

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS AMÉRICAS**

**FACULTAD DE FARMACIA**

**TRABAJO FINAL DE GRADUACIÓN PARA OPTAR POR EL GRADO DE  
LICENCIATURA EN FARMACIA**

**“Análisis del uso potencial de drogas psicodélicas en el abordaje de trastornos de salud  
mental en personas adultas: Revisión bibliográfica internacional del periodo 2015–  
2024”**

**Andrea Tamayo Montes**

**Tutor(a):**

**Sandra Liliana Hernández Salón**

**Sede Central**

**Abril, 2026**

## I. Resumen

La salud mental contemporánea enfrenta una alarmante prevalencia global de trastornos como la depresión y la ansiedad. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha catalogado a la depresión mayor como la principal causa de discapacidad a nivel mundial y como un factor determinante en la mortalidad por autolesiones. Las proyecciones epidemiológicas indican que millones de personas, particularmente en el rango de edad adulta productiva, se ven afectadas por estas condiciones, lo que demanda una revisión urgente de la efectividad de los protocolos terapéuticos que se utilizan de forma estándar.

A pesar de décadas de investigación, los abordajes terapéuticos convencionales, que se basan predominantemente en la farmacoterapia con antidepresivos de primera línea tales como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o los antidepresivos tricíclicos, demuestran limitaciones de forma significativa. Adicionalmente, estos fármacos presentan un inicio de acción lento (de varias semanas) aunado a esto, los efectos adversos tienden a influir en cierta medida la adherencia al tratamiento.

Dentro del contexto de respuesta terapéutica deficiente, la investigación psiquiátrica ha presenciado un "renacimiento psicodélico", con el auge de las investigaciones que estudian el potencial de una clase única de compuestos farmacológicos: las drogas psicodélicas. Dichas sustancias, en las que se incluye la psilocibina, MDMA, el LSD, la dimetiltriptamina (DMT) o Ayahuasca, la mescalina y la ketamina, tienen la capacidad de inducir estados de conciencia alterados, de experiencias subjetivas profundas y fenómenos de tipo místico que, en un contexto controlado, se han obtenido resultados terapéuticos prometedores.

A diferencia de los psicofármacos convencionales, los psicodélicos han demostrado de forma consistente una baja toxicidad fisiológica y un riesgo mínimo de generar dependencia o adicción, lo que les confiere un perfil de seguridad favorable en entornos clínicos supervisados.

Por lo tanto, la pregunta de investigación que sustenta este estudio es: ¿Cuál es el efecto terapéutico reportado del uso potencial de drogas psicodélicas en personas adultas con trastornos de salud mental, según la evidencia científica publicada entre 2015 y 2024?

En respuesta a esta problemática, el objetivo general de la presente investigación corresponde al análisis, a través de una revisión bibliográfica internacional del periodo

comprendido entre 2015-2024, acerca del uso potencial y la eficacia terapéutica de las drogas psicodélicas en el abordaje de trastornos de salud mental en el grupo poblacional definido.

Los objetivos específicos indagan: 1) identificar las drogas psicodélicas que actualmente son estudiadas como alternativas terapéuticas; 2) describir los efectos terapéuticos documentados en la literatura, del uso de psicodélicos en personas adultas que son diagnosticadas con trastornos mentales y 3) realizar una comparación entre los diferentes tipos de psicodélicos de acuerdo con la especificidad y aplicabilidad en función del trastorno de salud mental a tratar.

La justificación de esta investigación radica en el mecanismo de acción neurobiológico y psicológico distintivo de los psicodélicos. A nivel molecular, algunos de los compuestos psicodélicos actúan en principio como agonistas de los receptores 5-HT<sub>2A</sub> de serotonina, un proceso que desencadena una cascada de liberación de neurotransmisores clave como: serotonina, dopamina, norepinefrina y glutamato, al mismo tiempo que promueve la neuroplasticidad. Lo que resulta fundamental para "liberar" pensamientos rígidos asociados a la depresión y ansiedad, permitiendo una reestructuración a nivel cognitivo.

A nivel clínico, los psicodélicos se administran mediante un modelo de Terapia Psicodélica Asistida, que comprende fases de preparación psicológica, una sesión de dosificación supervisada con rigurosidad y un proceso de integración posterior. Este enfoque holístico, que incorpora elementos de la psicología transpersonal, ha demostrado ser seguro en ambientes controlados, facilitando una introspección profunda que maximiza el potencial terapéutico de la experiencia farmacológica.

