mg cuatro horas, entre 25 a 35 mg un tiempo de seis horas y mayor a 35 mg un mínimo de seis horas. No se menciona la frecuencia recomendada del tratamiento, ni el límite permisible por semana o mes.<sup>74</sup>

#### **4.2.1.2. Canadá**

En Canadá la utilización de psilocibina está altamente restringida. Según el artículo, “Programa de Acceso Especial para Medicamentos: Documento de orientación para la industria y los profesionales”, solo se puede aplicar para el psicoactivo mediante un médico. Este debe indicar la emergencia o patología que el paciente presenta y la gravedad de este, combinado con artículos especificando la razón o razones por cual esta sustancia es útil y para apoyar su decisión final.<sup>75</sup>

Si la organización Special Access Program (SAP), que es la organización que permite a los profesionales solicitar acceso a medicamentos que no están disponibles para la venta en Canadá, no concuerda con el uso de psilocibina u otro psicoactivo restringido, la aplicación será rechazada. En cambio, si SAP acepta la utilización, la dosis, tiempo entre dosis y duración del tratamiento será especificado para cada individuo.<sup>75</sup>

#### **4.2.1.3. Australia**

En Australia la Therapeutic Goods Administration (TGA), pasó la psilocibina de una sustancia prohibida a una sustancia médicamente controlada en el año 2023. El uso está

permitido para depresión resistente a tratamiento y otras enfermedades psiquiátricas sin respuesta al tratamiento habitual.<sup>76</sup>

El acceso a la psilocibina se obtiene únicamente por medio de psiquiatras autorizados por el TGA. El cliente tiene que consumir la psilocibina en un hábito médico controlado para asegurar su bienestar y eficacia terapéutica. El paciente debe ser vigilado durante y posterior al efecto de la psilocibina, recibir apoyo psicológico y terapia de integración.<sup>76</sup>

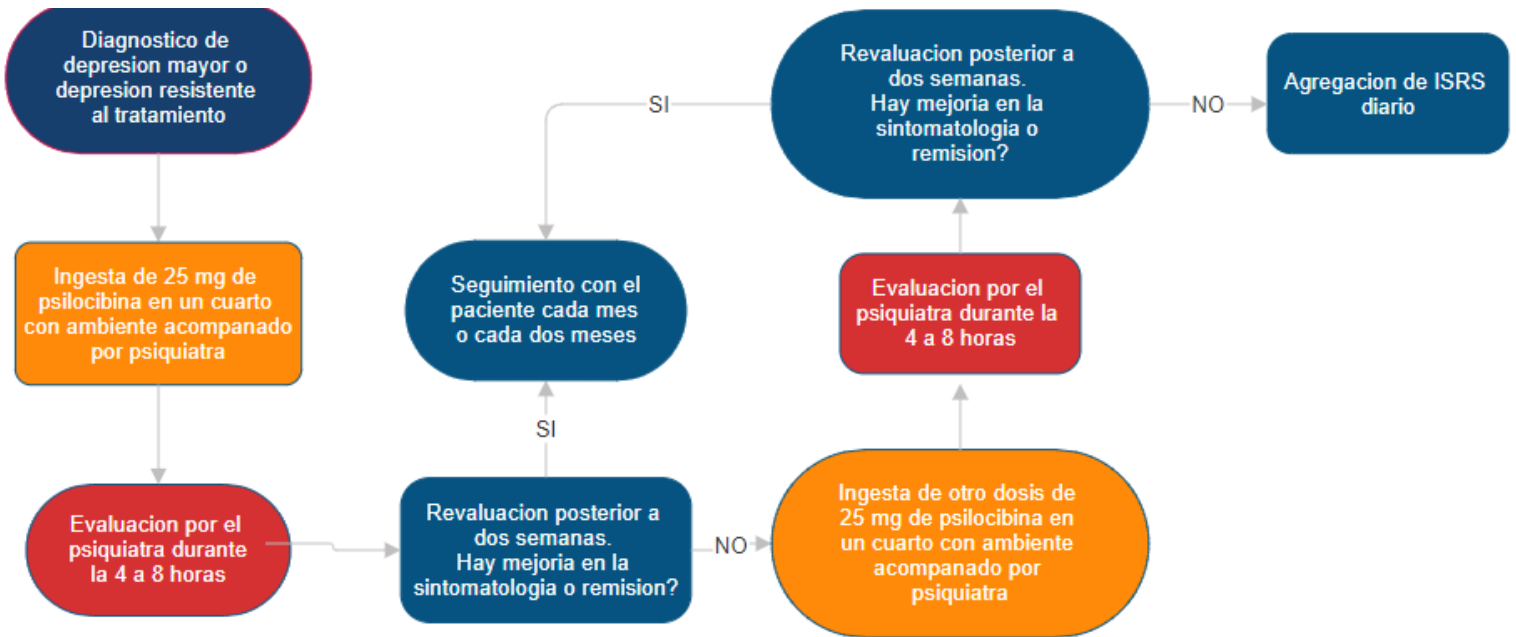
La dosis de psilocibina es individualizada por el psiquiatra, específicamente para la condición médica y los parámetros del paciente. La duración del tratamiento también es individualizada según su respuesta al tratamiento y observaciones por el psiquiatra.<sup>77</sup>

El artículo indica que la dosis utilizada debe ser similar a los ensayos clínicos y mencionan el estudio realizado por Goodwin et al. en 2022, como ejemplo. El mismo artículo insiste que, para obtener permiso para brindar tratamiento con dicha sustancia, el psiquiatra debe proponer un protocolo propio de tratamiento.<sup>78</sup>

#### **4.2.1.4. Brasil**

La psilocibina está clasificada como Clase F2 según la Ley Brasileña de Sustancias y Estupefacientes Controladas, junto con el LSD, DMT, 2C-E y otros compuestos psicoactivos. Los bienes controlados Clase F2 se consideran psicotrópicos prohibidos, su uso sólo está permitido en investigaciones científicas autorizadas.<sup>79</sup>

Figura 3. Esquema general de la implementación de psilocibina



Fuente: gráfico elaboración propia con base en la referencia <sup>13,52,76,77,92,93.</sup>

#### 4.2.2. Países con uso permitido de cannabis

En países como los Estados Unidos (en ciertos estados, nacionalmente sigue siendo ilegal), Canadá, Israel, Alemania y en Holanda el cannabis se usa como tratamiento de varias enfermedades como depresión, convulsiones y glaucoma.<sup>9</sup>

##### 4.2.2.1. Estados Unidos

Las regulaciones y leyes en los Estados Unidos cambian según cada estado. Lo que puede ser legal en uno podría ser ilegal en otro o a nivel federal. A nivel nacional, el uso de cannabis sigue siendo ilegal, aunque existen excepciones para su uso medicinal. Muchos

casos han sido llevados ante los tribunales para defender su necesidad y explicar por qué el consumo de cannabis es necesario en ciertas circunstancias médicas.

En general, para brindar tratamiento con cannabis, el médico debe pertenecer a un estado que permite el uso, certificarse y registrarse con el programa de cannabis médico en el mismo estado. Contrario al uso de psilocibina, existen varios negocios que venden distintos productos de cannabis que se pueden retirar y utilizar en privacidad.<sup>79</sup>

Para prescribir una licencia para el uso de cannabis, el médico debe revisar la historia clínica, hacer un examen físico en vivo, determinar los riesgos y beneficios que se puede presentar el paciente. Posteriormente se debe llenar un consentimiento informado y el médico puede registrar al mismo para el uso de cannabis con bajos niveles de THC o marihuana medicinal. El médico debe registrar alteraciones al tratamiento en menos de 7 días y desactivar el registro cuando el tratamiento termina.<sup>79</sup>

El artículo, “64ER22-8: Límites de dosificación y suministro para la marihuana medicinal”, indica los valores máximos que un médico puede prescribir por un tiempo establecido, en el estado de Florida. La tabla posterior indica los valores de consumo diarios permisibles por las rutas de consumo aceptadas.<sup>80</sup>

Tabla 19. Dosis máximas permisibles de cannabis en el estado de Florida

Vía de administración	Dosis diaria	Cantidad permitido por 70 días
Comestibles	60 mg THC	4,200 mg THC
Inhalado (vaporizado)	350 mg THC	24,500 mg THC
Oral (Capsulas)	200 mg THC	14,000 mg THC
Sublingual	190 mg THC	13,300 mg THC
Supositorios	195 mg THC	13,650 mg THC
Tópica (cremas)	150 mg THC	10,500 mg THC
Fumado	2.025 gramos	5 onzas

Fuente: tabla elaboración propia con base en las referencias <sup>80</sup>.

#### **4.2.2.2. Alemania**

En Alemania el uso de cannabis médico fue muy restringido por ley. Según el *Betäubungsmittel-Verschreibungsverordnung* (Regulación de Drogas de Prescripción) sección 1, el cannabis médico es únicamente adquirible por prescripción médica en casos de enfermedad grave. En el año 2024, se implementó una reforma que legalizó el cannabis para el uso personal. Según la nueva legislación, conocida como Medizal-Cannabis Gesetz, cualquier médico tiene la facultad de recetar cannabis.<sup>81</sup>

Un detalle interesante es que mientras el seguro del individuo acepta el uso de cannabis médico, el mismo seguro debe reembolsar cualquier gasto legal en la compra de cannabis. El cannabis puede ser prescrito a un máximo de 100,000 mg en forma de flor seca o 1,000 mg de extracto basado en contenido de THC. La dosis y duración del tratamiento es individualizado por el médico conforme la respuesta del paciente.<sup>81</sup>

#### **4.2.2.3. Israel**

El Ministerio de Salud en Israel es el comité que se encarga de la administración del cannabis. Los médicos que desean brindar tratamiento con cannabis deben aplicar y ser certificados por la Agencia de Cannabis Médico de Israel (IMCA). La prescripción de cannabis no está delimitada al área de salud pública solamente, también puede ser prescrita a nivel privado por un médico especialista.<sup>82</sup>

El médico debe hacer una historia clínica, examen físico y ver si el paciente califica para una prescripción de cannabis médico. Posteriormente el médico debe registrar el paciente con la Unidad de Cannabis Médico para revisión. Si el registro pasa la revisión, el paciente puede conseguir cannabis médico en farmacias o en centros autorizados.<sup>116</sup> Un artículo del año 2022 titulado “Actualización legal de atención médica y ciencias de la vida

en Israel | Cannabis medicinal: Actualizaciones regulatorias”, indican un límite en prescripción de 60 gramos de cannabis por mes.<sup>83</sup>

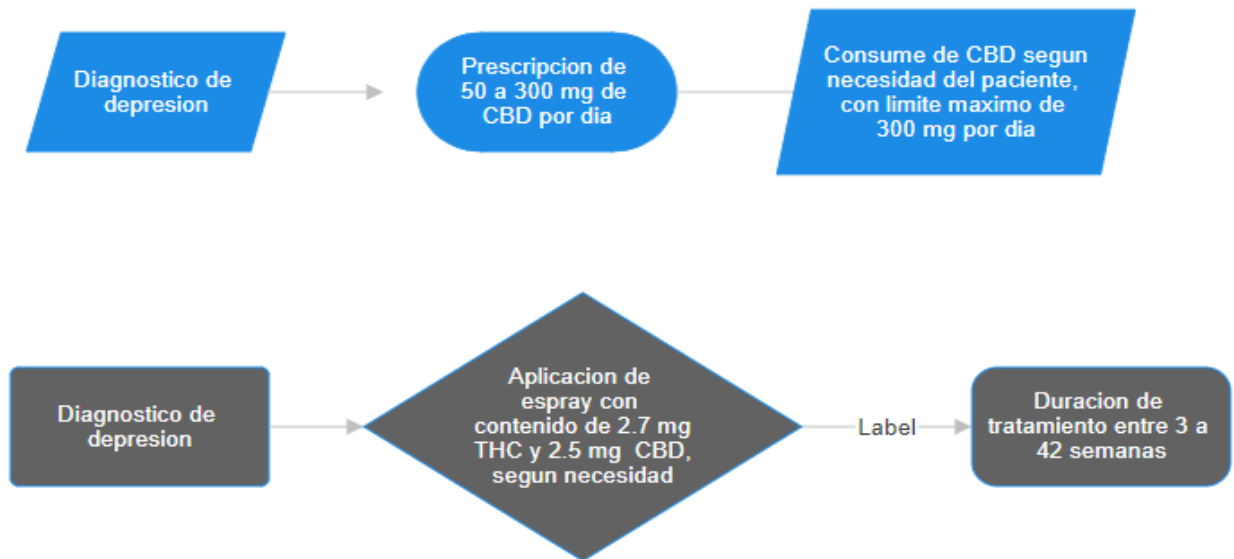
#### **4.2.2.4. Australia**

Australia legalizó la implementación de cannabis para el tratamiento de varios trastornos que abarcan desde insomnio hasta tratamiento para enfermedades paliativas. En 2017, el gobierno de Australia presentó una guía para la utilización y dosificación de cannabis que incluyó estudios que valoraron su efecto emocional en personas con dolores crónicos. Varios de los estudios presentaron vías de ingestión diferentes y dosis variadas. Los autores recomiendan las dosis utilizadas presentados por “Nabiximols”.<sup>84</sup>

El estudio de Nabiximols utilizó un aerosol oromucosal de 2.7 mg de THC y 2.5 mg de CBD por cada aplicación. Es importante mencionar que el enfoque del estudio no era el tratamiento de depresión, pero como fue previamente mencionado, fue valorado por su efecto emocional. La dosis mencionada varió desde 0.81 mg THC y 0.75 mg CBD hasta 130 mg THC y 120 mg CBD, por día. La duración de este ensayo varía según cada patología, siendo el mínimo 3 semanas hasta 42 semanas.<sup>84</sup>

El artículo “*Cannabis medicinal para el tratamiento de los trastornos de ansiedad*”, por Berger et al., también menciona la utilización para el tratamiento de la depresión. Los valores prescritos son de 50 a 300 mg de CBD por día, sin embargo, el mismo estudio indica que las dosis con efecto terapéutico son entre 300 a 800 mg por día, desafortunadamente no se indica la duración del tratamiento.<sup>8</sup>

Figura 4. Esquemas de tratamiento mediante la utilización de cannabis



Fuente: elaboración propia con base en las referencias <sup>84,85</sup>.

#### 4.2.3. Países con uso permitido de DMT y LSD

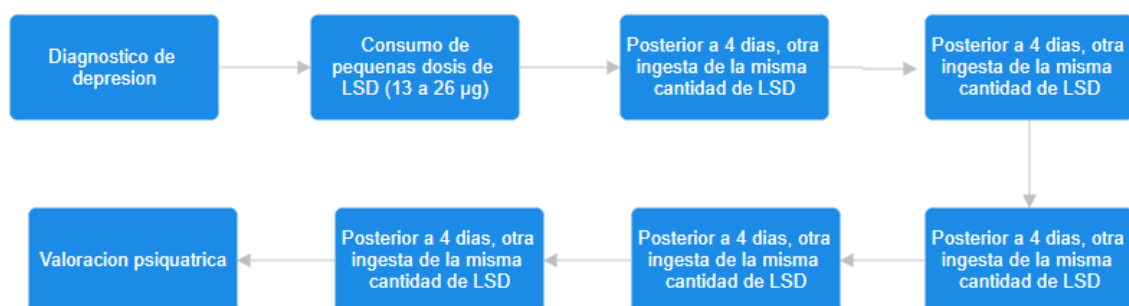
En países como Perú y Colombia, el consumo de ayahuasca es legal y se considera parte integral de su patrimonio cultural ancestral. En Holanda y Brasil, el uso de ayahuasca está permitido específicamente en ceremonias religiosas como parte de prácticas espirituales y rituales tradicionales.<sup>9</sup>

En ningún país del mundo está permitido el consumo legal de LSD. Sin embargo, algunos países como Suiza, Estados Unidos, Canadá y Brasil han establecido regulaciones que permiten el uso de esta sustancia exclusivamente para la realización de ensayos clínicos.<sup>9</sup>

Estas normativas buscan facilitar la investigación sobre los efectos y posibles aplicaciones terapéuticas del LSD, bajo estrictas condiciones de supervisión y cumplimiento de protocolos éticos y legales. En Estados Unidos y Canadá, el uso médico del LSD está autorizado únicamente para ensayos clínicos.<sup>86-91</sup>

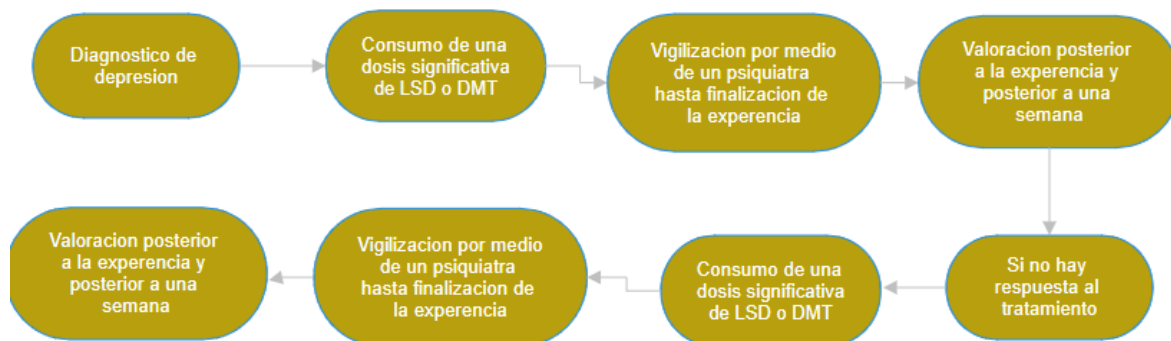
Como tal no existen esquemas de tratamiento reconocidos. Las dos teorías, sin apoyo científico, son una dosis significativa que provoca una experiencia espiritual o la micro dosificación que puede ser tomada diario o a intervalos.<sup>9</sup>

Figura 5. Esquema de micro dosificación con LSD



Fuente: gráfico elaboración propia con base en las referencias <sup>91</sup>.

Figura 6. Esquema de una dosis significativo de LSD o DMT



Fuente: gráfico elaboración propia con base en las referencias <sup>109-116</sup>.

De acuerdo con la información recopilada de la evidencia científica actualizada entre 2019 y 2024 en modelos fuera de Costa Rica, acerca del abordaje de la depresión mediante el uso de sustancias psicoactivas, se observa un panorama amplio y diverso. Existen numerosos estudios con diferentes niveles de evidencia que exploran tanto los beneficios potenciales como las limitaciones de estas sustancias en el tratamiento de la depresión.

Algunas investigaciones sugieren que ciertas sustancias psicoactivas podrían ofrecer beneficios significativos como complemento o alternativa de los tratamientos convencionales. Estos estudios destacan mejoras en los síntomas de la depresión, una respuesta rápida en algunos pacientes y posiblemente menos efectos secundarios en comparación con los antidepresivos tradicionales.<sup>92</sup>

Sin embargo, es importante señalar que no todos los estudios respaldan estos hallazgos. Ciertas investigaciones han mostrado resultados mixtos o incluso han planteado preocupaciones sobre los riesgos potenciales de las sustancias psicoactivas, como dependencia, efectos adversos graves o falta de evidencia robusta en poblaciones específicas.