La metodología empleada para este análisis es una revisión bibliográfica. El estudio se limita estrictamente a la literatura científica internacional publicada en el intervalo comprendido entre 2015-2024 para la inclusión de datos que reflejan los protocolos de investigación modernos. El enfoque está basado en seis compuestos específicos (LSD, MDMA, psilocibina, dimetiltriptamina/ayahuasca, mescalina y ketamina).

Es imperativo señalar que, para evitar sesgos por yuxtaposición de resultados y para la centralización del análisis de resultados basados en la evidencia clínica, la revisión se limita a excluir meta-análisis y revisiones sistemáticas, concentrándose en ensayos clínicos, cohortes y estudios de casos rigurosos, específicamente para el análisis de resultados.

Es, por tanto, que mediante el estudio exhaustivo de los resultados confirman que las drogas psicodélicas son capaces de producir aportes positivos y significativos, particularmente en casos en casos que no suelen responder a los tratamientos convencionales generando respuestas de forma rápida y duradera en condiciones como estrés postraumático y depresión.

En definitiva, este trabajo busca consolidar la evidencia que respalda la Terapia asistida con psicodélicos como un tratamiento prometedor, seguro y eficaz para los distintos trastornos de salud mental que afecta a la población adulta, proporcionando un marco analítico riguroso para la toma de decisiones clínicas y regulatorias en torno a la farmacología de dichas sustancias en el futuro.

## **II. Agradecimientos**

Agradezco a Dios primeramente, a mis padres Lorena Montes y José Joya, por darme la oportunidad de recibir una educación, a mis hermanas Vanessa, Ayleen, Naomi y hermanos por elección, a todas mis mascotas (perritos y gatitos hermosos, incluidos los que no están en este plano), a mis familiares, compañeros de universidad, profesores, particularmente a la profesora Sandra Hernández quien es la tutora de tesis por acompañarme a lo largo de todo este proceso y a todas las personas que de una u otra forma que me han brindado ayuda y apoyo en el transcurso académico.

### **III. Dedicatoria**

Dedico esta tesis primeramente a Dios, a mis papás, hermanas, mascotas y familiares que son los que me brindan su apoyo y acompañamiento día con día y me han permitido continuar con el proceso universitario desde el inicio hasta esta fase final decisiva.

## IV. Tabla de contenidos

I. Resumen .....	2
II. Agradecimientos.....	5
III. Dedicatoria.....	6
IV. Tabla de contenidos .....	7
V. Lista de Tablas .....	9
VI. Lista de Figuras.....	10
VII. Lista de gráficos .....	11
VIII. Lista de abreviaturas .....	12
CAPÍTULO I- INTRODUCCIÓN.....	14
1.1 Introducción .....	15
1.2 Planteamiento del problema .....	18
1.3 Objetivos .....	20
1.3.1 Objetivo general .....	20
1.3.2 Objetivos específicos .....	20
1.4 Justificación.....	21
1.5 Alcances y Limitaciones .....	25
1.5.1 Alcances.....	25
1.5.2 Limitaciones .....	26
1.6 Antecedentes .....	26
1.6.1 Antecedentes históricos .....	26
1.6.2 Antecedentes internacionales .....	29
1.6.3 Antecedentes nacionales.....	35
CAPÍTULO II- MARCO TEÓRICO.....	37
2.1 Historia de las drogas psicodélicas .....	38
2.2 Historia del uso de las drogas psicodélicas en Costa Rica .....	40
2.3 Historia de las drogas psicodélicas empleadas para trastornos de salud mental .....	41
2.4 Drogas Psicodélicas.....	43
2.4.1 Clasificación de las drogas psicodélicas.....	43

2.4.2 Otras drogas psicodélicas con propiedades terapéuticas .....	60
2.5 Trastornos de Salud Mental.....	65
2.5.1 Tipos de Trastornos de Salud Mental .....	65
CAPÍTULO III- MARCO METODOLÓGICO.....	71
3.1 Enfoque metodológico.....	72
3.2. Tipo de investigación.....	72
3.3. Fuentes de información .....	72
3.4 Criterios de búsqueda .....	73
3.6 Proceso de selección de la información.....	75
CAPÍTULO IV- ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	77
4.1 Drogas psicodélicas utilizadas como alternativa terapéutica en el tratamiento de trastornos de salud mental .....	78
4.2. Descripción de los efectos terapéuticos del uso de drogas psicodélicas en personas con Trastornos de Salud Mental. ....	92
4.3.Comparación de los diferentes tipos de drogas psicodélicas empleadas según el tipo de trastorno tratado .....	99
4.4 Otras drogas psicodélicas con potencial terapéutico .....	121
4.5 Legalización y despenalización de drogas psicodélicas en el mundo .....	122
4.6 Psicodélicos en Costa Rica .....	124
CAPÍTULO V- CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES .....	126
5. Conclusiones .....	127
6. Recomendaciones.....	128
CAPÍTULO VI- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	129

## V. Lista de Tablas

Tabla 1. Criterios de búsqueda.....	73
Tabla 2. Criterios de inclusión y exclusión.....	74
Tabla 3. Clasificación según niveles de evidencia.....	76
Tabla 4. Drogas Psicodélicas empleadas como Alternativa Terapéutica en Trastornos de Salud Mental .....	78
Tabla 5. Comparación de los tipos de drogas psicodélicas de acuerdo con el trastorno de salud mental.....	99
Tabla 6. Resumen de la etapa clínica de los estudios analizados .....	116

## VI. Lista de Figuras

<b>Figura 1.</b> Motivo esquemático del hongo Psilocibe.....	38
<b>Figura 2.</b> Elementos fungiformes representados en cerámica y lítica. Pueden aludir al consumo de especies de hongos con propiedades psicoactivas en Costa Rica .....	41
<b>Figura 3.</b> Clasificación de las drogas psicodélicas .....	44
<b>Figura 4.</b> Cornezuelo del centeno .....	46
<b>Figura 5.</b> Estructura química del LSD .....	47
<b>Figura 6.</b> Estructura química del MDMA.....	48
<b>Figura 7.</b> Setas de hongos del género Psilocibe.....	49
<b>Figura 8.</b> Estructura química de la psilocibina (izquierda) y la psilocina (derecha) .....	51
<b>Figura 9.</b> Banisteriopsis caapii (Ayahuasca).....	52
<b>Figura 10.</b> Psychotria viridis (Ayahuasca).....	53
<b>Figura 11.</b> Estructura química de la N,N dimetilriptamina .....	55
<b>Figura 12.</b> Lophophora williamsii (Peyote).....	56
<b>Figura 13.</b> Estructura química de la mescalina .....	57
<b>Figura 14.</b> Estructura química de la ketamina .....	59
<b>Figura 15.</b> Especie Ipomoea Purpurea .....	61
<b>Figura 16.</b> Estructura química de Amida de ácido lisérgico (LSA).....	62
<b>Figura 17.</b> Tabernanthe iboga (Ibogaína) .....	63
<b>Figura 18.</b> Estructura química de la Ibogaína.....	64
<b>Figura 19.</b> Datos recopilados para elaboración de gráficos y Dashboard.....	117

## **VII. Lista de gráficos**

<b>Gráfico 1.</b> Análisis del promedio de eficacia por sustancia psicodélica .....	117
<b>Gráfico 2.</b> Promedio de Eficacia por Trastorno .....	118
<b>Gráfico 3.</b> Promedio de eficacia por Fase Clínica. ....	119
<b>Gráfico 4.</b> Evaluación de la Eficacia Clínica según sustancia, trastorno y Fase Clínica (Dashboard).....	120

## **VIII. Lista de abreviaturas**

5-HT: 5-hidroxitriptamina

5-HT<sub>2A</sub>: Receptor de serotonina tipo 2A

5-MeO-DMT: 5-metoxi-N,N-dimetiltriptamina

AA: Ácido araquidónico

APA: Asociación Americana de Psiquiatría

APCR: Asociación Psicodélica de Costa Rica

CAPS-5: Escala de TEPT administrada por el médico, ajustada a los criterios del DSM-5

CAPS-IV: Escala de TEPT administrada por el médico, versión basada en el DSM-IV

CCSS: Caja Costarricense de Seguro Social

CIE-10: Clasificación Internacional de Enfermedades, 10ª edición

DAT: Transportador de dopamina

DMT: Dimetiltriptamina, componente activo de la ayahuasca

DRT: Depresión Resistente al Tratamiento

DSM-5: Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, 5ª edición

EA: Eventos adversos

ECA: Ensayos Clínicos Aleatorizados

FDA: Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (Food and Drug Administration)