### **4.3. Uso de las sustancias psicoactivas en el tratamiento de depresión**

#### **4.3.1. Acerca de la psilocibina**

En un estudio realizado por Goodwin et al., se utilizó un ensayo doble ciego, aleatorio con control en personas con depresión resistente al tratamiento habitual. Se administró una única dosis de psilocibina de 25 mg, 10 mg, y 1 mg, junto con soporte psicológico. El estudio empleó la escala de Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) y concluyó que hubo un descenso mayor a 50% a las 3 semanas (puntaje MADRS <10 puntos), manteniéndose este resultado hasta las 12 semanas.<sup>92</sup>

El grupo de 25 mg de psilocibina consistió en 79 personas, el grupo de 10 mg en 75 personas, y el de 1 mg en 79 personas. El puntaje MADRS inicial fue de 32 a 33 puntos para

todos los grupos. El grupo de 25 mg presentó un cambio medio por mínimos cuadrados de -12.0, el grupo de 10 mg de -7.9, y el grupo de 1 mg resultó en -6.6.<sup>92</sup>

Un compuesto de psilocibina sintética fue creado para tratamiento de depresión resistente al tratamiento por la compañía COMP360. Los ensayos clínicos de fase 1 fueron completados en 2019 con 89 participantes y abarcó 10 países. El ensayo clínico de fase 2 fue un estudio doble ciego, aleatorio y con control, completado en julio de 2021 y fue el estudio sobre psilocibina más grande del mundo con 233 participantes.<sup>93</sup>

El estudio concluyó que la aplicación de 25 mg de psilocibina sintética (en combinación con terapia psicológica) genera remisión en 30% de los pacientes en tres semanas. Los investigadores utilizaron la escala de MADRS y observaron un descenso de 6.6 puntos más en el grupo que recibió 25 mg en comparación con los que recibió 1 mg de psilocibina sintética. Estos resultados fueron observados desde el primer día posterior al consumo.<sup>93</sup>

Los investigadores continuaron con seguimiento a los participantes hasta la semana doce. Se documentó una respuesta sostenida hasta ese punto. Efectos adversos expresados consisten en cefalea, náusea, mareo y fueron asociados a dosis mayores.<sup>93</sup>

La compañía COMP360 posteriormente publicó otro estudio exploratorio sobre el uso concomitante de tratamiento de psilocibina en combinación con ISRS en pacientes con depresión mayor. El estudio de 19 participantes con y sin consumo activo de ISRS diario, recibieron 25 mg de psilocibina.<sup>94</sup>

Los resultados demostraron que ambos grupos de participantes mostraron una reacción positiva y similar a los resultados de fase 2, mencionado anteriormente. Dr. Guy Goodwin el jefe médico encargado del estudio, indicó que esto implica que la psilocibina puede ser utilizada en monoterapia o en terapia combinada con ISRS.<sup>94</sup>

En abril de 2021, Carhart-Harris et al. publicó el artículo, “*Ensayo de Psilocibina versus Escitalopram para la Depresión*”. El tipo de estudio fue doble ciego, aleatorio y

controlado, en 59 personas con depresión mayor. Al grupo experimental se le administraron 25 mg de psilocibina en dos ocasiones, separados por tres semanas, posteriormente a este grupo se le administró un placebo por seis semanas. Al grupo control se administró 1 mg de psilocibina en dos ocasiones, separado por tres semanas con posterior dosis de escitalopram por 6 semanas.<sup>95</sup>

Los investigadores aplicaron la escala Quick Inventory of Depressive Symptomatology-Self Rated (QIDS-SR-16) antes del estudio y una vez más en semana seis. El grupo experimental obtuvo un puntaje de 14.5 como base, mientras el grupo de control presentó un puntaje de 16.4. En la semana seis el grupo experimental presentó una reducción de 8 puntos con una desviación estándar de 1 punto y el grupo de control presentó un descenso de 6 puntos con la misma desviación estándar.<sup>95</sup>

Carhart-Harris et al. indica que una respuesta ante la escala QIDS-SR-16 es un descenso de más de 50%. Una respuesta ocurrió en 70% de los pacientes en el grupo experimental y en 48% de los pacientes en el grupo de control. Los investigadores mencionaron que resultados secundarios favorecieron psilocibina pero que el estudio no presentó correcciones para múltiples comparaciones.<sup>95</sup>

*“Terapia con psilocibina de dosis única en el trastorno depresivo mayor: un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo”*, publicado por Rotz et al., en diciembre 2022, observó los resultados de una aplicación de 0.215 mg/ kg de psilocibina en 52 participantes con TDM. El estudio fue de tipo doble ciego, aleatorio y con grupo control utilizando únicamente placebo.<sup>96</sup>

Rotz et al. recolectó valores basales de ambos grupos por medio de las escalas MADRS y BDI. Estos valores fueron comparados con los valores observados el día 14, posterior al consumo. Los resultados indicaron un descenso de 13 puntos en la escala de MADRS y 13.2 en la escala de BDI. 58% de los participantes mostraron respuesta en el grupo de psilocibina.<sup>96</sup>

En 2022, Rucker et al., publicaron un artículo sobre los efectos cognitivos y emocionales en personas sanas, después del consumo de 10 mg o 25 mg de psilocibina en comparación con un grupo placebo. El ensayo clínico de fase 1, fue doble ciego, aleatorio, con grupo de control y ambos grupos recibieron apoyo psicológico. Los investigadores utilizaron las escalas de Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB), escalas de cognición y varias escalas de procesamiento emocional.<sup>97</sup>

La comparación de valores basales con los valores obtenidos en tomas posteriores levemente favoreció a los participantes con consumo de psilocibina, pero sin relevancia clínica. Los grupos que consumieron psilocibina durante el estudio presentaron 511 efectos adversos en comparación con el grupo de control. Los investigadores indican que los efectos no fueron graves.<sup>98</sup>

Un metaanálisis hecho por Metaxa et al., observó 9 estudios utilizando psilocibina en 436 participantes entre 30 a 60 años. El estudio comparó los resultados de la escala de BDI de tres grupos, el grupo placebo, el grupo utilizando tratamientos tradicionales y el grupo con tratamiento con psilocibina. El metaanálisis concluye que 7 de 9 de los estudios demostraron un beneficio significativo con el uso de psilocibina con un puntaje de Hedges g de 3.25 con índice de confianza de 95% entre los valores 0.97 a 5.53.<sup>99</sup>

El estudio titulado “*Mecanismos terapéuticos de la psilocibina: cambios en la conectividad funcional de la amígdala y la corteza prefrontal durante el procesamiento emocional después de la psilocibina para la depresión resistente al tratamiento*”, realizado por Mertens et al., demostró mediante el uso de resonancia magnética funcional (fMRI) que la administración de psilocibina redujo la conectividad entre la corteza prefrontal ventromedial y la amígdala durante la primera semana.<sup>100</sup>

Posteriormente, un análisis del cerebro en su totalidad mostró un incremento en la conectividad entre la amígdala y la corteza prefrontal ventromedial, extendiéndose hasta las cortezas occipital y parietal.<sup>100</sup>

Davis et al., en su artículo “*Efectos de la terapia asistida con psilocibina en el trastorno depresivo mayor*”, explican que en personas con depresión mayor o en pacientes con cáncer, el uso de una o dos dosis de psilocibina junto con tratamiento psicológico de soporte es muy efectivo. El estudio fue realizado en el Centro Médico de Johns Hopkins con personas de edades entre 21 y 75 años, con diagnóstico médico de sus enfermedades y sin tratamiento habitual.<sup>8</sup>

Los participantes fueron asignados aleatoriamente a un grupo inmediato y otro tardío. El grupo inmediato recibió psilocibina tempranamente y el segundo grupo en la semana 8.<sup>8</sup>

Los participantes del primer grupo, evaluados mediante la escala GRID-Hamilton Depression Rating Scale (GRID-HAMD) y el QIDS-SR, mostraron un descenso de más del 50% en el puntaje GRID-HAMD. De los participantes, 14 personas en la semana 1, utilizando las mismas escalas, tuvieron un puntaje indicativo de remisión de la depresión y 13 personas en la semana 4 expresaron lo mismo con un puntaje GRID-HAMD menor a 7.<sup>8</sup>

En 2020, Goldberg et al. publicaron el artículo “*Los efectos experimentales de la psilocibina en los síntomas de ansiedad y depresión: Un metaanálisis*”. La investigación tuvo 117 participantes, un grupo sin control, tres grupos aleatorios y un grupo placebo (todos los grupos recibieron psilocibina antes del seguimiento). De los tres grupos que recibieron psilocibina el primer grupo, dominado “pre-post”, de 69 personas mostró un valor de unidades de Hedges de 1.47 y el intervalo de confianza varió entre 0.72 a 1.99.<sup>100</sup>

El segundo grupo de 97 participantes presentó un valor de unidades de Hedges’ de 0.83 e intervalo de confianza entre 0.39 a 1.26. El último grupo de 117 obtuvo un valor de unidades de Hedges de 1.17 e intervalo de confianza entre 0.80 a 1.53. Los autores indican que todos los grupos presentaron una mejoría de su estado basal, pero que los grupos que recibieron psilocibina presentaron una mejoría más significativa y que la psilocibina se debe estudiar más.<sup>100</sup>

En otro artículo titulado “*Depresión, atención plena y psilocibina: posibles efectos complementarios de la meditación de atención plena y la psilocibina en el tratamiento de la depresión. Una revisión*”, los autores Heuschkel et al., documentan 19 experimentos y estudios sobre el uso, experiencias y resultados del uso de psilocibina en el tratamiento de la depresión.<sup>101</sup>

El primer estudio mencionado, realizado por Carhart-Harris et al., examinó a 20 pacientes con depresión moderada a severa o resistente al tratamiento. A estos pacientes se les administró 10 mg o 25 mg de psilocibina con una separación de 7 días.<sup>101</sup>

Los participantes fueron evaluados por síntomas depresivos utilizando las escalas Quick Inventory of Depressive Symptoms (QIDS), Beck Depression Inventory (BDI), Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D), Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS), Global Assessment of Functioning (GAF), anhedonia con la Snaith-Hamilton Pleasure Scale (SHAPS) y características de ansiedad con la State-Trait Anxiety Inventory (STAI).<sup>101</sup>

Se documentó una disminución de los síntomas depresivos en los siguientes 6 meses, correlacionada con su experiencia psicodélica, y de los 20 estudiados, solo 4 presentaron nuevamente síntomas de depresión.<sup>101</sup>

Un artículo por Griffiths et al., observó a 75 participantes divididos en tres grupos de 25 personas. Un grupo recibió 1 mg/70 kg de psilocibina con apoyo psicológico moderado, el segundo grupo recibió entre 20 y 30 mg/70 kg con apoyo psicológico moderado, y el tercer grupo recibió entre 20 y 30 mg/70 kg con un alto grado de apoyo psicológico.<sup>101,102</sup>

El periodo de observación duró entre 6 y 8 meses, registrando los datos de depresión con las escalas Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D), Beck Depression Inventory (BDI) y Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS).<sup>101,102</sup>

Otras escalas utilizadas, que indirectamente asociaron los efectos del tratamiento, incluyeron una escala de autorreporte de síntomas psiquiátricos Brief Symptom Inventory (BSI), sensación de bienestar (Quality of Life, QOL), sentido de la vida (Purpose in Life Test, PILT) y la escala Dispositional Positive Emotions Scale.<sup>72</sup>

El estudio apreció una reducción en los valores de depresión brindados por las escalas directas y, de manera indirecta, un aumento en la calidad de vida y en el sentido de la vida, especialmente en los pacientes que recibieron entre 20 y 30 mg/70 kg de psilocibina.<sup>101</sup>

Mason et al. describen un ensayo con 55 participantes que consumieron 1.9 mg de psilocibina. Los científicos utilizaron las escalas Picture Concept Test (PCT), Multifaceted Empathy Test (MET) y Satisfaction with Life Scale (SWLS) para documentar los resultados, los cuales indicaron un aumento en la empatía el día posterior al uso. Posteriormente, a una semana, el estudio describió un aumento en los autorreportes de bienestar, una disminución de los niveles de estrés y síntomas depresivos.<sup>103</sup>

Otra investigación, por Smigielski L. et al., realizada en 2019 con 38 participantes, puntualiza las alteraciones cerebrales tras el uso de una dosis de 0.315 mg/kg de psilocibina. Los autores emplearon neuroimágenes previas al consumo y cuatro meses posteriores al consumo, detallando que se observaron desacoplamientos entre la corteza prefrontal y la corteza posterior del cíngulo.

La desconexión entre la corteza cingulada posterior y la corteza fronto-temporal puede tener implicaciones amplias a diferentes plazos. A corto plazo, puede afectar la toma de decisiones y la regulación emocional. A mediano plazo, puede dar lugar a deficiencias en la memoria autobiográfica y la flexibilidad cognitiva; y a largo plazo, podría contribuir a trastornos más graves, incluidos trastornos neurodegenerativos y trastornos psicopatológicos.<sup>104</sup>

Un experimento adicional por Stroud et al., analiza los efectos de una dosis de 10 y otro de 25 mg/kg de psilocibina en 17 personas con depresión resistente al tratamiento

habitual y un grupo de control. El ensayo que analizó empleó las escalas Quick Inventory of Depressive Symptomatology (QIDS), Dynamic Emotional Expression Recognition Task (para analizar el procesamiento emocional) y Snaith-Hamilton Pleasure Scale (SHAPS).<sup>103</sup>

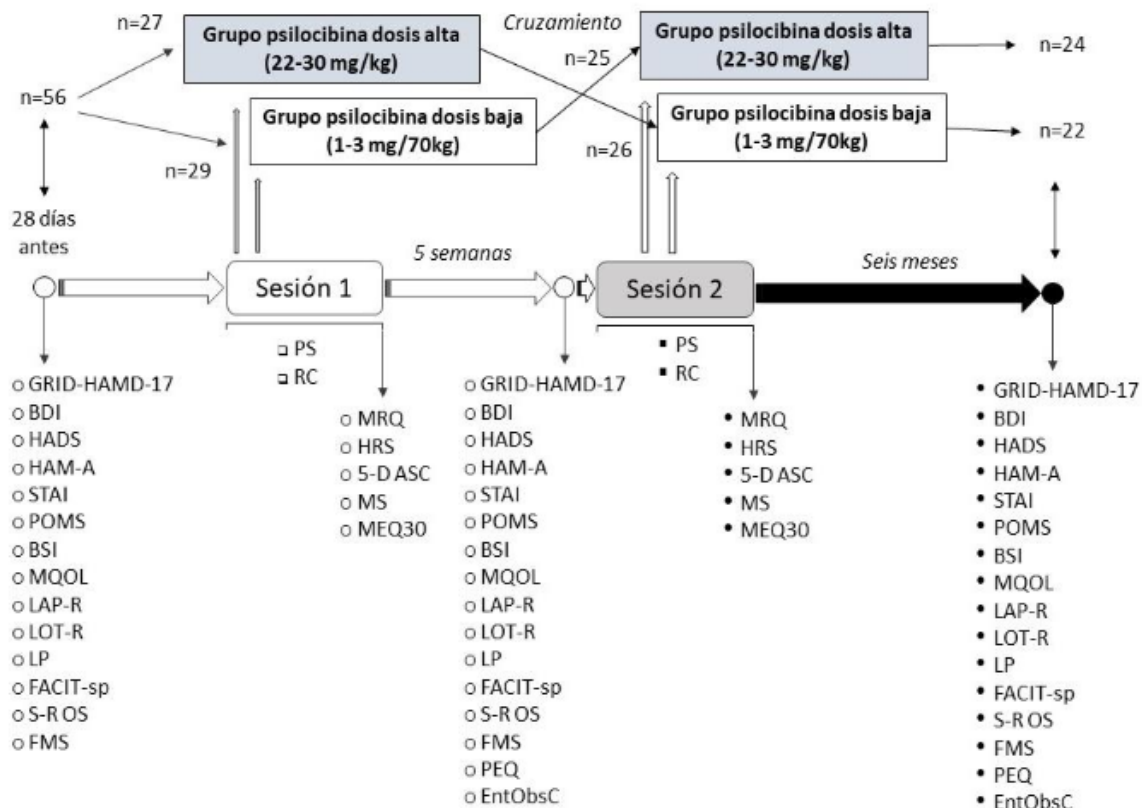
Los resultados indicaron un aumento en el procesamiento de emociones en comparación con la línea de base, aunque no en comparación con el grupo de control. Sin embargo, se reportaron alteraciones en el humor, percepción, pensamiento y se describió una experiencia enriquecedora.<sup>101</sup>

Stroud et al. indica que la psilocibina promueve la desintegración de la red global y tiene efectos antiinflamatorios. La combinación de estos procesos resulta en una reorganización de dos vías de la red neural. Los autores desean más estudios utilizando poblaciones enfermas y sin presencia de enfermedad para generar un consenso sobre la implementación de psilocibina.<sup>101</sup>

Griffiths et al., realizó un segundo estudio clínico en el año 2023 en la Escuela de Medicina de la Universidad de Johns Hopkins. La muestra incluyó a 56 participantes, los cuales fueron distribuidos de forma aleatoria en dos grupos demográficamente equivalentes, se usó el DSM-IV para el diagnóstico de trastornos depresivos.<sup>105</sup>

Consistió en un estudio doble ciego cruzado de dos sesiones, en el cual se compararon una dosis alta y una dosis baja de psilocibina. Para la dosis baja se usó un rango de 1-3 mg/70 kg; para la dosis alta el rango fue 22-30 mg/70 kg. El espacio de tiempo entre la primera sesión y la segunda fue de 5 semanas aproximadamente.<sup>105</sup>

Figura 7. Diagrama temporal del estudio de Griffith et al.,



Fuente: Figura tomada de la referencia.<sup>105</sup>

La psicocibina provocó un aumento en la presión sanguínea (PS) y en el ritmo cardiaco (RC) según la dosis y el tiempo durante las sesiones de 6 horas. Este aumento comenzó aproximadamente entre los 30 y 60 minutos desde el inicio de la sesión, alcanzando su punto máximo para la dosis alta entre los 90 y 180 minutos.<sup>105</sup>

Para evaluar el efecto terapéutico, se consideró que una mejora superior al 50% respecto a los puntajes basales en las escalas GRID-HAMD-17 y HAM-A indicaría una respuesta clínica significativa y la remisión. En la primera sesión, se observaron mejoras significativas en la respuesta clínica y la remisión de síntomas en la GRID-HAMD-17 (92% y 60% respectivamente) y en la HAM-A (76% y 52%), específicamente en el grupo que recibió dosis altas.<sup>105</sup>

Durante el seguimiento de 6 meses, todos los grupos continuaron mostrando mejoras clínicas significativas. En conjunto, se observó una tasa total de respuesta clínica del 78% y remisión de síntomas del 65% para la depresión, así como del 83% y 57% respectivamente para la ansiedad.<sup>105</sup>

Los investigadores concluyen que la administración de psilocibina en dosis altas y bajo condiciones clínicas controladas, demuestra una mayor eficacia en el tratamiento de síntomas depresivos en pacientes con diagnóstico oncológico. Además, este tratamiento tiene un impacto positivo en la calidad de vida de los pacientes, promoviendo un aumento en el optimismo, una mayor aceptación de la muerte, una mayor capacidad para encontrar sentido en la vida y una mayor apertura hacia la espiritualidad por al menos seis meses.<sup>105</sup>

Raison et al. documentaron los resultados de una única dosis de psilocibina para el tratamiento de depresión mayor en un estudio doble ciego, en comparación con un placebo (Niacina 100 mg). El estudio, “*Tratamiento con psilocibina de dosis única para el trastorno depresivo mayor*”, utilizó 25 mg de psilocibina en personas entre 21 a 65 años con diagnóstico de depresión mayor y valoraron los resultados por medio de las escalas MADRS y Sheehan Disability Scale.<sup>106</sup>

De los 104 participantes elegidos, los que recibieron tratamiento con psilocibina presentaron escalas de MADRS un promedio de 12.3 puntos inferior y descenso 2.31 en la escala de Sheehan, en comparación con el grupo de placebo. Los investigadores mencionan que estas diferencias fueron observadas desde el día 8 y persistieron hasta el día 43.<sup>106</sup>

“Dose effect of psilocybin on primary and secondary depression: a preliminary systematic review and meta-analysis”, por Nan-Xi Li et al., abarcó 7 artículos con 136 participantes en total. Los investigadores documentaron que el tratamiento con psilocibina fue especialmente eficaz en depresión primaria en dosis de 30 a 35 mg/70 kg. El estudio sigue explicando que la psilocibina presentó un efecto inicial significativo que luego bajó y posteriormente volvió a elevarse, indicando que el tratamiento es eficaz a largo plazo.<sup>107</sup>

Gukasyan et al., realizaron un estudio entre el año 2017 y 2019 en el que reclutaron a 27 personas con una historia prolongada de depresión la mayoría de las cuales habían experimentado síntomas depresivos durante aproximadamente dos años antes de participar, con 88% utilizando un antidepresivo previamente.<sup>108</sup>

Los participantes fueron divididos al azar en dos grupos. Uno de los grupos recibió la intervención inmediatamente, mientras que el otro tuvo que esperar ocho semanas antes de recibirla. Antes del tratamiento, todos los participantes tuvieron entre seis y ocho horas de reuniones preparatorias con dos facilitadores de tratamiento.<sup>108</sup>

Después de la preparación, los participantes recibieron una dosis de psilocibina, por dos semanas, entre agosto de 2017 y abril de 2019 en el Centro de Investigación en Biología Conductual del Centro Médico Johns Hopkins Bayview. Los participantes fueron evaluados un día y una semana después de cada sesión, luego al primer mes, tercer mes, sexto mes y un año después de la segunda sesión.<sup>108</sup>

Utilizando la Escala GRID-Hamilton antes y después del tratamiento (en donde una puntuación de 24 o más indica depresión grave, 17-23 depresión moderada, 8-16 depresión leve y 7 o menos ausencia de depresión.), se observó una disminución significativa en las puntuaciones generales de depresión: desde un promedio de 22.8 antes del tratamiento hasta 8.7 una semana después, 8.9 a las cuatro semanas, 9.3 a los tres meses, 7 a los seis meses y 7.7 a los 12 meses posteriores al tratamiento.<sup>108</sup>

Los investigadores destacaron que el tratamiento con psilocibina en ambos grupos resultó en una reducción significativa de la depresión, y que la gravedad de estos síntomas de esta patología se mantuvo baja hasta un año después del tratamiento. Además, los participantes mostraron tasas consistentes de respuesta al tratamiento y remisión de síntomas durante todo el seguimiento, con un 75% de ellos respondiendo favorablemente y un 58% logrando la remisión completa de los síntomas a los 12 meses.<sup>108</sup>

El siguiente cuadro indica el nivel de evidencia del estudio, además si los investigadores apoyan o están opuestos a la utilización de la psilocibina para el tratamiento de la depresión.