IMAOs: Inhibidores de monoamino oxidasas

ISRS: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

IUPAC: Unión Internacional de Química Pura y Aplicada

LSA: Amida del ácido D-lisérgico o ergina

LSD: Dietilamida del ácido lisérgico

MADRS: Escala de evaluación de la depresión de Montgomery-Asberg

MAO: Monoaminoxidasa

MAPS: Asociación Multidisciplinaria para Estudios Psicodélicos (Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies)

MDMA: 3,4-metilendioximetanfetamina

NET: Transportador de noradrenalina

NMDA: Receptor N-metil-D-aspartato

OMS: Organización Mundial de la Salud

OPS: Organización Panamericana de la Salud

PAP: Psicoterapia asistida con psicodélicos

PET: Tomografía por emisión de positrones

PLA2: Fosfolipasa A2

PLC: Fosfolipasa C

SDRC: Síndrome de dolor regional complejo

SERT: Transportador de serotonina

SNC: Sistema Nervioso Central

TA: Trastornos de ansiedad

TAAR1: Receptor 1 intracelular asociado a trazas de aminos

TDM: Trastorno Depresivo Mayor

TEPT: Trastorno de Estrés Postraumático

TGA: Administración de Productos Terapéuticos de Australia

TPA: Terapia Psicodélica Asistida

UNODC: Oficina de Naciones Unidas contra la Droga y el Delito

VMAT2: Transportador vesicular de monoaminas 2

## **CAPÍTULO I- INTRODUCCIÓN**

## 1.1 Introducción

En este capítulo se presenta el apartado de la introducción a la investigación, donde se incluyen aspectos generales acerca del tema, los objetivos tanto generales como específicos, la problemática, la justificación y los antecedentes históricos, nacionales e internacionales en torno a la investigación.

La palabra "psicodélico" se deriva de las palabras griegas ("psyche" (es decir, la mente o el alma) y "de los" (mostrar, manifestar), y fue acuñada por primera vez por el psiquiatra Humphry Osmond en 1956, quien había estado realizando investigaciones sobre LSD en ese momento. Las sustancias psicodélicas como 5-metoxi- *N*, *N*-dimetiltriptamina, LSD (dietilamida del ácido lisérgico), MDMA (3,4-metilendioximetanfetamina) y psilocibina han tenido un valor significativo como enteógeno en rituales espirituales, religiosos (chamánicos) y socioculturales en las culturas de América Central y del Sur durante miles de años <sup>1</sup>.

Los psicodélicos pertenecen a una clase única de fármacos que tienen la capacidad de producir alucinaciones vividas que pueden estar acompañadas por experiencias subjetivas, psicológicas y místicas. Dichos efectos han sido descritos como contradictorios debido a que, aparte de experimentar síntomas psicóticos agudamente, también se reporta una mejoría a nivel psicológico en donde se reporta una duración de los efectos a largo plazo <sup>2</sup>.

El uso de drogas psicodélicas ha incrementado el interés por parte de la comunidad científica y general como opción terapéutica para trastornos como adicción, ansiedad, depresión, trauma, trastornos alimentarios; sin embargo, aún se sigue evaluando su potencial propiamente dicho en varios ensayos clínicos, donde actualmente la esketamina, siendo una versión más potente de la ketamina es el único tratamiento psicodélico que está aprobado por la FDA (Food and Drug Administration) <sup>3</sup>.

Se considera que gran parte de los estudios que se encuentran disponibles acerca del uso terapéutico de los psicodélicos para trastornos mentales son aún introductorios, pero al mismo tiempo se está en la búsqueda de iniciativas que permitan impulsar el ofrecimiento de estos tratamientos para este grupo poblacional y que de cierto modo, pueda ser una terapia más específica e individualizada dependiendo de cada paciente y de acuerdo con el tipo de trastorno que presenta <sup>3</sup>.

Los psicodélicos continúan siendo percibidos por una parte de la población, como drogas ilícitas que únicamente son empleadas para su uso recreativo, lo cual genera un estigma negativo de forma generalizada, a pesar de que en la década de los sesentas eran ampliamente utilizados en el ámbito de la psiquiatría y que producto de la posterior globalización surgiera una reclasificación de las drogas psicodélicas y por ende, a una prohibición de las mismas en la Convención de las Naciones Unidas sobre Drogas, esto en 1967 <sup>4</sup>.