Tabla 20. Análisis de la recolección de información sobre psilocibina

Sustancia psicoactiva	Autor	Niv el de evidencia	Resultados del estudio	Apoyo u oposición del uso para el tratamiento de depresión
Psilocibina	Goodwin et al.,	1	Un descenso de >50% a las 3 semanas (puntaje MADRS <10 puntos), manteniéndose este resultado hasta las 12 semanas.	Apoyo
	COMP360, Goodwin et al.,	1	Descenso en la escala de MADRS de 6.6 puntos más en el grupo con 25 mg en comparación con el grupo de 1 mg, observable 1 día posterior a consumo, hasta semana 12.	Apoyo
	COMP360, Goodwin et al.,	1	Aplicación de psilocibina no interfiere con ISRS y pueden ser utilizados en combinación o como monoterapia.	Apoyo
	Carhart-Harris et al.,	1	Se observó una reacción (reducción >50% en la escala QIDS-RS-16) en 70% del grupo experimental en comparación con el grupo de control con 48%. El grupo experimental presentó un puntaje medio de 2 puntos menos que el grupo de control.	Apoyo
	Rotz et al.,	1	Descenso absoluto de severidad de síntomas, con reducción de 13 puntos en la escala de MADRS y 13.2 puntos en BDI en comparación con el grupo de control. 54% de los participantes en el grupo	Apoyo

			experimental presentaron un puntaje en MADRS indicativo de remisión.	
Rucker et al.,	1		Se observaron 511 reacciones adversas con duración y resolución de un día. Ningún participante se retiró del estudio y ambos grupos obtuvieron puntajes clínicamente similares en las escalas.	Apoyo
Metaxa et al.,	1		Se concluye que 7 de 9 estudios demostró mayor beneficio del uso de psilocibina en comparación con los otros grupos.	Apoyo
Mertens et al.,	3		Resultados iniciales de descenso de conectividad entre la amígdala y la corteza ventromedial con posterior análisis documentando mayor conectividad de la amígdala y la corteza ventromedial con la zona occipito-parietal.	Apoyo
Davis et al.	1		Se observó un descenso de más de 50% en la escala de GRID-HAMD.	Apoyo
Goldberg et al.	1		Autores indican una mejoría de estado basal de todos los grupos con los participantes utilizando psilocibina con un cambio más significativo, pero que hace falta más estudios con mayor número de participantes.	Apoyo
Heuschkel et al.	1		El artículo apoya el seguimiento de estudios sobre psilocibina con estudios rigurosos.	Apoyo
Griffiths et al.	1		Descenso de los valores de las escalas de depresión más	Apoyo

			notables en personas en grupos con 20 y 30 mg/ 70 kg de psilocibina.	
	Mason et al.,	3	El estudio reportó disminución de estrés y síntomas de depresión en ambas tomas y una sensación de bienestar.	Apoyo
	Śmigielski et al.,	3	Los autores observaron un desacoplamiento entre la corteza prefrontal y la corteza posterior del cíngulo, asociado a disolución del ego, cambios positivos en comportamiento psicosocial y neuro modulación de la red autorreferencial.	Apoyo
	Stroud et al.,	5	Los autores indican que el estudio observó un incremento en la tasa de reconocimiento de emociones posterior al consumo en comparación con los datos de base, solamente en el grupo con consumo de psilocibina.	Apoyo
	Griffiths et al.,	1	<p>Psilocibina en dosis altas, bajo condiciones clínicas controladas demuestra una mayor eficacia en el tratamiento de síntomas depresivos en pacientes con diagnóstico oncológico.</p> <p>Tiene un impacto positivo en la calidad de vida de los pacientes, promoviendo un aumento en el optimismo, una mayor aceptación de la muerte.</p> <p>Efectos se mantienen durante al menos seis meses</p>	Apoyo
	Raison et al.,	1	Descenso de 12.3 en la escala MADRS y descenso de 2.31 en la escala de Sheehan.	Apoyo

	Nan-Xi Li et al.,	1	Reducción rápida de sintomatología depresiva con mínimos efectos secundarios a dosis de 30 a 35 mg/70 kg.	Apoyo
	Gukasyan et al.,	1	Disminución significativa en las puntuaciones: desde un promedio de 22.8 antes del tratamiento hasta 8.7 una semana después, 8.9 a las cuatro semanas, 9.3 a los tres meses, 7 a los seis meses y 7.7 a los 12 meses posteriores al tratamiento.	Apoyo

Fuente: tabla elaboración propia con base en las referencias <sup>92-108</sup>.

#### 4.3.2. Acerca del cannabis

Gniewko Więckiewicz et al., Publicó el estudio "*Cannabidiol (CBD) en el autotratamiento de la depresión: estudio exploratorio y un nuevo fenómeno de preocupación para los psiquiatras*" en marzo de 2022. El estudio reclutó a 90 candidatos entre las edades de 16 a 69 años y utilizó la escala de ansiedad y depresión hospitalaria (HADS) siguiendo las guías de la Declaración de Helsinki sobre Buenas Prácticas Clínicas.<sup>109</sup>

Los puntajes finales indicaron que el 53% de los participantes se sintieron mejor después del uso de CBD y que el 88% prefería el uso de CBD en comparación con un medicamento prescrito por un psiquiatra. El puntaje de HADS fue de 8 en hombres y de 8.16 en mujeres, con un promedio de 8.04.<sup>109</sup>

La subescala de depresión de HADS clasificó los resultados como normal (53%), leve (17%), moderado (26%) y severo (4%). Więckiewicz et al. comenta que cuanto mayor es la sensación de bienestar después del uso de CBD, más bajo es el puntaje de HADS, lo que implica la utilidad del CBD como tratamiento para la depresión.<sup>109</sup>

“*La efectividad de la flor de cannabis para el alivio inmediato de los síntomas de la depresión*” por Xiaue Li et al., Se observó los efectos del cannabis en 1,819 personas que lo utilizaron 5,876 veces, utilizando una aplicación denominada “ReleafApp” entre 2016 y

2019. Los resultados mostraron que el 95.8% de los participantes experimentaron alivio después del uso. Utilizando la escala Visual Analog Scale (VAS), se observó un descenso de -3.76 (de un puntaje inicial de 5.85 a un puntaje final de 2.33).<sup>110</sup>

El estudio separó los resultados por tipo de especie de cannabis (índicas y sativas), porcentaje de THC y el uso de CBD, observando que los mejores resultados pertenecían al grupo con la mayor cantidad de THC. El estudio también abarcó la sintomatología negativa específica del uso de cannabis y la cantidad de personas que experimentaron un incremento en su depresión, siendo este el 20%. Xiaue Li et al. indicaron que este último resultado se debe a las variaciones químico típicas de cada clase de cannabis.<sup>110</sup>

El artículo "*Efectos antidepresivos y ansiolíticos del uso de cannabis medicinal en un ensayo observacional*" por Martin et al. documentó las experiencias de 368 usuarios de cannabis con 170 personas en un grupo de control, utilizando encuestas, la escala de ansiedad y depresión hospitalaria (HADS) y la Evaluación de la Calidad de Vida de la Organización Mundial de la Salud (WHOQOL-BREF) para registrar los resultados.<sup>111</sup>

Los datos fueron recolectados cada 3 meses, con atención a los que empezaron a utilizar cannabis en esos lapsos para evaluar la efectividad del uso sobre la depresión. La conclusión observada fue que el uso de cannabis estuvo asociado a un autorreporte de depresión más bajo en comparación con el grupo de control. Las personas que iniciaron el uso de cannabis en los lapsos también presentaron un descenso marcado de síntomas depresivos, mientras que el grupo de control no mostró ninguna alteración.<sup>111</sup>

Specka M. et al., llevaron a cabo un estudio retrospectivo longitudinal con una duración de 18 semanas con 59 pacientes ambulatorios diagnosticados con TDM, tratados con cannabis medicinal a través de una plataforma de telemedicina. Todos los participantes habían recibido previamente tratamiento con medicamentos antidepresivos para poder participar en el estudio. Se recopiló información estandarizada al inicio del estudio y durante consultas mensuales.<sup>112</sup>

La gravedad de la depresión en este estudio se evaluó en una escala de calificación de 0 a 10 puntos. Los pacientes incluidos tenían entre 20 y 54 años; aproximadamente un tercio había consumido cannabis regularmente durante los últimos cinco años. La tasa de abandono del estudio fue del 22% después de 18 semanas.<sup>112</sup>

La gravedad media de la depresión disminuyó significativamente de 6.9 puntos (desviación estándar de 1.5) al inicio del estudio a 3.8 puntos (desviación estándar de 2.7) en la semana 18 (utilizando el método de observación inicial llevada hacia adelante; intervalo de confianza del 95% para la diferencia media: 2.4 a 3.8;  $p < 0.001$ ).<sup>112</sup>

Se observó una respuesta al tratamiento en el 50.8% de los pacientes en la semana 18. Aproximadamente un tercio de los participantes informaron efectos secundarios, aunque ninguno fue considerado grave. La medicación antidepresiva concomitante (utilizada por el 31% de los pacientes) no mostró asociación significativa con los resultados del tratamiento.<sup>112</sup>

El 6 de junio de 2024, Costa-Oliveira et al. publicaron el artículo, “*Explorando la importancia de la atención farmacéutica en la salud mental: Un enfoque en el cannabis*”. El artículo trata de una revisión sistemática sobre los estudios publicados de cannabis en cuanto a eficacia, dosis, duración de tratamiento, etc. El estudio abarcó 101 artículos y concluyó que ningún artículo presentó la aplicación integral de cuidados farmacéuticos en terapia con cannabis.<sup>113</sup>

Tabla 21. Análisis de la recolección de información sobre Cannabis

Sustancia psicoactiva	Autor	Nivel de evidencia	Resultados del estudio	Apoyo u oposición del uso para el tratamiento de depresión
	Więckiewicz et al.,	4	53% de los participantes reportaron sentirse mejor posterior al uso de CBD y 88% lo preferían en comparación con tratamiento médico habitual. Se	Apoyo

Cannabis			observó que entre mayor la sensación de bienestar posterior al uso de CBD menor el puntaje de HADS.	
	Xiaue Li et al.,	4	Los autores indican que 95.8% refieren alivio de síntomas posterior al consumo y un descenso de 3.76 puntos promedio en la escala VAS. Las variaciones en puntaje se atribuyen a las concentraciones de THC (sativa e indica) y CBD.	Apoyo
	Martin et al.,	4	Se indica un autorreporte de menos incidencia de depresión o sintomatología de depresión en los participantes que utilizaron cannabis o iniciaron uso de, durante el estudio.	Apoyo
	Specka et al.,	4	La toma inicial brindó un puntaje medio de 10.7. En la semana 18 posterior al consumo, el promedio bajó a 3.8, implicando una respuesta de 50.8%.	Apoyo
	Costa-Oliveira et al.,	1	El artículo indica que, de todos los artículos revisados, ninguno se enfocó en los cuidados farmacéuticos con cannabis para tratar ansiedad o depresión, de forma integral. El estudio menciona que existe un vacío en la literatura sobre quienes deben recibir tratamiento con cannabis, cuánto se debe recetar, cuanto se debe ingerir por dosis, duración del tratamiento, cuidados sobre el uso, entre otros.	Oposición

Fuente: tabla elaboración propia con base en las referencias <sup>109-113</sup>.

### 4.3.3. Acerca del DMT

*“Ácido lisérgico dietilamida, psilocibina y dimetiltryptamina en el tratamiento de la depresión: una revisión sistemática”* por Gniewko Wieckiewicz et al., abarcó cuatro estudios realizados entre 2015 y 2020 sobre los resultados del tratamiento de la depresión con DMT.<sup>114</sup>

El primer estudio sobre DMT mencionado en el artículo fue realizado por Osorio et al., en 2015, con 6 participantes que presentaban un episodio de depresión actual. En este estudio, los pacientes consumieron 120-200 ml de ayahuasca (cuyo componente activo es el DMT), y los efectos fueron analizados 1 día, 7 días y 21 días después del consumo. Los efectos fueron documentados utilizando las escalas HAM-D, MADRS y la subescala Brief Psychiatric Rating Scale (Escala Breve de Calificación Psiquiátrica, BPRS), observándose reducciones de hasta un 82%.<sup>114</sup>

El segundo estudio mencionado fue realizado por Sanches et al. en 2016, con 17 participantes con depresión recurrente. Los participantes recibieron 2.2 ml/kg de ayahuasca y fueron evaluados con las escalas HAM-D, MADRS, BPRS, Young Mania Rating Scale y Clinician Administered Dissociative States Scale.<sup>114</sup>

Las escalas fueron aplicadas en los días 1, 7, 14 y 21, con resultados que demostraron una reducción en todas las escalas de depresión. La conclusión del estudio menciona que el DMT presenta propiedades antidepresivas de acción rápida y de larga duración.<sup>114</sup>

El tercer estudio, realizado por Palhano-Fontes et al., en 2019, incluyó a 29 participantes y exploró el tratamiento de personas con depresión resistente al tratamiento, mediante una dosis de ayahuasca o un placebo. Los resultados fueron evaluados con las escalas HAM-D y MADRS en los días 1, 2 y 7. El análisis presentó evidencia de efectos antidepresivos en comparación con el placebo en cada muestra recolectada. En el día 7, el 36% de los participantes que consumieron ayahuasca mostraron resultados indicativos de remisión.<sup>114</sup>

Otro estudio revisado, fue realizado por Zeifman et al., en el año 2020, con 17 personas con depresión mayor. Los participantes ingirieron una dosis de ayahuasca y fueron evaluados con la escala MADRS de forma aguda y a largo plazo. La evaluación aguda se realizó a los 40, 80, 140 y 180 minutos y, la evaluación a largo plazo se efectuó en los días 1, 7, 14 y 21. Los resultados revelaron un descenso en el deseo suicida de los pacientes en todos los puntos de la evaluación.<sup>114</sup>

En marzo de 2021, Uthaug et al., publicaron “*Un estudio controlado con placebo sobre los efectos de la ayahuasca, el contexto y el entorno en la salud mental de los participantes en retiros grupales de ayahuasca*”. Los investigadores visitaron seis lugares en diferentes países de Europa donde se realizaron ceremonias de ayahuasca (3.5 a 4 mg de DMT). Cada lugar contó con entre 15 y 25 participantes, con alrededor de seis personas en cada grupo con experiencia previa en el uso de ayahuasca. Un grupo experimental y un grupo de control fueron elegidos al azar.<sup>115</sup>

El estudio aplicó la escala Depression, Anxiety, and Stress Scale 21 (DASS-21) para la evaluación. El análisis de los resultados indicó que la reducción de la sintomatología fue más significativa en el grupo de control ( $F(1, 26) = 4.11$ ;  $p = .053$ , parcial  $\eta^2 = 0.14$ ). Sin embargo, los autores indican que el puntaje de DASS-21 presentó una reducción en ambos grupos.<sup>115</sup>

Davis et al. utilizaron 5-MeO-DMT inhalado en un estudio con 160 participantes titulado “*La 5-Metoxi-N,N-dimetiltriptamina (5-MeO-DMT) utilizada en un entorno grupal naturalista se asocia con mejoras no intencionales en la depresión y la ansiedad*”. En el experimento se administraron entre 5 y 15 mg o más de 5-MeO-DMT, dependiendo de los resultados del uso previo, a 149 de los participantes que informaron tener depresión.<sup>116</sup>

Meses o años después del uso, los investigadores realizaron una encuesta. De estos participantes, 120 (80%) informaron una reducción en su depresión, 25 (17%) no observaron cambios, y el resto informaron un empeoramiento. Los autores indican una asociación entre la menor edad del grupo ( $M = 43.5$ ,  $SD = 11.6$ ) y mejores resultados en comparación con la

mayor edad ( $M = 50.7$ ,  $SD = 14.7$ ,  $t(147) = 2.86$ ,  $p = .018$ ) y el empeoramiento o resultados sin cambios.<sup>116</sup>

Tabla 22. Análisis de la recolección de información sobre N, N-Dimetiltriptamina (DMT)

Sustancia psicoactiva	Autor	Nivel de evidencia	Resultados del estudio	Apoyo u oposición del uso para el tratamiento de depresión
N,N Dimetiltriptamina (DMT)	Więckiewicz et al.,	1	Solo 1 de los 4 artículos pasaron la escala. Los autores indican que los otros 3 estudios, no contienen control o aleatorizados y no son útiles para generar conclusiones sobre la eficacia de DMT como tratamiento. Posteriormente el estudio indica que la ayahuasca contiene IMAO y junto con componentes como harmina o harmalina, pueden afectar o alterar resultados.	Oposición
	Osorio et al.,	3	El estudio concluye con reducciones hasta 82% en sintomatología de depresión.	Apoyo
	Sanches et al.,	3	Se observó reducción en todas las escalas de depresión, indicando propiedades antidepresivas de acción rápida y larga duración.	Apoyo
	Palhano-Fontes et al.,	1	En cada toma, se observó evidencia de efectos antidepresivos en comparación con el grupo	Apoyo

			de control. En día 7, 36% obtuvieron valores indicativos de remisión.	
	Zeifman et al.,	5	Reducción en la incidencia de ideas suicidas. El estudio posteriormente menciona la necesidad de estudios con mayor cantidad de participantes.	Apoyo
	Uthaug et al.,	1	Se observó una reducción más significativa en el grupo de control que en el grupo experimental. Sin embargo, ambos grupos presentaron una reducción en puntajes de DASS-21.	Oposición
	Davis et al.,	3	80% de los participantes reportaron una reducción en la sintomatología de su depresión. 25 personas no observaron cambios y 4 personas refirieron empeoramiento de su depresión.	Apoyo

Fuente: tabla elaboración propia con base en las referencias <sup>114-116</sup>.