Si bien es cierto que la percepción negativa que se tiene de éstas actualmente no es tan marcada como en tiempos pasados, sigue persistiendo, aunque con una tendencia a un cambio en la mentalidad en primera instancia, por parte de la sociedad, puesto que la evidencia científica confirma el potencial terapéutico en múltiples trastornos <sup>4</sup>.

Por lo general, las sustancias con efectos psicodélicos presentan baja toxicidad a nivel fisiológico, con baja tendencia a producir dependencia y/o adicción. Las respuestas psicológicas seguras que disminuyen la probabilidad de generar déficits neurológicos luego de la respectiva administración <sup>5</sup>.

Aparte de las propiedades mencionadas, los psicodélicos utilizados de manera adecuada, pueden llegar a producir efectos secundarios menores y la respuesta terapéutica ocurre en un tiempo considerablemente menor en comparación con los fármacos antidepresivos que suelen prescribirse normalmente. Si bien, la literatura destaca que el uso de los psicodélicos genera efectos bastantes positivos y duraderos incluso después de una sola dosis o sesión, no están exentos aún de poseer un alto potencial de abuso de éstos, en donde la toxicidad y el potencial de adicción presentan variaciones entre las distintas drogas con efecto psicodélico <sup>5</sup>.

Se considera necesario optar hacia terapias alternativas para el control y manejo de los trastornos del estado de ánimo dado que, los medicamentos que se recetan comúnmente para estos casos, son los antidepresivos como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o antidepresivos tricíclicos los cuales pueden generar efectos adversos como alteraciones en el ritmo cardíaco, mareos, riesgo fetal, problemas a nivel sexual, riesgo de hemorragias y mayor riesgo de suicidio entre otros <sup>5</sup>.

La aprobación en el año 2019 por parte de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos, del análogo de la ketamina, indicado para pacientes con depresión resistente al tratamiento convencional, así como también la aprobación del uso de la psilocibina como “terapia innovadora” para el trastorno depresivo mayor por Compass

Pathways Ltd. y el Usona Institute ambos en 2018, sirvan como precursores en cuanto a la investigación constante a corto, mediano y largo plazo para poder confirmar o bien, replicar los hallazgos disponibles <sup>6</sup>.

El panorama resulta alentador para la industria farmacéutica, dado que se están llevando a cabo varios estudios considerablemente importantes con psilocibina, algunos estudios se encuentran en fase III para tratamiento de la depresión. El MDMA también cuenta con estudios de fase III en ejecución, para el tratamiento del Trastorno de Estrés Postraumático (TEPT) principalmente. Por definición, el trastorno de estrés postraumático tiene cabida solamente si se ha producido un trauma psicológico; aunque, la investigación demuestra que la exposición a un factor estresante traumático es una condición necesaria pero no suficiente para el desarrollo de trastorno de estrés postraumático <sup>7</sup>.

Las características de las personas son las que explican que exista una mayor probabilidad a desarrollar el trastorno, estas características pueden ser de dos tipos: variables psicológicas y variables de índole biológico, existe evidencia que por el hecho de que muchas personas sufren de estrés traumático, no desarrollan trastorno de estrés postraumático necesariamente, queda claro que cada factor de estrés traumático es único y por lo tanto que la experiencia así como los resultados de los acontecimientos, como la violencia, el abuso o desastre, pueden llegar a ser potencialmente diferentes dependiendo de la naturaleza exacta y las circunstancias de su ocurrencia <sup>7</sup>.

Los estudios son llevados a cabo de forma simultánea en varios países y se prevé un cambio en cuanto a reformas regulatorias para impulsar la despenalización en cuanto a su consumo, con un posible aumento tanto al acceso de forma más directa como al uso de los psicodélicos <sup>7</sup>.

Por lo que la presente investigación tiene como objetivo general, realizar el análisis, mediante una revisión bibliográfica internacional, acerca del uso potencial y la eficacia terapéutica de las drogas psicodélicas en el abordaje de trastornos de salud mental en el periodo 2015 y 2024.

## 1.2 Planteamiento del problema

El consumo de sustancias con efectos psicodélicos y sus aplicaciones a nivel clínico, principalmente con respecto al abordaje de los trastornos de salud mental, ha ido en incremento tal como lo destacan múltiples investigaciones actuales, en primer instancia, por la creciente resistencia de respuesta terapéutica a los tratamientos convencionales, además, de una estigmatización errónea que condujo a una serie de regulaciones que entorpecieron las investigaciones clínicas realizadas en su momento <sup>8</sup>.