#### 4.3.4. Acerca del LSD

Friederike Holze et al., publicó el artículo, “*Terapia asistida con ácido lisérgico dietilamida en pacientes con ansiedad, con y sin una enfermedad potencialmente mortal: un estudio de fase II aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo*”, en 2023. El experimento aplica un ensayo multicéntrico con diseño cruzado, de orden aleatorio, doble

ciego, controlado con placebo, de 2 periodos de 24 semanas con 2 sesiones de 100 µg de LSD oral o placebo por periodo.<sup>86</sup>

En este estudio, los investigadores utilizaron las escalas HAM-D (versión de 21 ítems) y BDI durante 5 visitas aplicadas en las semanas 0, 6, 10, 16 y 24, con la dosis de LSD o placebo administrada en las semanas 2 y 8 de ambos periodos. Los resultados iniciales mostraron un HAM-D de  $19 \pm 8$  en el grupo total,  $18 \pm 9$  en el grupo que recibió LSD, mientras que el grupo placebo presentó  $20 \pm 7$ . La escala BDI presentó valores iniciales de  $24 \pm 12$  en el grupo total,  $21 \pm 13$  en el grupo que recibió LSD y, en el grupo placebo  $26 \pm 12$ .<sup>86</sup>

Los resultados del HAM-D indican una disminución de -7.0 con una desviación estándar de 1.9, con un intervalo de confianza del 95% entre -10.8 y -3.2. El valor de “Cohen’s d” indicó la magnitud del efecto, con -1.1, señalando que el impacto en la reducción de los valores del HAM-D fue muy significativo. El valor de “p” indica la probabilidad de que los resultados sean debidos al azar, con 0.0004 indicando que el resultado es significativo y atribuible al estudio y no a otra variable.<sup>86</sup>

Los resultados de la escala de BDI mostraron un descenso de 6.1 puntos con una desviación estándar de 2.6 puntos. El intervalo de confianza fue igual de 95% entre los valores de 0.9 a 11.4. El valor de cohen fue de 0.74, indicando una magnitud menor que en la escala de HAMD y un valor p de 0.2.<sup>86</sup>

En resumen, el estudio realizado por Friederike Holze et al. indica que el uso de LSD en el tratamiento de la depresión, en un diseño cruzado, muestra efectos significativos hasta la semana 16.<sup>86</sup>

Fuentes et al., publicaron una revisión sistemática sobre el uso de LSD en psiquiatría en 2020. El estudio solo incluyó artículos con ensayos aleatorios con control en personas con diagnósticos de enfermedad mental y comparación con otra intervención. De los 3,668 resultados generados en varias bases de datos, se conservó 11 posterior a exclusión de copias

del mismo artículo, revisiones sistemáticas, metaanálisis, estudios cualitativos, sin grupo de control, estudios en animales, entre otros.<sup>87</sup>

Posterior al análisis de la información aceptada, los autores indicaron que LSD tiene potencial como herramienta en psiquiatría. La mayoría de la información encontrada fue de la década pasada y no presentó una metodología científica estandarizada. La utilización de LSD como tratamiento para el alcoholismo fue recomendado por ocho de los artículos, mientras sólo dos artículos mencionaron utilidad en síntomas neuróticos.<sup>87</sup>

De estos artículos por Denson et al., y Savage et al., ambos documentaron mejoramiento en salud general a 6 meses y 12 meses posterior a aplicación de LSD. Los investigadores utilizaron la escala de Minnesota Multiphasic Personality Inventory, pero los resultados fallaron en generar valores significativos.<sup>87</sup>

En 2019, el artículo “*Psicodélicos clásicos para el tratamiento de la depresión y la ansiedad: una revisión sistemática*”, por Muttoni et al., analizó 7 estudios con un total de 130 participantes. De los 7 estudios, solo 1, por Gasser et al., presentó la aplicación de LSD con un enfoque en la ansiedad, sin embargo, los investigadores utilizaron las escalas Symptom Checklist-90-Revised (SCL-90-R) y HADS. Silvia Muttoni et al., indican que todos los estudios presentaron efectos antidepresivos significativos inmediatos que duraron varios meses.<sup>88</sup>

Kopra et al., utilizaron datos obtenidos del Global Drug Survey 2020 para analizar la experiencia de personas que tratan su enfermedad con psicodélicos durante un mínimo de un año. De los participantes, 3,364 informaron haber utilizado LSD; de esta población, 1,996 encontraron que el LSD fue el más beneficioso en el tratamiento de su enfermedad. De los 3,364 participantes, 1,338 (40.2%) indicaron que utilizaron LSD o psilocibina para tratar su depresión.<sup>89</sup>

Posteriormente, el estudio mencionó que el tratamiento con psilocibina resultó en puntajes más altos en comparación con el LSD. Sin embargo, los cambios en la depresión o

el estado de ánimo fueron el segundo cambio más significativo. Los investigadores utilizaron una escala de -3 a +3, con 0 representando ningún cambio. Utilizando esta escala, indicaron que la media del puntaje fue de 1.89 con una desviación estándar de 1.10.<sup>89</sup>

El estudio “*El papel potencial de los alucinógenos serotoninérgicos en el tratamiento de la depresión*” por Psiuk et al., realizó un análisis sistemático de artículos publicados entre 2010 y 2020 sobre el uso de alucinógenos y su papel en la depresión. El artículo hace referencia a un estudio de Bershad et al., que realizaron un ensayo doble ciego con 20 personas. Los participantes recibieron 0, 6.5, 13 o 26 µg de LSD aleatoriamente en cada sesión de 8 horas, con un intervalo de 7 días.<sup>90</sup>

El estado mental fue evaluado en intervalos de 30 a 90 minutos posteriores a la ingesta. Se aplicó la escala POMS, observándose que la administración de LSD en niveles de 26 µg y menores no generó alteraciones significativas.<sup>90</sup>

Un estudio reciente en 2022 por Wit et al., puso a prueba la idea de que pequeñas dosis de 26 µg de LSD pudo provocar mejoramiento de humor y funciones cognitivas en personas sanas. El estudio implementó el concepto de “microdosing”, que es la utilización de pequeñas cantidades de una sustancia, tomadas diariamente o a intervalos cortos para provocar un efecto.<sup>91</sup>

Los investigadores brindaron una dosis de 13 o 26 µg de LSD o un placebo a tres grupos de participantes. Los 56 participantes recibieron su tratamiento específico cada 3 a 4 días por cinco sesiones, con posterior aplicación de escalas de humor. Se concluye que los efectos de la micro dosificación fueron escaso o nulo durante el período posterior.<sup>91</sup>

Tabla 23. Análisis de la recolección de información sobre LSD

Sustancia psicoactiva	Autor	Nivel de evidencia	Resultados del estudio	Apoyo u oposición del uso para el tratamiento de depresión

Dietilamina de ácido lisérgico	Holtze et al.,	1	Los resultados indicaron una reducción en el valor de HAMD de 7 puntos y en BDI de 6.1 puntos. El estudio concluye que el uso de LSD genera efectos significativos hasta la semana 16.	Apoyo
	Muttoni et al.,	1	Ayahuasca, psilocibina y LSD generan efectos ansiolíticos y antidepresivos de forma consistente. Necesidad de estudios con mayor cantidad de participantes y más medidas de seguridad.	Apoyo
	Kopra et al.,	4	El resultado generado, indicó que ambos psilocibina y LSD fueron utilizados para tratamiento de depresión, ambos siendo efectivos, sin embargo, más participantes preferían el uso de psilocibina en comparación con LSD por tener menos efectos adversos.	Apoyo
	Psiuk et al.,	2	Los autores indican que no se observaron alteraciones significativas a estas dosis.	Oposición
	Fuentes et al.,	1	El autor concluye que LSD muestra utilidad potencial como herramienta en psiquiatría. La evidencia mostrada hasta el momento es más indicativa para tratamiento contra el alcoholismo. Se necesitan más estudios con estándares modernos para generar un consenso sobre la eficacia del uso de LSD.	Apoyo
	Wit et al.,	1	Se concluyó que la utilización de micro dosificación no provocó ningún cambio significativo en humor o de funcionamiento cognitivo a largo plazo.	Oposición

Fuente: tabla elaboración propia con base en las referencias <sup>86-91</sup>

#### **4.4. Descripción breve y análisis de la evidencia científica del abordaje de depresión mayor mediante el uso de sustancias psicoactivas**

Con el enfoque de esta investigación, se han presentado cuatro sustancias psicoactivas, con la intención de identificar si su utilización en el tratamiento de depresión mayor presenta un beneficio médico o si la evidencia recolectada implica lo contrario. Durante la recolección de información, se presentaron varios obstáculos, uno de los cuales es la cantidad de ensayos clínicos realizados específicamente para el manejo de depresión mayor.

Una parte sustancial de los estudios se centró en la depresión resistente al tratamiento, depresión recurrente, depresión refractaria o en individuos sanos. Estos estudios fueron incluidos debido a su base científica sólida y a la sugerencia de que estas sustancias podrían ser útiles en el diagnóstico inicial.

En el caso de los estudios sobre LSD, se encontraron tres investigaciones con evidencia sólida a favor de su uso, una con evidencia fuerte en contra, una con evidencia fuerte a moderada en contra, y otra con evidencia moderada a baja a favor. De manera similar al caso del DMT, no se puede afirmar ni refutar definitivamente que el LSD sea beneficioso para el tratamiento de la depresión mayor o sus variantes.

#### **4.5. Análisis de los resultados del uso de los lineamientos actuales en Costa Rica acerca del abordaje de depresión**

Durante la recopilación de información, se identificaron diversos aspectos positivos y también áreas de mejora en los esquemas de tratamiento para la depresión aplicados en Costa Rica. Estos puntos favorables incluyen el respaldo de evidencia para cada medicamento, la duración de las directrices terapéuticas, su integración en múltiples países y la base que han proporcionado para el desarrollo continuo en terapéutica.

Las deficiencias de estos modelos han sido criticadas por varios médicos durante los últimos años. Ellos destacan que el CIE-10 es un modelo con más de 30 años desde su

creación y que los estudios en que se basaron para generarlo, no estuvieron al estándar científico utilizado hoy en día. Los médicos expresaron su preocupación de que estos medicamentos no abordan la enfermedad, sino que simplemente alivian los síntomas durante un período limitado.<sup>120</sup>

Las críticas hacia el DSM-V son principalmente similares a las del CIE-10, con pocas menciones sobre su antigüedad. Sin embargo, se destaca el creciente y diverso número de medicamentos disponibles para el tratamiento, lo cual, aunque puede ofrecer beneficios, también aumenta el riesgo de errores individuales para cada paciente.<sup>119</sup>

El hallazgo más notable y la evidencia más significativa descubierta fue la incidencia de fallo del manejo habitual de la depresión. Según la literatura, la incidencia de fallo terapéutico es de 30%, como mínimo. Otros estudios señalaron tasas aún más altas de fracaso en el tratamiento específico de la depresión mayor con distintos medicamentos.<sup>66-70</sup>

La existencia de depresión recurrente indica que los pacientes en tratamiento no muestran mejoría y el uso de tratamientos farmacológicos convencionales simplemente disfraza los síntomas. Con tasas de incidencia de hasta el 50%, podría afirmarse que, en lugar de abordar la enfermedad, se está proporcionando medicación que puede llevar a una dependencia crónica en al menos la mitad de la población afectada.<sup>66-70,119,120</sup>

La incidencia de depresión refractaria es del 30%, según la literatura en el país. Con la elaboración directa de esta información, se entiende que de los 200,000 habitantes en Costa Rica que parecen de depresión, 60,000 personas tratados con manejo habitual no recibirán ningún beneficio. La utilización de esta farmacoterapia en estas personas solo genera el riesgo de presentar efectos adversos y entre mayor dosis, mayor severidad.<sup>2,67</sup>

Tabla 24. Comparación de beneficios y contras de fármacos en las guías de Costa Rica

Fármacos	Beneficios	Contras
ISRS	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mayor afinidad por el receptor transportador de serotonina.</li> <li>• Menos afinidad por receptores muscarínicos, alfa adrenérgicos y receptores H1.</li> <li>• Menos efectos adversos en comparación con otros antidepresivos.</li> <li>• Algunos ISRS tienen efecto en 2 semanas.</li> <li>• Los efectos convergen para incrementar la expresión de BDNF, así como la neurogénesis, espinogénesis y sinaptogénesis en la corteza prefrontal.</li> <li>• Monoterapia o terapia combinada para tratamiento de depresión mayor.</li> <li>• Respaldo por evidencia científica.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Efectos adversos: cefalea, sudoración, ansiedad, agitación, hipertermia, diarrea, fatiga, disfunción sexual, anorgasmia, pérdida o aumento de peso, insomnio, sedación, somnolencia, prolongación de la QT, convulsiones, síndrome serotoninérgico.</li> <li>• Inhibición de enzimas CYP2C19, CYP1A2 y CYP3A4.</li> <li>• Tiempos variados de efecto terapéuticos.</li> <li>• Tiempos variados de vida media.</li> <li>• Hay evidencia de que ciertos medicamentos como la fluoxetina son anticuados.</li> </ul>
IRSN	<ul style="list-style-type: none"> <li>• IRSN tienen una función más destacada en el manejo del dolor crónico.</li> <li>• No tienen mucha afinidad por los receptores alfa adrenérgicos, muscarínicos o receptores histamínicos H1R.</li> <li>• Monoterapia o terapia combinada para tratamiento de depresión mayor.</li> <li>• Vida media corta.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Además de los síntomas de los ISRS presenta: náuseas, diaforesis, disfunción sexual y pueden generar un síndrome de discontinuación.</li> <li>• Interacciones medicamentosas con IMAO, alcohol, inhibición del CYP1A2, CYP2D6, NSAIDS y anticoagulantes.</li> <li>• Efecto terapéutico observable en un mes o más.</li> </ul>
TCA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Eficaces en tratamiento de depresión moderada a severa en combinación o monoterapia.</li> <li>• Tienen un rango terapéutico que abarca desde tratamiento para insomnio, dolor, enuresis en niños, prevención de migrañas entre otros.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Efectos adversos: Visión borrosa, xerostomía, taquicardia, constipación, aumento de peso, retención urinaria, arritmias, náuseas y sensación de somnolencia, episodios maníacos, intentos de suicidio, feocromocitoma, neuroblastoma,</li> </ul>

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Documentados en mejorar el estado de ánimo en el 50 - 70% de la población con depresión mayor.</li> <li>• Efectos terapéuticos observados en alrededor de un mes.</li> <li>• Vida media de alrededor de un día.</li> </ul>	<p>hipertiroidismo, insuficiencia renal, insuficiencia hepática. Personas con condiciones médicas previas de hiperplasia prostática, arritmias o epilépticos pueden ver sus condiciones empeoradas con el uso de TCAs.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Efectos secundarios más graves en personas con trastorno bipolar, episodios maníacos o ideas suicidas.</li> <li>• Numerosas interacciones medicamentosas.</li> <li>• Afectación de otros receptores como alfa adrenérgicos, muscarínicos, serotoninérgicos y receptores de histamina H1.</li> </ul>
Antidepresivos atípicos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cada medicamento tiene diferentes mecanismos de acción, como tal, pueden brindar efectos beneficiosos como disminuir antojos, reducir el deseo de fumar o facilitar el sueño.</li> <li>• Uso en terapia combinada para el tratamiento de depresión.</li> <li>• <b>Efectos terapéuticos</b> observables posterior a dos semanas o más.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Efectos adversos: urticaria, insomnio, agitación, ansiedad, cefalea, alteración del gusto, alteración de visión, acúfenos, hipertensión, rubor, temblores, un aumento en el riesgo de convulsiones que es dependiente de la dosis, sequedad bucal, xerostomía, epilepsia, exantema, artralgia, mialgia, edema periférico, insomnio, hipotensión ortostática, alteraciones en la conducción, glaucoma, aumento del apetito, sedación excesiva, aumento de peso, priapismo, arritmias, hepatotoxicidad, astenia, confusión, escotomas, bradicardia, edema periférico, , hepatitis, rabiomilosis, y mareos.</li> <li>• Interacciones medicamentosas con numerosos medicamentos.</li> <li>• Vidas medias entre horas a días.</li> </ul>
Antipsicóticos de segunda generación	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Útil en terapia combinada para la depresión.</li> <li>• Funcionan disminuyendo la severidad de síntomas como</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Efectos adversos: mareo, aturdimiento, somnolencia, exceso de saliva, inquietud, estreñimiento, función depresora</li> </ul>

	<p>alucinaciones visuales, auditivos e ilusiones.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• El efecto de bloqueo de los receptores D2 es parcial, lo cual reduce los efectos secundarios.</li> </ul>	<p>sobre la actividad cerebral, empeoramiento de arritmias, discinesia tardía, disfunción sexual, síndrome neurológico maligno, taquicardia, arritmias, síntomas anticolinérgicos como sequedad bucal y visión borrosa, aumento de coágulos sanguíneos y aumento de ideas suicidas.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Discinesia tardía que se puede manifestar después de meses o años.</li> <li>• Vida media variables.</li> <li>• Varias interacciones medicamentosas.</li> </ul>
IMAO	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tratamiento de depresión mayor, parkinsonismo, depresión resistente, ansiedad, trastorno de pánico y fobias.</li> <li>• Vida media corta.</li> <li>• Aumenta la cantidad disponible de serotonina, norepinefrina y dopamina.</li> <li>• Vida media corta.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipotensión aguda descontrolada, hipotensión ortostática, visión borrosa, rigidez nuchal, taquicardia, arritmias, mareo, aturdimiento, sequedad bucal, presíncope, depresión, mialgias, somnolencia, alucinaciones, acidez estomacal, cefalea, insomnio, sequedad bucal, temblores, presíncope, distonía, aumento de peso, edema periférico, priapismo, convulsiones, eventos cerebrovasculares síntomas extrapiramidales, sarpullido, eritema o aparición de llagas en la boca.</li> <li>• Gran cantidad de interacciones medicamentosas.</li> <li>• Poco apoyo científico para su uso.</li> <li>• Efecto reversible o irreversible.</li> <li>• Cuando se utiliza se tiene que separar del consumo de ISRS.</li> </ul>

Fuente: tabla elaboración propia con base en las referencias <sup>26,32,36,42</sup>.

#### 4.6. Comparación de modelos de Costa Rica con modelos externos que usan psicoactivos.

En Costa Rica, no existen lineamientos específicos independientes para el manejo de la depresión; en su lugar, se sigue el marco proporcionado por las guías DSM-V y el CIE-10. Estas guías son esenciales para el diagnóstico y tratamiento de trastornos mentales, incluida la depresión, al proporcionar criterios diagnósticos detallados y universales que los profesionales de la salud pueden utilizar para identificar y clasificar los síntomas depresivos.

Las guías DSM-V y el CIE-10 también orientan en la elección de tratamientos farmacológicos. En el caso de la depresión, se promueve el uso de una variedad de medicamentos antidepresivos, como los ISRS, IRSN, TCA e IMAO, así como tratamientos sinérgicos que combinan diferentes clases de antidepresivos para optimizar los resultados terapéuticos.

Estos enfoques terapéuticos buscan no solo aliviar los síntomas de la depresión, sino también mejorar la calidad de vida de los pacientes al abordar los desequilibrios químicos en el cerebro que están asociados con la enfermedad. Es importante que los profesionales de la salud en Costa Rica estén familiarizados y sigan estas guías para asegurar un manejo efectivo y consistente de la depresión en la práctica clínica.<sup>3,117-121</sup>

Tabla 25. Evidencia científica que apoya la utilización del uso del DSM-V

Nivel de evidencia	Tratamiento indicado
Fuerte a favor	ISRS
Fuerte a favor	IRSN
Fuerte a moderado a favor	TCA
Moderado a favor	IMAO

Fuerte a moderado a favor	Antidepresivos atípicos - bupropión y mirtazapina
---------------------------	---

Fuente: tabla elaboración propia con base en la referencia <sup>3,117-119</sup>.

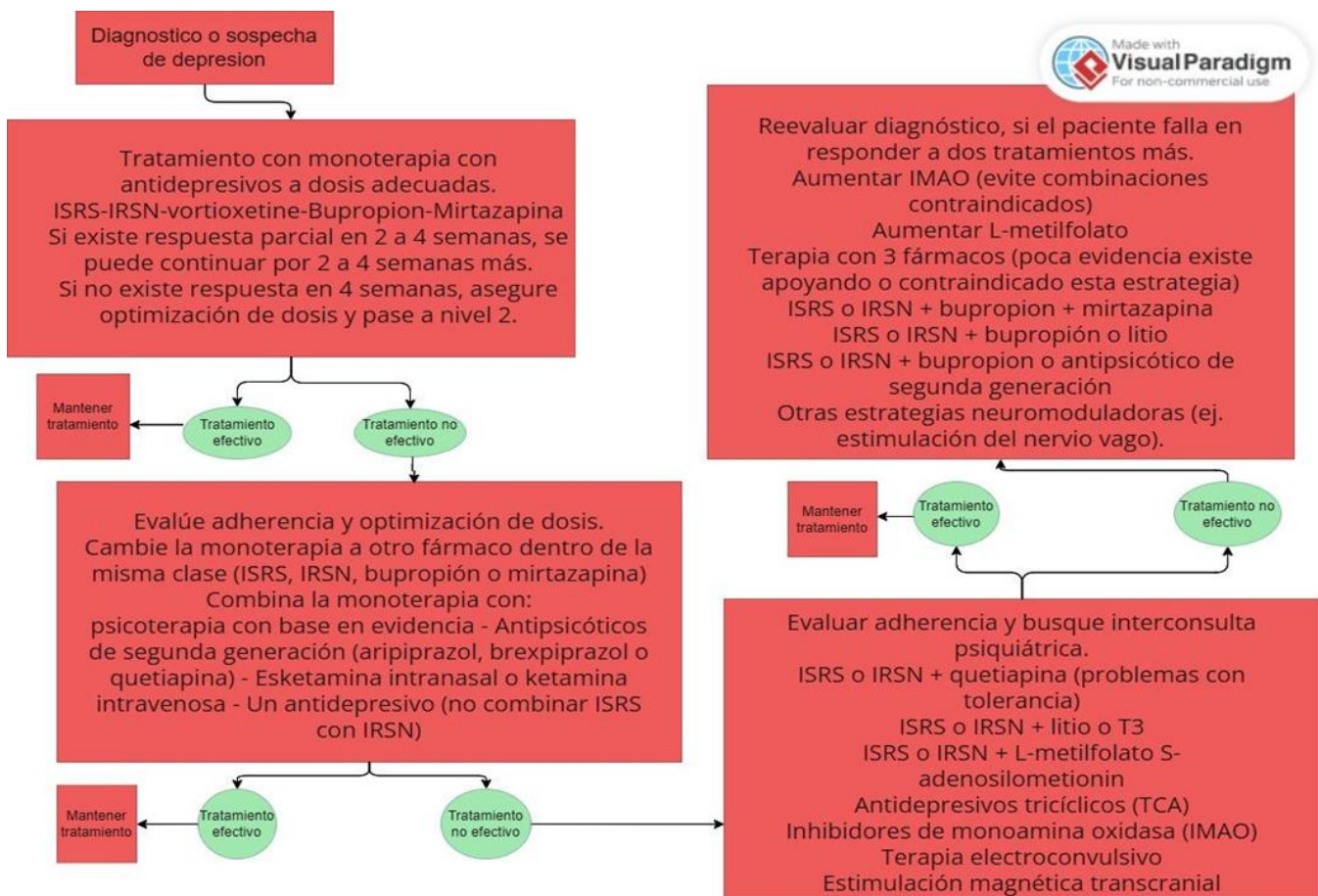
Tabla 26. Evidencia científica que apoya la utilización del uso del CIE-10

Nivel de evidencia	Escalón	Recomendación de escalón
A	Valoración preterapéutica	“La selección inicial del tratamiento farmacológico deberá basarse principalmente en el perfil de efectos adversos y su tolerabilidad, la seguridad y las propiedades farmacológicas, así como en otros factores como la respuesta previa al tratamiento, los costos y las preferencias”.
A	Primera elección	Fluoxetina y sertralina (ISRS) Alternativa: Amitriptilina o mirtazapina Tratamiento se brinda por dos semanas con revaloración en semana tres. Si no hay mejoramiento de la sintomatología, pase a nivel 2.
Fuerte a favor	Segunda línea	Ajustar dosis de medicamento o cambiar a otro antidepresivo. Si opta por cambiar antidepresivo utilice fluoxetina, sertralina, amitriptilina o mirtazapina como segunda línea.
Fuerte a favor	Tercera línea	Otros TCA, ISRS o IRSN.
Débil a favor	Cuarta línea	IMAO
D	Adicional	Se puede considerar el tratamiento con benzodiazepinas en conjunto con el antidepresivo en caso de ansiedad, insomnio y/o

		agitación, aunque no debe ser rutinario y por no más de 2-3 semanas.
--	--	--

Fuente: tabla elaboración propia con base en la referencia <sup>26</sup>.