De acuerdo con la Organización Panamericana de la Salud, para 2015 se estimaba que el total de pacientes que padecían de depresión a nivel mundial rondaba los 300 millones de personas; así mismo, se evalúa que una cantidad parecida de personas sufre algún tipo de trastorno de ansiedad; aunado a esto, gran parte de la población presentan simultáneamente ambas condiciones (comorbilidad). La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha determinado la depresión como el principal factor causante de discapacidad a nivel mundial, las consecuencias que ocasiona en la salud en general se consideran importantes, además de que constituye el principal factor de defunciones por autolesiones <sup>8</sup>.

Los primeros investigadores que experimentaron con las sustancias las llamaban psicotomiméticos ya que creían que tenían la capacidad de simular una psicosis, y con la idea de comprender mejor esta condición se comenzó a distribuir entre los psiquiatras. Otros profesionales los llamaron psicodislépticos, que son sustancias que alteran la percepción sensorial, y más tarde fueron catalogados como enteógenos: sustancias que favorecen las experiencias místicas o que incrementan la conexión de la consciencia con lo sagrado <sup>9</sup>.

La investigación moderna y el potencial desarrollo clínico de los psicodélicos serotoninérgicos para el tratamiento de los trastornos mentales y del comportamiento se iniciaron con el descubrimiento del LSD (Dietilamida del ácido lisérgico). Tras varios años de investigación activa, el primer estudio clínico europeo se publicó en 1947, y en 1949, el LSD comenzó a distribuirse en América por el laboratorio farmacéutico Sandoz de manera gratuita entre los psiquiatras <sup>9</sup>.

Más adelante, fue anunciada en la literatura médica como una promesa para el tratamiento de una diversidad de trastornos de salud mental graves entre los que se incluían la ansiedad, la depresión, las neurosis de guerra (actualmente trastorno de estrés post traumático), el alcoholismo y otros trastornos por abuso de sustancias. Su perfil de

seguridad favorable y clínicamente documentado, su potencia y su capacidad para producir efectos psicológicos beneficiosos significativos duraderos en ocasiones, condujeron a muchos líderes prominentes en el campo de las ciencias del comportamiento, junto con la industria farmacéutica, a considerar al LSD y a entidades químicas relacionadas, como posibles avances en muchas áreas de la salud mental <sup>9</sup>.

El LSD, la psilocibina y otras sustancias psicodélicas contribuyeron al descubrimiento de la serotonina como neurotransmisor. Dilworth Woolley fue quien logró dar cuenta de la similitud de la estructura de la serotonina con el LSD, vislumbrando que podría usarse como una herramienta para descubrir el papel de dicho neurotransmisor en los trastornos mentales. Sus estudios en la década de 1950 demostraron que los efectos de la serotonina podían ser bloqueados por el LSD, resultando crucial para el desarrollo posterior de muchos de los antidepresivos actuales, dado que hasta ese momento la serotonina era un vasoconstrictor en el plasma sanguíneo, de ahí su nombre serotonina, un agente que afecta al tono vascular <sup>9</sup>.

En la década de 1960, estudios realizados con sustancias como el LSD y la mescalina tuvieron resultados prometedores en el tratamiento del alcoholismo. Sin embargo, varias de circunstancias, como la debacle con la talidomida y las leyes que generaron la prohibición de alucinógenos en los años 70's, condujeron a la interrupción de dichas investigaciones, debido al marco ilegal que las rodeaba. No fue hasta la década de 1990, donde ocurrió un renacimiento psicodélico, por el creciente interés en el DMT (componente activo de la ayahuasca), lo que ocasionó un nuevo interés del uso a nivel terapéutico de estas sustancias <sup>9</sup>.

En este sentido, y a pesar de las restricciones legales, se han reanudado las investigaciones con psicodélicos bajo marcos regulatorios controlados. Los estudios actuales se focalizan en el tratamiento de diversas condiciones o trastornos mentales como la depresión, la ansiedad, el trastorno de estrés postraumático (TEPT) y las adicciones en general. Por lo tanto, las terapias con efectos psicodélicos se consideran bastante prometedores como opción o complemento terapéutico para los pacientes que así lo requieren y que a su vez se pueda garantizar su eficacia y seguridad <sup>10</sup>.