Figura 8. Esquema de manejo de consulta privada (DSM-V) de la depresión en Costa Rica



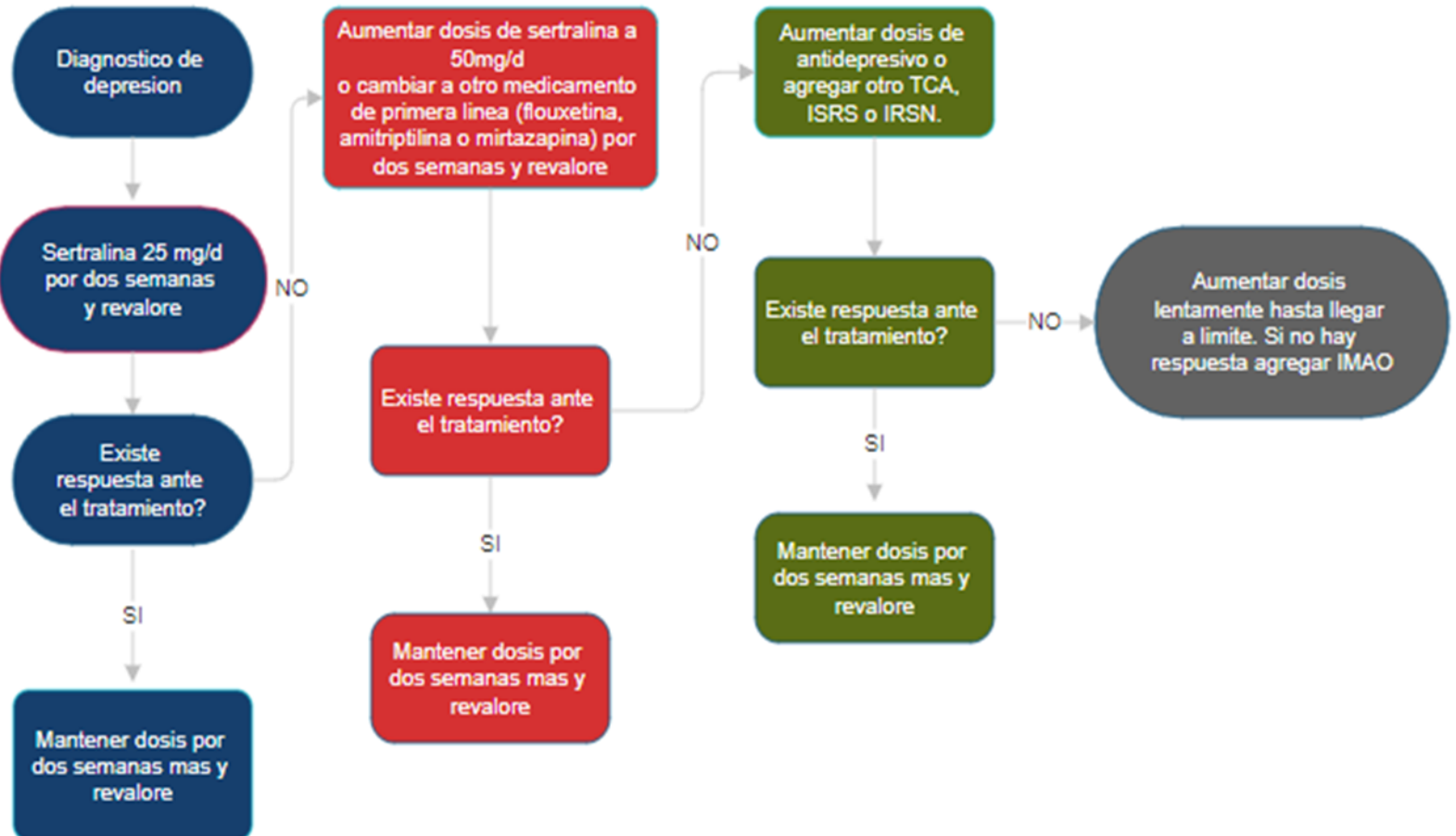
Fuente: tabla elaboración propia con base a la referencia <sup>3</sup>.

Figura 9. Esquema de manejo privado (DSM-V) de la depresión específico en Costa Rica



Fuente: tabla elaboración propia con base a la referencia <sup>3</sup>.

Figura 10. Esquema de manejo de consulta pública (CIE-10) de la depresión en Costa Rica



Fuente: tabla elaboración propia con base a la referencia <sup>26</sup>.

El tratamiento de primera línea farmacológico de la guía DSM-V en Costa Rica son el uso de ISRS, IRSN y antidepressivos atípicos. La segunda línea de tratamiento consiste en el aumento del tratamiento previo, el paso a otro medicamento de la misma clasificación o la agregación de un antipsicótico de segunda generación, esketamina, ketamina. Tercera línea agrega el uso de litio, T3, L-metilfolato, S-adenosilometionin, TCA o IMAO. La cuarta línea consiste en la combinación de tres medicamentos o el aumento de las dosis prescritas.

Según la guía del CIE-10, la primera línea de tratamiento se basa en el uso de los ISRS, fluoxetina y sertralina. Como tratamiento alternativo se puede usar TCA o un

antidepresivo atípico. De segunda línea se utiliza un aumento de dosis o se cambia a otro medicamento de primera línea. La tercera línea suma el uso de otros TCA, ISRS o IRSN y de último recurso se puede utilizar IMAO.

Tabla 27. Deficiencia y limitaciones del DSM-V

Guía	Deficiencias médicas	Limitaciones para el paciente
DSM-V	Amplio rango farmacológico que puede generar mayor margen de error.	En la relación riesgo-beneficio, un paciente con menor gravedad se expone a mayor riesgo por tratamiento psicofarmacológico.
	Dosis inicial están basadas en dosis mínimas.	Presencia abundante de efectos secundarios.
		Gasto económico promovido por la industria farmacéutica.
	Los medicamentos no tienen éxito demostrado o adecuado en el tratamiento.	Entre mayor dosis o cantidad y variación de farmacoterapia, mayor la cantidad de efectos adversos.
	Recomendación de prescribir medicamentos que aumentan la incidencia de suicidio con el inicio de su utilización y aún más en la finalidad de su utilización.	Efecto farmacológico inadecuado para el tratamiento.
		Síndrome de abstinencia a la finalización del tratamiento.

Fuente: tabla elaboración propia con base en la referencia <sup>120</sup>.

Tabla 28. Deficiencias y limitaciones del CIE-10

Guía	Deficiencias médicas	Limitaciones para el paciente
------	----------------------	-------------------------------

CIE-10	Los medicamentos no tienen éxito demostrado o adecuado en el tratamiento.	En la relación riesgo-beneficio, un paciente con menor gravedad se expone a mayor riesgo por tratamiento psicofarmacológico.
		Presencia abundante de efectos secundarios.
		Síndrome de abstinencia a la finalización del tratamiento.
		Entre mayor dosis o cantidad y variación de farmacoterapia, mayor la cantidad de efectos adversos.
	Limitación de cuáles medicamentos se recomienda utilizar.	Efecto farmacológico inadecuado para el tratamiento.
	Vejez de la información en que se basa la evidencia científica.	

Fuente: tabla elaboración propia con base en las referencias <sup>26,116-121</sup>.

Tabla 29. Beneficios y contras de las sustancias psicoactivas

Sustancia psicoactiva	Beneficios	Contras
Psilocibina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reducción de un promedio de 50% o más en todas las escalas, utilizadas para medir la depresión.</li> <li>• No interfiere con el uso concomitante de ISRS, implicando que puede ser</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Es un medicamento novedoso, los esquemas para el manejo de depresión no están establecidos.</li> </ul>

	<p>utilizado en monoterapia o en combinación.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 1 ó 2 aplicaciones representan la totalidad del tratamiento por 1 a 6 meses</li> <li>• Reacciones adversas tienen una duración de máximo 1 día</li> <li>• Poca cantidad de efectos adversos.</li> <li>• Reportaje de puntajes equivalentes de remisión posterior a 1 o 2 usos.</li> <li>• La experiencia espiritual tiene asociación directa con reducción en síntomas depresivos.</li> <li>• No provoca dependencia.</li> <li>• Apoyada por evidencia científica.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Los efectos secundarios pueden provocar miedo en los pacientes.</li> <li>• No hay consenso del porcentaje de personas que presentan reacción terapéutica.</li> <li>• Efectos secundarios en pacientes como alteraciones del humor, percepción y pensamiento.</li> <li>• Sustancia ilegal en muchos lugares del mundo.</li> </ul>
Cannabis	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Los estudios de autorreportaje reportaron reducción de la sintomatología.</li> <li>• Alivio rápido de sintomatología.</li> <li>• Aceptación médica en varios países.</li> <li>• Varias presentaciones para su consumo.</li> <li>• El uso en combinación con antidepresivos no representa riesgo.</li> <li>• Aceptación Recreativa en varios países.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Es un medicamento novedoso, entonces los esquemas para el manejo de depresión no están establecidos.</li> <li>• La evidencia científica recolectada no apoya su eficacia en el tratamiento de la depresión.</li> <li>• Entre mayor utilización, mayor resistencia.</li> <li>• Dosis mayores relacionados a efectos adversos más intensos.</li> <li>• Puede generar dependencia.</li> <li>• No hay evidencia científica que indique que su utilización presenta efecto terapéutico a largo plazo.</li> </ul>
DMT	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estudios muestran evidencia de propiedades antidepresivas de acción rápida y de larga duración.</li> <li>• Resultados de estudios revelaron descenso en el deseo suicida de los pacientes.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Es un medicamento novedoso, entonces los esquemas para el manejo de depresión no están establecidos.</li> <li>• La evidencia científica recolectada no apoya ni</li> </ul>

		rechaza su eficacia en el tratamiento de la depresión.
LSD	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Genera efectos ansiolíticos y antidepresivos</li> <li>• Utilidad en descenso de puntuación en escalas como la Beck Depression Inventory que es utilizada para medir la severidad de la depresión.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Es un medicamento novedoso, los esquemas para el manejo de depresión, no están establecidos.</li> <li>• La evidencia científica recolectada no apoya ni rechaza su eficacia en el tratamiento de la depresión.</li> <li>• Se prefiere el uso de otras sustancias psicoactivas antes que esta.</li> </ul>

**Fuente:** tabla elaboración propia con base en las referencias <sup>2,3,86-116,120</sup>.

#### **4.7. Comparación directa de los diferentes modelos de abordaje de depresión en Costa Rica con modelos externos que emplean el uso de sustancias psicoactivas**

Los modelos de abordaje que se utilizan a nivel nacional están presentados en formatos de recomendaciones y en esquemas. Desafortunadamente, por la novedad de implementar sustancias psicoactivas, no existen esquemas de tratamiento como tal en el exterior.<sup>92</sup>

Sin embargo, los esquemas de manejo con estas sustancias se basan en los ensayos clínicos y posterior aplicación han generado resultados similares. Dado que no se puede hacer una comparación de resultados de la aplicación de estas sustancias con el manejo habitual de forma directa, a continuación, se presenta una tabla (ver tabla 28), con el objetivo de generar una conclusión de la información recolectada, que resume los beneficios y las contras de cada modelo.<sup>72,92-108</sup>

Con respecto a la información presentada, la evidencia que respalda el uso de psilocibina para el tratamiento de la depresión mayor o sus variantes es sólida. En cambio, la utilización de cannabis, DMT y LSD carece de suficiente respaldo científico y beneficio

demostrado actualmente para justificar su integración en el manejo estándar de la depresión mayor.<sup>86-116</sup>

Es evidente que tanto el DSM-V como el CIE-10 presentan deficiencias y limitaciones que afectan tanto a médicos como a pacientes. En lugar de limitarse a gestionar la depresión mayor mediante una única guía o sustancia psicoactiva, la inclusión de psilocibina en estos manuales ya sea como tratamiento de primera línea como monoterapia o en combinación con otros medicamentos, puede presentar un paso significativo hacia un futuro terapéutico mejorado.<sup>92-96</sup>

## CAPÍTULO V-CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

## Conclusiones

- De la evidencia científica recolectada acerca del abordaje de la depresión mediante el uso de sustancias psicoactivas se rescata que la utilización de psilocibina representa un avance en el hemisferio médico en cuanto al manejo de depresión. Existe suficiente evidencia científica actualizada que apoya la utilización de psilocibina en monoterapia con eficacia de 1 mes a 6 meses, posterior a 1 o 2 dosis.<sup>92</sup>
- Los estudios compatibles con los límites de este ensayo generan la conclusión que la utilización de cannabis no presenta cambios lo suficientemente significativos para apoyar su utilización. El DMT y LSD no presentan suficiente evidencia concluyente, para apoyar o negar el manejo de depresión mayor mediante estas sustancias.<sup>63-65, 86-91,109-116</sup>
- Actualmente existen pocos estudios rigurosos que emplean cannabis, DMT y LSD. Para generar un consenso definitivo se requieren más ensayos clínicos, aleatorios, doble ciegos, con mayor cantidad de personas, que padezcan específicamente de depresión mayor, con formato longitudinal, mayor enfoque en limitación de otros factores que pueden influir en los resultados y, mayor análisis de la utilidad ante los efectos adversos.<sup>86-116</sup>
- Con base en los resultados del uso de los lineamientos actuales en Costa Rica acerca del abordaje de la depresión se concluye que existe un vacío significativo en su alcance terapéutico. Según la literatura, solo en Costa Rica hay al menos 60,000 personas que no se benefician del tratamiento con dos o más fármacos. Estos pacientes representan una población en el que los riesgos de tratamiento por el manejo habitual son mayores a los posibles beneficios.<sup>2,67-670,117-120</sup>
- La utilización del CIE-10 en las unidades médicas públicas, es anticuada y no presenta evidencia científica actualizada para un ser empleado. La recomendación de la utilización de fluoxetina como primera línea tiene una incidencia de desapego intencional del tratamiento de más de 50%.<sup>67,120</sup>
- La información de la guía DSM-V, representa evidencia más actualizada, pero la cantidad y variedad de medicamentos presenta un riesgo significativo en cuanto a efectos adversos. La presencia de estudios que indican que hay entre 28.1 a 50% de

la población con depresión consumiendo dos medicamentos, 25% de la población consumiendo tres medicamentos y, 10% de la población consumiendo cuatro o más medicamentos, representa un riesgo que debe requerir una respuesta por la comunidad médica.<sup>66-70</sup>

- De acuerdo con la información recolectada al comparar diferentes modelos de abordaje de depresión en Costa Rica con modelos externos que utilizan sustancias psicoactivas se evidencia que la implementación de sustancias novedosas representa una tarea que amerita mayor atención de la comunidad médica.<sup>63-65, 86-91,109-116</sup>
- Actualmente no existen esquemas aceptados a nivel mundial, para la implementación terapéutica de sustancias psicoactivas. La mayoría de los esquemas utilizados en ensayos clínicos fueron diseñados posterior a revisión de estudios previos y es mediante esta técnica con aplicación de la metodología científica, que se puede llegar a un esquema de tratamiento para la depresión adecuada y respaldada.<sup>63-65, 86-91,109-116</sup>
- La comparación de los modelos nacionales con modelos extranjeros que emplean psicoactivos debe ser vista de una perspectiva ajena, con enfoque en que se puede mejorar de nuestros lineamientos. La apertura a considerar tratamientos alternativos, hacer ensayos clínicos para confirmar su eficacia e integración de sustancias que muestran mayor beneficio que riesgo, simboliza el avance médico y beneficia a la población mundial.<sup>9,63-65, 86-91,109-116</sup>

## Recomendaciones

- Educación sobre beneficios potenciales: Desarrollar programas educativos que incluyan talleres o actividades recreativas brindados por especialistas de la salud, para informar a la sociedad costarricense sobre los posibles beneficios de sustancias psicoactivas en el tratamiento de la depresión mediante la evidencia científica actualizada.
- Conciencia sobre la gravedad de la depresión: Incluir en los programas educativos la importancia de detectar y tratar la depresión, eliminando estigmas y fomentando la búsqueda de ayuda tanto en hombres como en mujeres, además se puede desarrollar campañas de concienciación pública que destaquen la importancia de la salud mental y la detección temprana de la depresión.
- Impacto en la vida cotidiana: Educar a la población a través de la distribución de volantes u otro tipo de material informativo, sobre cómo la depresión afecta la vida diaria, promoviendo una comprensión más profunda de sus manifestaciones y efectos.
- Crear programas de voluntariado, que incluyan tanto a estudiantes de medicina como a médicos, psicólogos y psiquiatras, con el objetivo de organizar jornadas médicas y de atención en salud mental, específicamente en la depresión. Estas jornadas tienen el propósito de evaluar y tratar pacientes con depresión que no han tenido seguimiento o no han sido diagnosticados. Es esencial que estas actividades se realicen en entornos urbanos y rurales, y que los costos sean accesibles, o incluso gratuitos.
- Se sugiere al personal médico proporcionar un seguimiento más riguroso a pacientes con síntomas de depresión a través de llamadas telefónicas o videoconferencias, con el fin de superar las barreras económicas o geográficas y evitar el sub diagnóstico de esta patología.
- Promover la realización de ensayos clínicos a nivel nacional para fortalecer la base académica y científica en el tratamiento de la depresión y otras enfermedades a través de la organización de seminarios y conferencias, para sensibilizar a la comunidad médica y científica sobre la importancia de la investigación clínica en el tratamiento de la depresión y otras enfermedades, además de buscar opciones que puedan ayudar

a los investigadores a realizar estos ensayos clínicos, como ayudas económicas, materiales para sus búsquedas, entre otros.

- Realizar capacitación a médicos nacionales mediante charlas o talleres brindados por personal de salud extranjero expertos en el tema del tratamiento de la depresión mediante el uso de sustancias psicoactivas con el objetivo de brindar mayor conocimiento a los médicos sobre la información actual e innovaciones sobre el abordaje distinto que se le puede dar a esta patología.
- Difusión de hallazgos científicos: Asegurar que la información obtenida de los ensayos clínicos se difunda efectivamente a profesionales de la salud, pacientes y al público en general, creando versiones simplificadas de los resultados en forma de resúmenes accesibles. Estos pueden incluir infografías, vídeos explicativos o materiales impresos fáciles de entender que pueden ser enviados a distintos medios de comunicación para su distribución.
- Promover el desarrollo de nuevos lineamientos para el manejo farmacológico de la depresión convocando médicos especialistas en psiquiatría, farmacología clínica y otros campos relevantes como psicología clínica y neurociencia e invitando a investigadores con experiencia sobre tratamiento de la depresión para aportar evidencia científica sólida. Estos lineamientos deben ser rigurosamente fundamentados en estudios clínicos, revisiones sistemáticas y metaanálisis para identificar los medicamentos más efectivos y personalizar el tratamiento de manera óptima por lo que debe incluir bastante personal colaborador y así buscar mejorar la calidad de vida de los pacientes con depresión.

## CAPÍTULO VII-REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Depressive disorder (depression) [Internet]. World Health Organization; 2023 [cited 2024 Apr 6]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>
2. Sequeira-Cordero A, Blanco-Vargas M, Brenes JC. La Depresión mayor en Costa Rica: Aspectos epidemiológicos y psicobiológicos [Internet]. Instituto de Investigaciones en Salud (INISA), Universidad de Costa Rica; 2022 [cited 2024 Apr 6]. Available from: [https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1659-02012022000100465](https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1659-02012022000100465)
3. PENDER VB, BRENDDEL RW, SUMMERS RFSF, DEJONG S, BENSON S, YOUNG ML. Fifth edition text revision dsm-5-tr - mredscircleoftrust.com [Internet]. AMERICANA PSYCHIATRIC ASOCIATION; 2022 [cited 2024 Mar 3]. Available from: <https://www.mredscircleoftrust.com/storage/app/media/DSM%205%20TR.pdf>
4. USO DE SUSTANCIAS [Internet]. Pan American Health Organization; [cited 2024 Mar 4]. Available from: [https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com\\_topics&view=article&id=327&Itemid=&lang=es#gsc.tab=0](https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=article&id=327&Itemid=&lang=es#gsc.tab=0)
5. Fuentes JJ, Fonseca F, Elices M, Farré M, Torrens M. Therapeutic use of LSD in psychiatry: A systematic review of randomized-controlled clinical trials [Internet]. Frontiers; 2019 [cited 2024 Apr 5]. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/psychiatry/articles/10.3389/fpsy.2019.00943/full?fd=4039258481934%7C1145201174>
6. Araya Solís M, Pérez Retana M, Quirós Maroto O. View of characterization of the user population and the diagnosis of the individual consultation of Nursing in Mental Health, in Health San Sebastián- Paso Ancho, Costa Rica.: Población y Salud en

Mesoamérica [Internet]. UNIVERSIDAD DE COSTA RICA; 2020 [cited 2024 Mar 6]. Available from: <https://revistas.ucr.ac.cr/index.php/psm/article/view/39800/40436>

7. Torres Saldaña A, Ortiz Sánchez Y, Martínez Suárez H, Fernández Corrales YN, Pacheco Ballester D. Factores Asociados a la adherencia al tratamiento en pacientes con depresión [Internet]. Universidad de Ciencias Médicas de Granma; 2019 [cited 2024 Mar 6]. Available from: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1028-48182019000100001](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-48182019000100001)

8. Davis AK, Barrett FS, May DG. Redirect notice [Internet]. JAMA Psychiatry; 2021 [cited 2024 May 11]. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/2772630>

9. Chesak J [Internet]. BBC; 2024 [cited 2024 Mar 2]. Available from: <https://www.bbc.com/future/article/20240320-legal-status-of-psychedelics-around-the-world>

10. Chiquini A. Revisión sobre estudios del uso de micro dosificación con alucinógenos que combinan técnicas psicoterapéuticas con administraciones de LSD, MDMA o Psilocibina, como complementos farmacológicos en psicopatologías crónicas, trastornos moderados, altos, graves o crónicos, así como en enfermedades potencialmente mortales [Internet]. Scielo; 2023 [cited 2024 Feb 14]. Available from: <https://preprints.scielo.org/index.php/scielo/preprint/view/6600/12546>

11. Lesmes Silva AP. Potencial terapéutico de la administración de psilocibina en el tratamiento de pacientes diagnosticados con trastorno de ansiedad y depresión: Una revisión sistemática [Internet]. Universidad Autónoma de Bucaramanga; 2023 [cited 2024 Apr 16]. Available from: [https://repository.unab.edu.co/bitstream/handle/20.500.12749/20236/2023\\_Tesis\\_Angie\\_Paola\\_Lesmes\\_Silva.pdf?sequence=2&isAllowed=y](https://repository.unab.edu.co/bitstream/handle/20.500.12749/20236/2023_Tesis_Angie_Paola_Lesmes_Silva.pdf?sequence=2&isAllowed=y)

12. ACOSTA HERRERA DAAH [Internet]. Universidad de los Andes Departamento de Ciencias Biológicas; 2020 [cited 2024 May 22]. Available from:

<https://repositorio.uniandes.edu.co/server/api/core/bitstreams/6499237d-7050-45b7-aff7-deeb2586cb94/content>

13. Goodwin GM; Aaronson ST; Álvarez O; Arden PC; Baker A; Bennett JC; Bird C; Blom RE; Brennan C; Bruschi D; Burke L; Campbell-Coker K; Carhart-Harris R; Cattell J; Daniel A; DeBattista C; Dunlop BW; Eisen K; Feifel D; Forbes M; Haumann HM; Hellerstein DJ; Hoppe AI; Husain MI; Jelen. Single-dose psilocybin for a treatment-resistant episode of Major Depression [Internet]. U.S. National Library of Medicine; 2022 [cited 2024 Mar 10]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36322843/>

14. Raison CL; Sanacora G; Woolley J; Heinzerling K; Dunlop BW; Brown RT; Kakar R; Hassman M; Trivedi RP; Robison R; Gukasyan N; Nayak SM; Hu X; O'Donnell KC; Kelmendi B; Slosower J; Penn AD; Bradley E; Kelly DF; Mletzko T; Nicholas CR; Hutson PR; Tarpley G; Utzinger M; Lench K; Wa. Single-dose psilocybin treatment for major depressive disorder: A randomized clinical trial [Internet]. U.S. National Library of Medicine; 2023 [cited 2024 May 25]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37651119/>

15. Więckiewicz G; Stokłosa I; Piegza M; Gorczyca P; Pudło R; Lysergic acid diethylamide, psilocybin and dimethyltryptamine in Depression treatment: A systematic review [Internet]. U.S. National Library of Medicine; 2021 [cited 2024 Apr 25]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34451890/>

16. Reiff CM; Richman EE; Nemeroff CB; Carpenter LL; Widge AS; Rodríguez CI; Kalin NH; McDonald WM; ; Psychedelics and psychedelic-assisted psychotherapy [Internet]. U.S. National Library of Medicine; 2020 [cited 2024 Apr 14]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32098487/>

17. Canales-Gutiérrez A. Aplicaciones del LSD en psicología. Una Revisión Sistemática. [Internet]. CREA: Colección de Recursos Educativos Abiertos; 2022 [cited 2024 May 12]. Available from: <https://crea.ujaen.es/handle/10953.1/17112>

18. Canales-Gutiérrez A. Metabolitos secundarios con actividad medicinal extraídos de Hongos Provenientes de Centroamérica | Revista Tecnología en Marcha [Internet]. Universidad de Jaén. Psicología; 2022 [cited 2024 Apr 26]. Available from: [https://revistas.tec.ac.cr/index.php/tec\\_marcha/article/view/4416](https://revistas.tec.ac.cr/index.php/tec_marcha/article/view/4416)
19. Arce-Torres LF, Gómez-Díaz I, Monge-Artavia M, Prado-Cordero J. Metabolitos secundarios con actividad medicinal extraídos de hongos provenientes de Centroamérica. Cartago: Tecnología en Marcha; 2020.
20. Instituto de Salud Pública [Internet]. *Psilocybe cubensis*. Costa Rica : Instituto de Salud Pública; 2023 Feb.
21. Erak Otárola P. Revisión Bibliográfica de la evidencia científica que respalde el uso de esketamina en pacientes con depresión refractaria [Internet]. 2022 [cited 2024 May 17]. Available from: <https://kerwa.ucr.ac.cr/handle/10669/87907>
22. Depressive disorder (depression) [Internet]. World Health Organization; 2023 [cited 2024 Feb 20]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>
23. Pérez Figueroa JP. Distimia [Internet]. Universidad de los Andes; 2020 [cited 2024 Mar 7]. Available from: <https://repositorio.uniandes.edu.co/entities/publication/7a421136-f6bc-4d87-acc9-879072ccf41f>
24. Bains N, Abdijadid S. Major depressive disorder [Internet]. U.S. National Library of Medicine; 2023 [cited 2024 Apr 21]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559078/>
25. McIntyre RS, Alsuwaidan M, Baune BT, Berk M, Koen Demyttenaere, Goldberg JF, et al. Treatment-resistant depression: definition, prevalence, detection, management, and investigational interventions. *World Psychiatry* [Internet]. 2023 Sep 15 [cited 2024 Nov 9];22(3):394–412. <https://doi.org/10.1002/wps.21120>

26. Haverkampf CJ. California Rocket Fuel: Combining medication against depression. [Internet]; 2022 [cited 2024 Nov 09]. Available from: <https://jonathanhaverkampf.com/wp-content/uploads/2020/04/California-Rocket-Fuel-Combining-Medication-against-Depression-1-Christian-Jonathan-Haverkampf-psychiatry-series.pdf>
27. Cuesta Mosquera EL, Picón Rodríguez JP, Pineda Parra PM. Tendencias actuales sobre la depresión, factores de riesgo y abuso de sustancias [Internet]. Journal of American Health; 2022 [cited 2024 Apr 14]. Available from: <https://www.jah-journal.com/index.php/jah/article/view/114/226>
28. [Internet]. [cited 2024 Apr 23]. Available from: <https://psiquiatria.com/glosario/vias-serotoninergicas>
29. Sarawagi A, Soni ND, Patel AB. Glutamate and GABA Homeostasis and Neurometabolic in Major Depressive Disorder. Frontiers in Psychiatry. 2021 Apr 27;12. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2021.637863>
30. Apte U, Michalopoulos GK. Norepinephrine [Internet]. ScienceDirect; 2015 [cited 2024 Apr 13]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/topics/neuroscience/norepinephrine#:~:text=Norepinephrine%20is%20a%20catecholamine%20produced%20by%20dopamine%20%CE%B2%2Dhydroxylase.&text=In%20the%20brain%2C%20it%20is,in%20the%20lateral%20tegmental%20field.>
31. Ben-Jonathan N. Dopamine Receptors, Signaling Pathways, and Drugs. In: Dopamine Endocrine and Oncogenic Functions. Primera ed. Boca Raton: CRC Press; 2020.
32. Whalen KL, Lerchenfeldt SM, Giordano CR. Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology. 8th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2023.
33. Nogareda Cuixart S [Internet]. Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales Espana; 2019 [cited 2024 Apr 24]. Available from:

[https://www.cso.go.cr/legislacion/notas\\_tecnicas\\_preventivas\\_insht/NTP](https://www.cso.go.cr/legislacion/notas_tecnicas_preventivas_insht/NTP) 355 -  
Fisiología del estrés.pdf

34. Maglanoc LA, Kaufmann T, Jonassen R, Hilland E, Beck D, Landro NI, et al. [Internet]. Wiley Online Library; 2019 [cited 2024 May 24]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/>

35. [Internet]. 2022 [cited 2024 Mar 22]. Available from: [https://floridabhcenter.org/wp-content/uploads/2021/03/MDD\\_Adult-Guidelines-2019-2020.pdf](https://floridabhcenter.org/wp-content/uploads/2021/03/MDD_Adult-Guidelines-2019-2020.pdf)

36. Center for Drug Evaluation and Research. La FDA advierte de nuevos problemas de control de impulsos en relación con el medicamento para tratar la salud mental aripiprazol (abilify, Abilify Maintena, aristada) [Internet]. FDA; 2016 [cited 2024 Apr 7]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/la-fda-advierte-de-nuevos-problemas-de-control-de-impulsos-en-relacion-con-el-medicamento-para#:~:text=Los%20efectos%20secundarios%20comunes%20del,constantemente%20y%20problemas%20para%20dormir>

37. Drug fact sheet: Ketamine [Internet]. Department of Justice/Drug Enforcement Administration; 2020 [cited 2024 Mar 18]. Available from: <https://www.dea.gov/sites/default/files/2020-06/Ketamine-2020.pdf>

38. Esketamine [Internet]. Drug Bank Online; 2023 [cited 2024 May 27]. Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB11823>

39. Atta-Ur-Rahman, Amtul Z. The Possibilities of Safe Lithium Therapy in the Treatment of Neurological and Psychoemotional Disorders. In: *Frontiers in Clinical Drug Research (CNS and Neurological Disorders)* [Internet]. Shurjah: Bentham Science Publishers; 2021 [cited 2024 Apr 15]. p. 171–81. Available from: [https://books.google.co.cr/books?hl=en&lr=&id=VoROEAAAQBAJ&oi=fnd&pg=PA171&dq=lithium+norepinephrine&ots=gxYNiYkMid&sig=9Yapy\\_hUxJkIIHupvPvSbVYCI4&redir\\_esc=y#v=onepage&q&f=false](https://books.google.co.cr/books?hl=en&lr=&id=VoROEAAAQBAJ&oi=fnd&pg=PA171&dq=lithium+norepinephrine&ots=gxYNiYkMid&sig=9Yapy_hUxJkIIHupvPvSbVYCI4&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false)

40. Shahani L, Medicine D on I, J A-M, Al. E, G M, LE T, et al. Venlafaxine augmentation with lithium leading to serotonin syndrome [Internet]. 2012 [cited 2024 May 2]. Available from: <https://neuro.psychiatryonline.org/doi/full/10.1176/appi.neuropsych.11080196#:~:text=Lithium%20is%20known%20to%20increase,is%20enhances%20the%20serotonin%20toxicity>
41. Thornton P. Lithium: Drug uses, dosage and side effects [Internet]. 2023 [cited 2024 Apr 22]. Available from: <https://www.drugs.com/lithium.html>
42. Selegiline [Internet]. Drug Bank Online; 2023 [cited 2024 Apr 17]. Available from: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01037>
43. Tang R, Wang J, Yang L, Ding X, Zhong Y, Pan J, et al. Subclinical hypothyroidism and depression: A systematic review and meta-analysis [Internet]. Frontiers; 2019 [cited 2024 Apr 23]. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2019.00340/full>
44. Trifu S, Popescu A, Dragoi AM, Trifu AI. Thyroid hormones as a third line of augmentation medication in treatment-resistant depression [Internet]. U.S. National Library of Medicine; 2020 [cited 2024 Jul 7]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7535887/>
45. Cunha JP. Cytomel (liothyronine sodium): Side effects, uses, dosage, interactions, warnings [Internet]. RxList; 2022 [cited 2024 Apr 25]. Available from: <https://www.rxlist.com/cytomel-drug.htm>
46. Shulpekova Y, Nechaev V, Kardasheva S, Sedova A, Kurbatova A, Bueverova E, et al. The concept of folic acid in health and disease [Internet]. Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2021 [cited 2024 May 25]. Available from: <https://www.mdpi.com/1420-3049/26/12/3731>

47. Khalili P, Asbaghi O, Aghakhani L, Clark CCT, Haghghat N. The effects of folic acid supplementation on depression in adults: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [Internet]. Emerald Publishing Limited; 2022 [cited 2024 May 26]. Available from: <https://www.emerald.com/insight/content/doi/10.1108/NFS-02-2022-0043/full/html>
48. Cuomo A, Crescenzi BB, Bolognesi S, Goracci A, Koukouna D, Rossi R, et al. S-adenosylmethionine (same) in major depressive disorder (MDD): A clinician-oriented systematic review - annals of general psychiatry [Internet]. BioMed Central; 2020 [cited 2024 May 26]. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12991-020-00298-z>
49. Lowe H, Toyang N, Steele B, Valentine H, Grant J, Ali A, et al. The therapeutic potential of psilocybin [Internet]. Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2021 [cited 2024 Feb 1]. Available from: <https://www.mdpi.com/1420-3049/26/10/2948>
50. Coppola M, Bevione F, Mondola R. Psilocybin for treating psychiatric disorders: A psychonaut legend or a promising therapeutic perspective? [Internet]. Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2022 [cited 2024 Feb 1]. Available from: <https://www.mdpi.com/2039-4713/12/1/4>
51. Nehru J, Ind W, Meghe D. Potential Therapeutic Effects of Psilocybin: A Systematic Review [Internet]. Cureus; 2022 [cited 2024 Apr 1]. Available from: [https://assets.cureus.com/uploads/review\\_article/pdf/110369/20221111-27561-b9f0tc.pdf](https://assets.cureus.com/uploads/review_article/pdf/110369/20221111-27561-b9f0tc.pdf)
52. Psilocybin: Overview, uses, side effects, precautions, interactions, dosing and reviews [Internet]. WebMD; 2020 [cited 2024 Mar 5]. Available from: <https://www.webmd.com/vitamins/ai/ingredientmono-1654/psilocybin>
53. De Gregorio D, Inserra A, Enns JP, Markopoulos A, Pileggi M, El Rahimy Y, et al. Repeated lysergic acid diethylamide (LSD) reverses stress-induced anxiety-like behavior, cortical synaptogenesis deficits and serotonergic neurotransmission decline

[Internet]. Nature Publishing Group; 2022 [cited 2024 Mar 21]. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41386-022-01301-9>

54. Lawn T, Dipasquale O, Vamvakas A, Tsougos I, Mehta MA, Howard MA. Differential contributions of serotonergic and dopaminergic functional connectivity to the phenomenology of LSD [Internet]. U.S. National Library of Medicine; 2022 [cited 2024 Apr 27]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9166846/>

55. LSD [Internet]. Drugs.com; 2024 [cited 2024 Apr 2]. Available from: <https://www.drugs.com/illicit/lsd.html>

56. Inzunza GC, Pena AV. Del cannabis a los cannabinoides una perspectiva médico-científica From cannabis to cannabinoids a medical- scientific perspective [Internet]. Facultad de Medicina; Universidad Autónoma de Sinaloa; 2019 [cited 2024 Apr 28]. Available from: <https://www.medigraphic.com/pdfs/sinaloa/uas-2019/uas192f.pdf>

57. Kazemi H, Rahgozar M, Speckmann E-J, Gorji A. Effect of cannabinoid receptor activation on spreading depression [Internet]. U.S. National Library of Medicine; 2012 [cited 2024 Apr 28]. Available from: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3586901/#:~:text=Activation%20of%20CB1%20receptors%20inhibits,neurons%20\(34%2D36\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3586901/#:~:text=Activation%20of%20CB1%20receptors%20inhibits,neurons%20(34%2D36))

58. Chye Y, Christensen E, Solowij N, Yücel M. The endocannabinoid system and Cannabidiol's promise for the treatment of substance use disorder [Internet]. U.S. National Library of Medicine; 2019 [cited 2024 Apr 28]. Available from: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6390812/#:~:text=CBD%20is%20found%20to%20inhibit,%20\(106%2C%20107](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6390812/#:~:text=CBD%20is%20found%20to%20inhibit,%20(106%2C%20107)

59. Barker SA. Administration of N,N-Dimethyltryptamine (DMT) in Psychedelic Therapeutics and research and the study of endogenous DMT - psychopharmacology [Internet]. Springer Berlin Heidelberg; 2022 [cited 2024 Apr 28]. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00213-022-06065-0>

60. Reckweg JT, Uthaug MV, Szabo A, Davis AK, Lancelotta R, Mason NL, et al. The clinical pharmacology and potential therapeutic applications of 5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine (5-MeO-DMT) [Internet]. *Psychodelics & Neurochemistry*; 2022 [cited 2024 Apr 28]. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jnc.15587>
61. Patel A, Davis K. Everything you need to know about DMT [Internet]. *MediLexicon International*; 2024 [cited 2024 Apr 28]. Available from: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/306889#risks>
62. Hernández Sampieri R, Mendoza Torres CP. *Metodología de la investigación: Las Rutas Cuantitativa, Cualitativa y Mixta*. 2nd ed. México: McGraw-Hill Education; 2023.
63. C H, G W, S...(et al.,) C. Definición e Identificación de Pacientes con depresión resistente Al Tratamiento en entornos de Práctica Clínica del mundo real en toda Asia [Internet]. *Psiquiatria.com*; 2021 [cited 2024 Apr 7]. Available from: <https://psiquiatria.com/depression/definicion-e-identificacion-de-pacientes-con-depression-resistente-al-tratamiento-en-entornos-de-practica-clinica-del-mundo-real-en-toda-asia>
64. Ochoa DV. Principales Tipos de Depresión: El desafío médico que no encuentra consuelo [Internet]. *Elsevier*; 2019 [cited 2024 Apr 19]. Available from: <https://www.elsevier.com/es-es/connect/principales-tipos-de-depresion-el-desafio-medico-que-no-encuentra-consuelo>
65. Gómez-Restrepo C, Peñaranda APB, Valencia JG, Guarín MR, Ángel JR, Jaramillo LE, et al. Guía de Atención integral para la detección temprana y diagnóstico del episodio depresivo y Trastorno Depresivo recurrente en adultos. *Atención Integral de los Adultos con diagnóstico de episodio o trastorno depresivos recurrente parte III: Tratamiento de la Depresión Resistente y la depresión con psicosis, tratamiento con terapia ocupacional y hospital día* [Internet]. *Asociación colombiana de Psiquiatría*; 2012 [cited 2024 May 19]. Available from:

[http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-74502012000400005#:~:text=Aunque%20no%20existe%20una%20definici%C3%B3n,o%20m%C3%A1s%20antidepresivos%20\(7\)](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-74502012000400005#:~:text=Aunque%20no%20existe%20una%20definici%C3%B3n,o%20m%C3%A1s%20antidepresivos%20(7))

66. Zhdanova M, Pilon D, Ghelerter I, Chow W, Joshi K, Lefebvre P, et al. The prevalence and national burden of treatment-resistant depression and major depressive disorder in the United States [Internet]. U.S. National Library of Medicine; 2021 [cited 2024 Apr 20]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33989464/>

67. Wen A. Formerly depressed patients continue to focus on negative [Internet]. American Psychological Association; 2023 [cited 2024 May 5]. Available from: <https://www.apa.org/news/press/releases/2023/08/formerly-depressed-patients-negative#:~:text=More%20than%2050%25%20of%20individuals,within%20two%20years%20of%20recovery>

68. McIntyre RS, Alsuwaidan M, Baune BT, Berk M, Demyttenaere K, Goldberg JF, et al. Treatment-resistant depression: Definition, prevalence, detection, management, and investigational interventions [Internet]. U.S. National Library of Medicine; 2023 [cited 2024 May 19]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10503923/#:~:text=It%20is%20currently%20estimated%20that,non%E2%80%90adherence%20to%20treatment>

69. Mojtabai R, Amin-Esmaeili M, Spivak S, Olfson M. Remission and treatment augmentation of depression in the United States [Internet]. The Journal of Clinical Psychiatry; 2022 [cited 2024 Jun 1]. Available from: <https://legacy.psychiatrist.com/jcp/remission-treatment-augmentation-depression-united-states/>

70. Kern DM, Cepeda MS, Defalco F, Etropolski M. Treatment patterns and sequences of pharmacotherapy for patients diagnosed with depression in the United States: 2014 through 2019 - BMC psychiatry [Internet]. BioMed Central; 2020 [cited 2024 Jun 7]. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12888-019-2418-7>

71. Di Forti M, Quattrone D, Freeman T, Tripoli G, Gayer-Anderson C, Quigley H. The contribution of cannabis use to variation in the incidence of psychotic disorder across Europe (EU-GEI): a multicentre case-control study. *The Lancet Psychiatry* [Internet]. 2019 May [cited 2024 Nov 8];6(5):427–36. [https://doi.org/10.1016/s2215-0366\(19\)30048-3](https://doi.org/10.1016/s2215-0366(19)30048-3)
72. Sliwoski H. Psilocybin map [Internet]. 2024 [cited 2024 Jul 1]. Available from: <https://harris-sliwoski.com/psilocybin-map/>
73. Oregon Psilocybin Services Guidance on administrative Rules [Internet]. Public Health Division Center for Health Protection Oregon Psilocybin Services (OPS); 2024 [cited 2024 Jul 3]. Available from: <https://www.oregon.gov/oha/PH/PREVENTIONWELLNESS/Documents/OPS-Guidance-on-Administrative-Rules.pdf>
74. Griffin-Valade L. Oregon Health Authority Public Health Division - Chapter 333 [Internet]. Oregon Health Authority; 2024 [cited 2024 Jul 3]. Available from: [https://secure.sos.state.or.us/oard/viewSingleRule.action;JSESSIONID\\_OARD=4nfE757YXhIVUr-FaqqXPoXD6kr8k6CgwpOimDxutZbd\\_ucoQiXi!593849990?ruleVrsnRsn=309296](https://secure.sos.state.or.us/oard/viewSingleRule.action;JSESSIONID_OARD=4nfE757YXhIVUr-FaqqXPoXD6kr8k6CgwpOimDxutZbd_ucoQiXi!593849990?ruleVrsnRsn=309296)
75. Canada H. Special Access Program for drugs: Guidance document for industry and practitioners [Internet]. / Government du Canada; 2020 [cited 2024 Jul 4]. Available from: <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/special-access/drugs/guidance.html#a11>
76. Office of Drug Control (ODC). Regulation of MDMA and Psilocybin [Internet]. Office of Drug Control (ODC); 2023 [cited 2024 Jul 4]. Available from: <https://www.odc.gov.au/narcotic-and-psychotropic-drugs/regulation-mdma-and-psilocybine>
77. Therapeutic Goods Administration [Internet]. Australian Government Department of Health and Aged Care Therapeutic Goods Administration; 2024 [cited 2024 Jul 5].

Available from: <https://www.tga.gov.au/sites/default/files/2024-03/access-mdma-34-methylenedioxy-methamphetamine-psilocybin-therapeutic-purposes.pdf>

78. Mecanismo de evaluación multilateral (MEM) [Internet]. OEA, CICAD; 2019 [cited 2024 Jul 5]. Available from: <https://www.oas.org/ext/DesktopModules/MVC/OASDnnModules/Views/Item/Download.aspx?type=1&id=302&lang=2>

79. OMMU. Physicians - Office of Medical marijuana use [Internet]. Florida Health; 2022 [cited 2024 Jul 5]. Available from: <https://knowthefactsmmj.com/physicians/>

80. 64er22-8 dosing and supply limits for medical marijuana. [Internet]. OMMU; 2022 [cited 2024 Jul 4]. Available from: <https://knowthefactsmmj.com/wp-content/uploads/2022/08/64ER22-8-Dosing-and-Supply-Limits-for-Medical-Marijuana.pdf>

81. Witt J, Pulst P-L, Duwel V. Medical Cannabis & Cannabinoid Regulation 2024 [Internet]. Chambers and Partners; 2024 [cited 2024 Jul 5]. Available from: <https://practiceguides.chambers.com/practice-guides/medical-cannabis-cannabinoid-regulation-2024/germany>

82. Medical Cannabis Unit - gov [Internet]. gov.il; 2024 [cited 2024 Jul 4]. Available from: [https://www.gov.il/en/departments/units/cannabis\\_unit/govil-landing-page](https://www.gov.il/en/departments/units/cannabis_unit/govil-landing-page)

83. Cohen H, Jutkowitz TF, Goldstein O, Shick S. Israeli healthcare and Life Sciences Legal Update: Medical Cannabis - regulatory updates [Internet]. Gross GKH Law Firm; 2022 [cited 2024 Jul 5]. Available from: <https://www.gkh-law.com/israeli-healthcare-and-life-sciences-legal-update-medical-cannabis-regulatory-updates/>

84. Therapeutic Goods Administration (TGA). Guidance for the use of medicinal cannabis in the treatment of chronic non-cancer pain in Australia [Internet]. Australian Government; 2017 [cited 2024 Jul 4]. Available from: <https://www.tga.gov.au/resources/resource/guidance/guidance-use-medicinal-cannabis-treatment-chronic-non-cancer-pain-australia#s1>

85. Berger M, Amminger PG, McGregor IS. Medicinal cannabis for the treatment of anxiety disorders [Internet]. Australian Journal of General Practice; 2022 [cited 2024 Jul 5]. Available from: <https://www1.racgp.org.au/ajgp/2022/august/medicinal-cannabis>
86. Holze a b F, Gasser P, Muller F, Dolder PC, Liechti ME. Lysergic acid diethylamide–assisted therapy in patients with anxiety with and without a life-threatening illness: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study [Internet]. Elsevier; 2023 [cited 2024 May 7]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006322322015530>
87. Fuentes JJ, Fonseca F, Elices M, Farré M, Torrens M. Therapeutic use of LSD in psychiatry: A systematic review of randomized-controlled clinical trials [Internet]. Institute de Neuropsiquiatria if Addictions, Hospital del Mar; 2020 [cited 2024 Apr 17]. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/psychiatry/articles/10.3389/fpsy.2019.00943/full#B65>
88. Muttoni MS, Ardossino M, John C. Classical psychedelics for the treatment of depression and anxiety: A systematic review [Internet]. U.S. National Library of Medicine; 2019 [cited 2024 May 13]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31382100/>
89. Kopra EI, Ferris JA, Rucker JJ. Investigation of self-treatment with lysergic acid diethylamide and psilocybin mushrooms: Findings from the Global Drug Survey 2020 [Internet]. Journal of Psychopharmacology; 2023 [cited 2024 Apr 9]. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/02698811231158245>
90. Psiuk D, Nowak E, Cholewa K, Kopuszanska U, Samardakiewicz M. The potential role of serotonergic hallucinogens in depression treatment [Internet]. U.S. National Library of Medicine; 2021 [cited 2024 Apr 11]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34440508/>

91. de Wit H, Molla HM, Bershad A, Bremmer M, Lee R. Repeated low doses of LSD in healthy adults: A placebo-controlled, dose-response study [Internet]. U.S. National Library of Medicine; 2022 [cited 2024 May 27]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9731343/>
92. Goodwin GM, Aaronson ST, Alvarez O, Arden PC, Baker A, Bennett JC, et al. Single-dose psilocybin for a treatment-resistant episode ... [Internet]. 2022 [cited 2024 Mar 30]. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2206443>
93. Goodwin GM. A significant milestone in mental health research [Internet]. Compass Pathways; 2022 [cited 2024 May 30]. Available from: [https://compasspathways.com/wp-content/uploads/2022/11/COMPASS\\_Interim-Review\\_20221031\\_v15.05.pdf](https://compasspathways.com/wp-content/uploads/2022/11/COMPASS_Interim-Review_20221031_v15.05.pdf)
94. Goodwin GM. Comp360 psilocybin treatment in TRD with antidepressants [Internet]. Compass Pathways; 2021 [cited 2024 Apr 16]. Available from: <https://ir.compasspathways.com/news-releases/news-release-details/compass-pathways-announces-positive-outcome-25mg-comp360>
95. Carhart-Harris R, Giribaldi B, Watts R, Baker-Jones M, Murphy-Beiner A, Murphy R, et al. [Internet]. The New England Journal of Medicine homepage; 2021 [cited 2024 Apr 7]. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2032994>
96. Rotz R von, Schindowski EM, Jungwirth J, Schuldt A, Rieser NM, Zahoranszky K. Single-dose psilocybin-assisted therapy in major depressive disorder: A placebo-controlled, double-blind, randomized clinical trial - eclinicalmedicine [Internet]. eClinicalMedicine; 2022 [cited 2024 Mar 13]. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370\(22\)00538-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370(22)00538-7/fulltext)
97. Rucker JJ, Marwood L, Allan H. The effects of psilocybin on cognitive and emotional functions in healthy participants: Results from a phase 1, randomized, placebo-controlled trial involving simultaneous psilocybin administration and preparation [Internet]. 2023 [cited 2024 Apr 7]. Available from:

<https://us.sagepub.com/en-us/nam/supplementary-files-on-sage-journals-sj-guidelines-for-authors>

98. Metaxa A-M, Clarke M. Efficacy of psilocybin for treating symptoms of depression: Systematic review and meta-analysis [Internet]. British Medical Journal Publishing Group; 2024 [cited 2024 Apr 24]. Available from: <https://www.bmj.com/content/385/bmj-2023-078084.abstract>

99. Blair KS, Chudasama Y, Chumbley J, Haxby JV, Komater M, Laird AR, et al. Psilocybin modulates functional connectivity of the amygdala during emotional face discrimination [Internet]. Elsevier; 2018 [cited 2024 Apr 22]. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0924977X18300920>

100. Goldberg SB, Pace BT, Nicholas CR, Raison CL, Hutson PR. The experimental effects of psilocybin on symptoms of anxiety and depression: A meta-analysis [Internet]. Department of Counseling Psychology, University of Wisconsin; 2020 [cited 2024 Apr 25]. Available from: <https://sci-hub.se/10.1016/j.psychres.2020.112749>

101. Heuschkel K, Kuypers KPC. Depression, mindfulness, and psilocybin: Possible complementary effects of mindfulness meditation and psilocybin in the treatment of depression. A Review [Internet]. Department of Neuropsychology and Psychopharmacology; 2020 [cited 2024 Apr 13]. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/psychiatry/articles/10.3389/fpsyt.2020.00224/full>

102. Griffiths RR, Johnson MW, Klinedinst MA. Psilocybin-occasioned mystical-type experience in combination with meditation and other spiritual practices produces enduring positive changes in psychological functioning and in trait measures of prosocial attitudes and behaviors - Roland R Griffiths, Matthew W Johnson, William a Richards, Brian D Richards, Robert Jesse, Katherine a MacLean, Frederick S Barrett, Mary P Cosimano, Maggie a Klinedinst, 2018 [Internet]. Clinicaltrials.gov; 2019 [cited

2024 Mar 16]. Available from:  
<https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0269881117731279>

103. Mason NL, Mischler E, Uthaug MV, Kuypers KPC. Sub-acute effects of psilocybin on empathy, creative thinking, and subjective well-being [Internet]. 2019 [cited 2024 Mar 16]. Available from:  
<https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/02791072.2019.1580804>

104. Smigielski L, Aghajanian GK, Barnby JM, Behzadi Y, Bush G, Chai XJ, et al. Psilocybin-assisted mindfulness training modulates self-consciousness and brain default mode network connectivity with lasting effects [Internet]. Academic Press; 2019 [cited 2024 Apr 14]. Available from:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1053811919302952>

105. Peláez IEA, Montero F, Craig I. Revisión Sistemática de la Terapia con psilocibina en ansiedad y depresión de pacientes oncológicos [Internet]. Centro de Estudios Académicos en Neuropsicología; 2022 [cited 2024 May 2]. Available from:  
<https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=9223919>

106. Charles L. Raison M, Sanacora G, Woolley J. Single-dose psilocybin treatment for major depressive disorder [Internet]. JAMA Network; 2023 [cited 2024 Apr 13]. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2808950>

107. Nan-Xi Li a b, Arabzadeh S, Bonson KR, Carhart-Harris RL, Dersimonian R, Evans WJ, et al. Dose effect of psilocybin on primary and secondary depression: A preliminary systematic review and meta-analysis [Internet]. Elsevier; 2021 [cited 2024 Apr 21]. Available from:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0165032721010004>

108. Gukasyan N, Davis AK, Barrett FS, Cosimano MP, Johnson MW, Griffiths RR. Efficacy and safety of psilocybin-assisted treatment for major depressive disorder: Prospective 12-month follow-up [Internet]. 2022 [cited 2024 May 13]. Available from:  
<https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/02698811211073759>

109. Wieckiewicz G, Stokłosa I, Stokłosa M, Gorczyca P, Pudło R. Cannabidiol (CBD) in the self-treatment of depression-exploratory study and a new phenomenon of concern for psychiatrists [Internet]. Department and Clinic of Psychiatry, Medical University of Silesia; 2022 [cited 2024 May 7]. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/psychiatry/articles/10.3389/fpsy.2022.837946/full>
110. Li X, Diviant JP, Stith SS, Brockelman F, Keeling K, Hall B, et al. The Effectiveness of Cannabis Flower for Immediate Relief from Symptoms of Depression [Internet]. U.S. National Library of Medicine; 2020 [cited 2024 May 7]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7309674/>
111. Martin EL, Strickland JC, Schlien NJ, Munson J, Jackson H, Bonn-Miller MO, et al. Antidepressant and anxiolytic effects of medicinal cannabis use in an observational trial [Internet]. Department of Neuroscience, Medical University of South Carolina; 2021 [cited 2024 May 9]. Available from: <https://www.frontiersin.org/journals/psychiatry/articles/10.3389/fpsy.2021.729800/full>
112. Specka M, Bonnet U, Schmidberg L, Wichmann J, Keller M, Scholze C, et al. Effectiveness of medical cannabis for the treatment of depression: A naturalistic outpatient study [Internet]. Thieme ; 2024 [cited 2024 May 12]. Available from: <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.1055/a-2215-6114>
113. da Costa-Oliveira C, Pereira ML, de Carvalho NF, Silverio LAL, Jessé Ramos Y, Mazzola PG. Exploring the significance of Pharmaceutical Care in Mental Health: A spotlight on cannabis [Internet]. Multidisciplinary Digital Publishing Institute; 2024 [cited 2024 Jun 28]. Available from: <https://www.mdpi.com/2226-4787/12/4/100>
114. Więckiewicz G, Stokłosa I, Piegza M, Gorczyca P, Pudło R. Lysergic acid diethylamide, psilocybin and dimethyltryptamine in Depression treatment: A systematic review [Internet]. Department and Clinic of Psychiatry, Medical University

of Silesia; 2021 [cited 2024 May 7]. Available from: <https://www.mdpi.com/1424-8247/14/8/793>

115. Uthaug MV, Mason NL, Thoennes SW, Reckweg JT, de Sousa Fernandez Perna EB, Kuypers KPC, et al. <https://sci-hub.se/10.1007/s00213-021-05817-8> [Internet]. Department of Neuropsychology and Psychopharmacology, Faculty of Psychology and Neuroscience, Maastricht University, Maastricht, The Netherlands; 2021 [cited 2024 Apr 2]. Available from: <https://sci-hub.se/10.1007/s00213-021-05817-8>

116. Davis AK, So S, Barsuglia JP, Griffiths RR, Lance-lotta R. 5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine (5-MEO-DMT) used in a naturalistic group setting is associated with unintended improvements in depression and anxiety [Internet]. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*; 2019 [cited 2024 May 8]. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/00952990.2018.1545024>

117. DSM-5-TR Online Assessment Measures [Internet]. American Psychiatric Association; 2024 [cited 2024 Jun 11]. Available from: <https://www.psychiatry.org/psychiatrists/practice/dsm/educational-resources/assessment-measures>

118. Published guidance, Nice Advice and Quality Standards: Guidance [Internet]. National Institute for Health and Care Excellence; 2024 [cited 2024 Jun 15]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/published?ndt=Quality%2Bstandard>

119. Frances A. The international reaction to DSM-5 [Internet]. *Psychiatric Times*; 2013 [cited 2024 Jun 20]. Available from: <https://www.psychiatrictimes.com/view/international-reaction-dsm-5>

120. Garcia Zabaleta O. Los problemas y limitaciones del DSM-5. Vasco: IAS Research Center for Life, Mind & Society, Euskal Herriko Unibertsitatea/Universidad del País Vasco; 2018.