Por lo que, en la investigación presente, se plantea la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuál es el efecto terapéutico reportado del uso potencial de drogas psicodélicas en personas adultas con trastornos de salud mental, según la evidencia científica publicada entre 2015 y 2024?

## **1.3 Objetivos**

### **1.3.1 Objetivo general**

Analizar, mediante revisión bibliográfica, el uso potencial de drogas psicodélicas en el abordaje de trastornos de salud mental en personas adultas, a partir de estudios publicados entre 2015 y 2024.

### **1.3.2 Objetivos específicos**

1. Identificar, en la literatura científica, las drogas psicodélicas utilizadas como alternativa terapéutica en el tratamiento de trastornos de salud mental.
2. Describir los efectos terapéuticos documentados del uso de drogas psicodélicas en personas adultas diagnosticadas con trastornos mentales.
3. Comparar los diferentes tipos de drogas psicodélicas empleadas según el tipo de trastorno tratado, según la evidencia publicada entre 2015 y 2024.

## 1.4 Justificación

A continuación, se presenta la sección de Justificación de la investigación donde se busca abordar la importancia de esta, en el contexto nacional e internacional.

La farmacoterapia es el tratamiento de primera línea en la mayoría de los casos y consiste en inhibidores de la recaptura de monoaminas, tricíclicos, entre otros. A pesar de que éstos cuentan con eficacia comprobada, un alto número de estos pacientes muestran resistencia al tratamiento; donde alrededor de un 30-40% de pacientes que han sido diagnosticados con trastorno depresivo mayor alcanzan una remisión con totalidad con una terapia de primera línea <sup>11</sup>.

Aproximadamente un tercio de los pacientes no alcanza el efecto deseado ni con cuatro antidepresivos diferentes. Por lo cual, se destaca que para estos casos es importante utilizar alternativas que involucren otros fármacos con mecanismos de acción diferentes a los antidepresivos convencionales; dentro de estas alternativas se encuentran los psicodélicos que generan cambios en la consciencia humana, donde se puede observar a nivel celular la estimulación de la liberación de los neurotransmisores serotonina, dopamina norepinefrina y glutamato <sup>12</sup>.

El uso de las sustancias psicodélicas a través de los años ha sido de gran importancia para los pacientes que padecen trastornos de ansiedad y depresión, el tratamiento asistido con psilocibina, por ejemplo, ha generado cambios a nivel neuronal, reflejando importantes mejoras en los pacientes que padecen dichas enfermedades <sup>13</sup>.

A principios de la década de 1960, comenzó a utilizarse cada vez más un modelo particularmente diferente, implementando una estructura, un enfoque y una conceptualización muy distintos; denominada terapia psicodélica, o psicoterapia asistida por psicodélicos, la misma, se inspiró en gran medida en la escuela de psicología transpersonal y, a menudo se profundizó recurriendo a tradiciones religiosas, cuasi religiosas o espirituales <sup>13</sup>.

Luego de un silencio que se prolongó de 3 a 4 décadas, según el país o droga, hace varios años que las sustancias psicodélicas han retomado su presencia en los laboratorios alrededor del mundo. Resultados prometedores obtenidos en los años cincuenta y sesenta y la labor de fundaciones y asociaciones como la Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies (MAPS) o el Heffer Research Institute, los resultados de los estudios con psicodélicos

realizados publicados y en los últimos años, además del apoyo de instituciones como Scientific American, han provocado el movimiento denominado como “renacimiento psicodélico”<sup>14</sup>.

Publicaciones recientes de artículos científicos que se relacionan con el uso de las sustancias psicodélicas y de la efectividad con respecto al uso de la psilocibina, la mescalina y el LSD, demuestran que el consumo consciente de estas sustancias puede llegar a mejorar los estados de salud mental en general, así como el fomento de la creatividad de las personas que las lleguen a consumir como opción terapéutica. Así mismo, también se ha expuesto de la implementación de la microdosis en lo que corresponde al proceso de sanación de condiciones tanto físicas como emocionales tal como lo es la tristeza, la agitación, envidia y la rabia, lo anterior en un pueblo mazateca<sup>15</sup>.