121. Nair S. What is ICD 10? which countries follow ICD coding? who introduced ICD coding? [Internet]. 2020 [cited 2024 Jun 25]. Available from:

<https://www.linkedin.com/pulse/what-icd-10-which-countries-follow-coding-who-sridha-nair-cpc-crc-ccs>

122. Raasch JR, Vargas TG, Santos AS dos, Hahn RZ, Silva ACC da, Antunes MV, et al., Analysis of adherence to fluoxetine treatment through its plasma concentration [Internet]. Universidade de São Paulo, Faculdade de Ciências Farmacêuticas; 2023 [cited 2024 Jun 21]. Available from: <https://www.scielo.br/j/bjps/a/z4xs49xQbcxDqqR9rw8cWHr/#>

123. National Collaborating Centre for Mental Health (UK). The classification of depression and depression rating scales/questionnaires [Internet]. U.S. National Library of Medicine; 2010 [cited 2024 Jun 28]. Available from: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK82926/#:~:text=A%20drawback%20inherent%20in%20using,%E2%80%93III%E2%80%93R\)%20criteria](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK82926/#:~:text=A%20drawback%20inherent%20in%20using,%E2%80%93III%E2%80%93R)%20criteria)

## CAPÍTULO VIII: ANEXOS

### Anexo 1. Clasificación según niveles de evidencia

No.	Autor/Abrev. Revista/ Año	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados
1	Goodwin et al./ The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE/ 2022	Single-Dose Psilocybin for a Treatment-Resistant Episode of Major Depression	Doble ciego, aleatorio con control.	1	79 personas con diagnóstico de depresión resistente.	Cuantitativo	Un descenso de >50% a las 3 semanas (puntaje MADRS <10 puntos), manteniéndose este resultado hasta las 12 semanas.
2	COMP360, Goodwin et al./ Compass Interim Review/ 2021	Results of a phase 2b clinical trial of COMP360 psilocybin therapy for treatment-resistant depression	Doble ciego, aleatorio con control.	1	233 participantes con depresión resistente al tratamiento	Cuantitativo	Descenso en la escala de MADRS de 6.6 puntos más en el grupo con 25 mg en comparación

							con el grupo de 1 mg, observable 1 día posterior a consumo, hasta semana 12.
3	COMP360, Goodwin et al./ COMPASS/ 2021	Compass Pathways announces positive outcome in exploratory study of investigational COMP360 psilocybin treatment with SSRI antidepressants in treatment-resistant depression.	Doble ciego, aleatorio con control.	1	19 participantes con depresión resistente al tratamiento.	Cualitativo.	Aplicación de psilocibina no interfiere con ISRS y pueden ser utilizados en combinación o como monoterapia.
4	Carhart-Harris et al./ The NEW ENGLAND	Trail of Psilocybin versus Escitalopram for Depression	Doble ciego, aleatorio con control.	1	59 personas con depresión mayor	Cuantitativo	Se observó una reacción (reducción >50% en la escala

	JOURNAL of MEDICINE/ 2021						QIDS-RS-16) en 70% del grupo experimental en comparación con el grupo de control con 48%. El grupo experimental presentó un puntaje medio de 2 puntos menos que el grupo de control.
5	Rotz et al./ thelancet/ 2022	Single-dose psilocybin therapy in major depressive disorder: a placebo-controlled, double-blind, randomized clinical trial	Doble ciego, aleatorio con control.	1	52 personas con depresión mayor	Cuantitativo	Descenso absoluto de severidad de síntomas, con reducción de 13 puntos en la escala de MADRS y 13.2

							puntos en BDI en comparación con el grupo de control. 54% de los participantes en el grupo experimental presentaron un puntaje en MADRS indicativo de remisión.
6	Rucker et al./ sage journals/ 2022	The effects of psilocybin on cognitive and emotional functions in healthy participants: Results from a phase 1, randomized,	Doble ciego, aleatorio con control.	1	89 personas en participantes sanos.	Cuantitativo .	Se observaron 511 reacciones adversas con duración y resolución de un día. Ningún participante se retiró del estudio y ambos grupos

		placebo-controlled trial involving simultaneous psilocybin administration and preparation.					obtuvieron puntajes clínicamente similares en las escalas.
7	Metaxa et al./ thebmj/ 2024	Efficacy of psilocybin for treating symptoms of depression: systematic review and meta-analysis	metaanálisis y análisis sistemática.	1	436 personas en 9 estudios con diagnóstico de depresión, pero sin ideas suicidas u otras complicaciones significativas.	Cualitativo.	Se concluye que 7 de 9 estudios demostró mayor beneficio del uso de psilocibina en comparación con los otros grupos.
8	Mertens et al./ sage journals/ 2020	Therapeutic Mechanisms of Psilocybin: Changes in Amygdala and	Estudio experimental.	3	19 personas con depresión resistente al tratamiento.	Cualitativo.	Resultados iniciales de descenso de conectividad entre la amígdala

		Prefrontal Functional Connectivity During Emotional Processing After Psilocybin for Treatment- Resistant Depression					y la corteza ventromedial con posterior análisis documentando mayor conectividad de la amígdala y la corteza ventromedial con la zona occipito- parietal.
9	Davis et al./ JAMA Psychiatry/ 2020	Effects of Psilocybin-Assisted Therapy on Major Depressive Disorder	Ensayo clínico aleatorizado, clínico ciego simple.	1	24 personas con depresión mayor	Cuantitativo	Se observó un descenso de más de 50% en la escala de GRID- HAMD.
10	Goldberg et al./ SciHub/ 2020	The experimental effects of psilocybin on symptoms of anxiety and	Metaanálisis.	1	117 personas en 4 estudios con síntomas y diagnóstico de depresión.	Cualitativo.	Autores indican una mejoría de estado basal de todos los grupos con los

		depression: A meta-analysis					participantes utilizando psilocibina con un cambio más significativo, pero que hace falta más estudios con mayor número de participantes.
11	Heuschkel et al./ Frontiers in Psychiatry/ 2020	Depression, Mindfulness, and Psilocybin: Possible Complementary Effects of Mindfulness Meditation and Psilocybin in the Treatment of	Análisis sistemático.	1	19 artículos sobre el uso de psilocibina.	Cualitativo.	El artículo apoya el seguimiento de estudios sobre psilocibina con estudios rigurosos.

		Depression. A Review					
12	Griffiths et al./ Journal of Psychopharmac ology/ 2017	Psilocybin- occasioned mystical-type experience in combination with meditation and other spiritual practices produces enduring positive changes in psychological functioning and in trait measures of prosocial attitudes and behaviors	Estudio doble ciego sin grupo de control.	1	75 personas con depresión mayor.	Cuantitativo	Descenso de los valores de las escalas de depresión más notables en personas en grupos con 20 y 30 mg/ 70 kg de psilocibina.
13	Mason et al./ Journal of Psychoactive Drugs/	Sub-Acute Effects of Psilocybin on Empathy, Creative Thinking and	Estudio experimental.	3	55 personas conocidas sanas	Cuantitativo	El estudio reportó disminución de estrés y síntomas de depresión en

	2019	Subjective Well-Being					ambas tomas y una sensación de bienestar.
14	Śmigielski et al./ University of Zurich/ 2019	BEYOND THE SELF AND BACK: NEURAL MECHANISMS AND BEHAVIORAL IMPRINTS OF A PSILOCYBIN-INDUCED ALTERATION OF SELF-EXPERIENCE	Estudio experimental.	3	38 personas conocidas sanas	Cualitativo.	Los autores observaron un desacoplamiento entre la corteza prefrontal y la corteza posterior del cíngulo, asociado a disolución del ego, cambios positivos en comportamiento psicosocial y neuro modulación de la red autorreferencial.

15	Stroud et al./ Frontiers in Psychiatry/ 2020	Depression, Mindfulness, and Psilocybin: Possible Complementary Effects of Mindfulness Meditation and Psilocybin in the Treatment of Depression. A review	Revisión	5	17 personas con depresión resistente al tratamiento habitual y grupo control con 23 personas.	Cualitativo.	Observaron un incremento en la tasa de reconocimiento de emociones posterior al consumo en comparación con los datos de base, solamente en el grupo con consumo de psilocibina.
16	Psilocibina Griffiths et al./ Dialnet/ 2023	Revisión sistemática de la terapia con psilocibina en ansiedad y depresión de pacientes oncológicos	Revisión sistemática.	1	56 personas con diagnóstico de trastornos depresivos.	Cualitativo	Psilocibina en dosis altas, bajo condiciones clínicas controladas demuestra una mayor eficacia en el tratamiento de

							síntomas depresivos en pacientes con diagnóstico oncológico. Los efectos se mantienen durante al menos seis meses.
17	Raison et al./ JAMA Network/ 2023	Single-Dose Psilocybin Treatment for Major Depressive Disorder	Doble ciego, aleatorio con control.	1	104 con diagnóstico de depresión mayor.	Cuantitativo	Descenso de 12.3 en la escala MADRS y descenso de 2.31 en la escala de Sheehan.
18	Nan-Xi Li et al./ Journal of Affective Disorders/ 2022	Dose effect of psilocybin on primary and secondary depression: a preliminary	Metaanálisis y revisión sistemática.	1	7 artículos con 136 personas	Cualitativo.	Reducción rápida de sintomatología depresiva con mínimos efectos secundarios a

		systematic review and meta-analysis					dosis de 30 a 35 mg/70 kg.
19	Gukasyan et al./ Journal of Psychopharmacology/ 2022	Efficacy and safety of psilocybin-assisted treatment for major depressive disorder: Prospective 12-month follow-up	Estudio aleatorio, controlado por lista de espera.	1	27 personas con historia prolongada de depresión con síntomas durante al menos 2 años antes de participar	Cuantitativo	Disminución significativa en las puntuaciones: desde un promedio de 22.8 antes del tratamiento hasta 8.7 una semana después, 8.9 a las cuatro semanas, 9.3 a los tres meses, 7 a los seis meses y 7.7 a los 12 meses posteriores al tratamiento.
20	Więckiewicz et al./	Cannabidiol (CBD) in the Self-Treatment of	Estudio observacional.	4	90 personas	Cuantitativo	53% de los participantes reportaron

	Frontiers in Psychiatry/ 2022	Depression - Exploratory Study and a New Phenomenon of Concern for Psychiatrists					sentirse mejor posterior al uso de CBD y 88% lo preferían en comparación con tratamiento médico habitual. Se observó que entre mayor la sensación de bienestar posterior al uso de CBD menor el puntaje de HADS.
21	Xiaue Li et al./ National Library of Medicine/ 2020	The Effectiveness of Cannabis Flower for Immediate Relief from Symptoms of Depression	Estudio observacional.	4	1,819 personas con depresión por medio de una aplicación dominado "ReleafApp"	Cuantitativo	Los autores indican que 95.8% refieren alivio de síntomas posterior al

							consumo y un descenso de 3.76 puntos promedio en la escala VAS. Las variaciones en puntaje se atribuyen a las concentraciones de THC (sativa e indica) y CBD.
22	Martin et al./ Frontiers in Psychiatry/ 2021	Antidepressant and Anxiolytic Effects of Medicinal Cannabis Use in an Observational Trial	Estudio observacional.	4	368 personas en grupo experimental 170 personas en grupo control	Cuantitativo	Se indica un autorreporte de menos incidencia de depresión o sintomatología de depresión en los participantes que utilizaron cannabis o iniciaron uso de,

							durante el estudio.
23	Specka et al./ Thieme Pharmacopsychiatry/ 2024	Effectiveness of Medical Cannabis for the Treatment of Depression: A Naturalistic Outpatient Study	Estudio observacional.	4	59 personas con diagnóstico de depresión mayor	Cuantitativo	En la semana 18 se documentó una respuesta de 50.8%. Se observó un descenso de 6.9 puntos promedio inicial a 3.8 puntos en la toma a 18 semanas.
24	Costa-Oliveira et al./MDPI/ 2024	Exploring the Significance of Pharmaceutical Care in Mental Health: A Spotlight on Cannabis	Metaanálisis.	1	101 estudios	Cualitativo.	El artículo indica que de todos los artículos revisados, ningún artículo se enfocó en los cuidados farmacéuticos con cannabis para tratar ansiedad o

							depresión, de forma integral. El estudio menciona que existe un vacío en la literatura sobre quienes deben recibir tratamiento con cannabis, cuánto se debe recetar, cuanto se debe ingerir por dosis, duración del tratamiento, cuidados sobre el uso, entre otros.
25	Więckiewicz et al./MDPI/ 2020	Lysergic Acid Diethylamide, Psilocybin, and Dimethyltryptamin	Análisis sistemático.	1	4 artículos, 69 personas con trastorno depresivo	Cualitativo.	Solo 1 de los 4 artículos pasaron la escala. Los autores indican

		<p>e in Depression Treatment: A Systematic Review</p>			<p>mayor o depresión recurrente.</p>	<p>que los otros 3 estudios, no fueron estudios RCT y no son útiles para generar conclusiones sobre la eficacia de DMT como tratamiento. Posteriormente el estudio indica que la ayahuasca contiene IMAO y junto con componentes como harmina o harmalina, pueden afectar o alterar resultados.</p>
--	--	---	--	--	--	---

26	Osorio et al./ Scielo/ 2015	Antidepressant effects of a single dose of ayahuasca in patients with recurrent depression: a preliminary report	Estudio experimental y ensayo abierto.	3	6 personas con episodio depresivo actual.	Cuantitativo	El estudio concluye con reducciones hasta 82% en sintomatología de depresión.
27	Sanches et al./ MDPI/ 2021	Lysergic Acid Diethylamide, Psilocybin and Dimethyltryptamine in Depression Treatment: A Systematic Review	Estudio experimental y ensayo abierto.	3	17 personas con diagnóstico de depresión recurrente.	Cuantitativo	Se observó reducción en todas las escalas de depresión, indicando propiedades antidepressivas de acción rápida y larga duración.
28	Palhano-Fontes et al./ Cambridge University Press/	Rapid antidepressant effects of the psychedelic ayahuasca in	Doble ciego, aleatorio con grupo control por placebo.	1	29 personas con depresión resistente al tratamiento.	Cuantitativo	En cada toma, se observó evidencia de efectos antidepressivos en

	2018	treatment-resistant depression: a randomized placebo-controlled trial					comparación con el grupo de control. En día 7, 36% obtuvieron valores indicativos de remisión.
29	Zeifman et al./ Springer Link/ 2020	Rapid and sustained decreases in suicidality following a single dose of ayahuasca among individuals with recurrent major depressive disorder: results from an open-label trial	Análisis secundario.	5	17 personas con diagnóstico de depresión mayor.	Cuantitativo	Reducción en la incidencia de ideas suicidas. El estudio posteriormente menciona la necesidad de estudios con mayor cantidad de participantes.
30	Uthaug et al./ SciHub/ 2021	A Placebo-Controlled Study of the Effects of	Ensayo clínico aleatorizado,	1	6 sesiones de entre 15 a 25 personas.	Cuantitativo	Se observó una reducción más significativa en el

		Ayahuasca, Set and Setting on Mental Health of Participants in Ayahuasca Group Retreats	ciego simple con control.				grupo de control que en el grupo experimental. Sin embargo, ambos grupos presentaron una reducción en puntajes de DASS-21.
31	Davis et al./ The American Journal of Drug and Alcohol Abuse/ 2019	5-Methoxy-N,N-Dimethyltryptamine (5-MeO-DMT) Used in a Naturalistic Group Setting Is Associated with Unintended Improvements in Depression and Anxiety	Estudio experimental y ensayo abierto.	3	160 personas, 149 con diagnóstico o autorreportaje de depresión.	Cuantitativo	80% de los participantes reportaron una reducción en la sintomatología de su depresión. 25 personas no observaron cambios y 4 personas refirieron

							empeoramiento de su depresión.
32	Holtze et al./ Biological Psychiatry/ 2023	Lysergic Acid Diethylamide- Assisted Therapy in Patients with Anxiety with and Without a Life- Threatening Illness: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase II Study	Ensayo multicéntrico con diseño cruzado, de orden aleatorio, doble ciego, controlado con placebo.	1	44 personas con diagnóstico de algún trastorno de ánimo.	Cuantitativo	Los resultados indicaron una reducción en el valor de HAMD de 7 puntos y en BDI de 6.1 puntos. El estudio concluye que el uso de LSD genera efectos significativos hasta la semana 16.
33	Muttoni et al./ pubmed/ 2019	Classical Psychedelics for the Treatment of Depression and Anxiety: A Systematic Review	revisión sistemática.	1	7 artículos en total con 1 enfocado en LSD	Cualitativo.	Ayahuasca, psilocibina y LSD generan efectos ansiolíticos y antidepresivos de

							forma consistente. Necesidad de estudios con mayor cantidad de participantes y más medidas de seguridad.
34	Kopra et al./ Sage Journals/ 2020	Investigation of self-treatment with lysergic acid diethylamide and psilocybin mushrooms: Findings from the Global Drug Survey 2020	Estudio observacional.	4	3,364 personas con uso de LSD, 1,338 personas con diagnóstico de depresión.	Cuantitativo	El resultado generado, indicó que ambos psilocibina y LSD fueron utilizados para tratamiento de depresión, ambos siendo efectivos, sin embargo, más participantes preferían el uso de psilocibina en

							comparación con LSD por menos efectos adversos.
35	Psiuk et al./ Ebsco/ 2020	The Potential Role of Serotonergic Hallucinogens in Depression Treatment	Ensayo doble ciego sin control.	2	20 personas	Cuantitativo	Los autores indican que no se observaron alteraciones significativas a estas dosis.
36	Fuentes et al./ Frontiers in Psychiatry/ 2020	Therapeutic Use of LSD in Psychiatry: A Systematic Review of Randomized-Controlled Clinical Trials	Revisión Sistemática.	1	11 artículos	Cualitativo.	El autor concluye que LSD muestra utilidad potencial como herramienta en psiquiatría. La evidencia mostrada hasta el momento es más indicativa para tratamiento contra el

							alcoholismo. Se necesitan más estudios con estándares modernos para generar un consenso sobre la eficacia del uso de LSD.
37	Wit et al./ Pubmed/ 2022	Repeated low doses of LSD in healthy adults: A placebo-controlled, dose-response study	Ensayo aleatorio con control por placebo. Estudio micro dosificación en tres grupos aleatorios, con aplicación de 13 o 26 ug o placebo cada 3 o 4 días.	1	56 personas	Cuantitativo	Se concluyó que la utilización de micro dosificación no provocó ningún cambio significativo en humor o de funcionamiento

							cognitivo a largo plazo.
--	--	--	--	--	--	--	--------------------------

Fuente: Elaboración propia con referencias <sup>82-112</sup>

## Anexo 2. BDI Ítems

BDI Items (N=212*)	Minimum	Maximum	Mean	Std. Deviation
1. Sadness	0	2	0.74	0.52
2. Pessimism	0	3	0.31	0.56
3. Past Failure	0	3	0.27	0.54
4. Loss of pleasure	0	3	0.56	0.62
5. Guilty feelings	0	5	0.58	0.69
6. Punishment feelings	0	3	0.59	0.84
7. Self-dislike	0	2	0.38	0.52
8. Self-criticalness	0	3	0.54	0.72
9. Suicidal thoughts	0	2	0.19	0.43
10. Crying	0	3	0.61	0.96
11. Agitation	0	3	0.82	0.72
12. Loss of interest	0	3	0.67	0.70
13. Indecisiveness	0	3	0.59	0.82
14. Worthlessness	0	3	0.31	0.63
15. Loss of energy	0	3	0.55	0.68
16. Changes in sleeping pattern	0	3	0.43	0.76
17. Fatigability	0	3	0.76	0.63
18. Changes in appetite	0	3	0.45	0.63
19. Loss of weight	0	2	0.10	0.33
20. Worry	0	3	0.67	0.58
21. Loss of interest in sex (*N=208)	0	3	0.19	0.55

### Anexo 3. Hamilton Score

	Hamilton score	Range of score	Before treatment (0 days)	After treatment (32 days)
1	Depressed mood	0 to 4	2	0
2	Feelings of guilt	0 to 4	0	1
3	Suicide	0 to 4	0	0
4	Initial insomnia	0 to 2	1	0
5	Insomnia during the night	0 to 2	2	0
6	Delayed insomnia	0 to 2	2	1
7	Work and interests	0 to 4	1	0
8	Retardation	0 to 4	0	0
9	Agitation	0 to 2	1	0
10	Psychiatric anxiety	0 to 4	1	2
11	Somatic anxiety	0 to 4	0	0
12	Gastrointestinal somatic symptoms	0 to 2	1	0
13	General somatic symptoms	0 to 2	1	1
14	Genital symptoms	0 to 2	1	1
15	Hypochondriasis	0 to 4	0	
16	Weight loss	0 to 2	1	1
17	Insight	0 to 2	1	0
	Total		15 (mild depression)	2 (no depression)

## Anexo 4

	<b>N</b>	<b>Mean</b>	<b>SD</b>	<b>SE</b>	<b>Median</b>	<b>IQR</b>	<b>Range</b>
<b>Age (yrs):</b>							
All	4617	50.9	11.5	0.17	51.0	16	20 to 87
Male	1355	52.8	11.4	0.31	53.0	17	23 to 87
Female	3253	50.5	11.4	0.20	50.0	16	20 to 84
<b>Time from first symptoms (yrs):</b>							
All	3765	16.7	11.3	0.18	15.0	16	0 to 63
Male	1065	16.9	11.4	0.35	15.0	16	0 to 62
Female	2627	16.6	11.3	0.22	15.0	16	0 to 63
<b>Time since diagnosis (yrs):</b>							
All	2265	12.2	9.4	0.20	10.0	13	0 to 47
Male	655	12.8	9.5	0.37	11.0	14	0 to 47
Female	1566	12.0	9.4	0.24	10.0	13	0 to 46
<b>HADS score:</b>							
All	4178	15.7	7.5	0.12	15.0	11	0 to 40
Male	1187	15.6	7.6	0.22	15.0	11	0 to 40
Female	2903	15.7	7.5	0.14	15.0	11	0 to 40
<b>Anxiety score:</b>							
All	4381	8.2	4.3	0.07	8.0	6	0 to 21
Male	1247	7.6	4.3	0.12	7.0	7	0 to 21
Female	3040	8.4	4.2	0.08	8.0	6	0 to 21
<b>Depression score:</b>							
All	4379	7.6	4.2	0.06	7.0	7	0 to 21
Male	1258	8.0	4.3	0.12	8.0	6	0 to 20
Female	3032	7.3	4.2	0.08	7.0	6	0 to 21

Descriptions of the variables are shown. Slight differences in totals by gender compared to all are due the small percentages (<2%) of participants for whom either age or gender was missing.

doi:10.1371/journal.pone.0041910.t001