En las primeras investigaciones en experimentar con el LSD, se descubrió que la experimentación con esta sustancia podría inducir a estados modificados de conciencia ; lo cual puede servir como recurso psicoanalítico y psicoterapéutico en los pacientes. Adicionalmente, menciona la peligrosidad que se puede generar, producto del consumo desmedido de la sustancia, lo que exige una preparación no sólo interior sino exteriormente, de modo que, la experiencia sea enriquecedora en la vida de quienes acceden a estas sustancias, tanto en el ámbito médico, así como también en la búsqueda de una conexión con la meditación, favoreciendo procesos de transformación integral en las personas<sup>10</sup>.

El interés por el estudio de estas sustancias ha ido en incremento con el pasar de los años, dado que, las terapias con psicodélicos muestran que estas tienen beneficios psicológicos tanto a corto como a largo plazo. La terapia más utilizada incluye en primera instancia, sesiones previas con terapeutas con la finalidad de ir generando espacios seguros y de confianza, en donde se les explica a los pacientes de forma detallada los posibles efectos que puede llegar a experimentar con el uso de la psilocibina<sup>16</sup>.

Se puede evidenciar, además, no sólo el interés para optar por estas terapias, en donde se han llevado a cabo diferentes debates y cambios en cuanto a las políticas e inversiones a nivel comercial de algunos países como Australia y el Estado de Oregón en Estados Unidos. El Estado de Oregon ordenó la creación de centros de servicios para personas usuarias mayores de 21 años de edad, en donde se podrán consumir hongos de psilocibina en un entorno que esté supervisado constantemente, por un personal certificado por el Estado; y en Australia a partir

de julio de 2023 los psiquiatras debidamente certificados pueden prescribir la psilocibina para el tratamiento de los trastornos de depresión resistentes al tratamiento convencional <sup>16</sup>.

Estas sustancias tuvieron una reclasificación de la Lista 9 (sustancias prohibidas) a la Lista 8 (sustancias controladas), lo que permite su prescripción por psiquiatras con autorización especial. Por el contrario, poco después de este cambio en Australia, la FDA denegó la aprobación de MDMA para el tratamiento del TEPT. Los científicos del comité asesor de la agencia expresaron su preocupación por los insuficientes controles con placebo, el uso previo de MDMA entre los participantes, los tratamientos adicionales solicitados durante el seguimiento y los efectos de confusión de la psicoterapia <sup>17</sup>.

La aprobación de la MDMA y la psilocibina por parte de la TGA en Australia no estuvo exenta de controversia. Los detractores argumentan que la decisión de aprobación fue apresurada, con limitada participación de expertos en el campo, evidencia escasa de eficacia y datos de seguridad inadecuados. También, expresan preocupación en cuanto a protocolos poco claros para los profesionales y la falta de supervisión para garantizar un acceso equitativo en todo el territorio australiano <sup>17</sup>.

Por el contrario, un estudio encontró que el público australiano en general tenía actitudes positivas hacia la psicoterapia asistida con psicodélicos y otras investigaciones relacionadas. Pese a lo cual, persisten las preocupaciones sobre la seguridad y la eficacia entre los encuestados, junto con notables ideas erróneas y lagunas de conocimiento <sup>17</sup>.

Con respecto a la eficacia, al momento de observar los estudios, los resultados obtenidos con la psilocibina muestran que los pacientes presentan una reducción significativa de episodios de ansiedad, así como de depresión y paralelamente, una mejora del estado de ánimo. A lo largo de la historia, la investigación médica de los psicodélicos como opción terapéutica, se ha podido evidenciar una marcada eficacia en el tratamiento de la ansiedad y depresión al implementar psicodélicos y psicoterapia <sup>9</sup>.

La incidencia de casos de depresión ha ido en aumento a nivel mundial en los últimos años, y como alternativas disponibles para estos pacientes, incluyen además de la psilocibina, el uso de la ketamina (esketamina) como terapia nueva en el ámbito de la psiquiatría, en combinación con antidepresivos, estimulación cerebral, terapia electroconvulsiva, que mejora el curso de la enfermedad la cual es de causa multifactorial, que no muestran resultados

positivos con antidepresivos típicos por lo tanto, existe una clara necesidad para encontrar otras alternativas para este grupo de pacientes <sup>18</sup>.

Si bien las terapias psicodélicas implican el uso de sustancias psicoactivas, la investigación ha demostrado que generalmente son seguras cuando son administradas en ambientes controlados y con supervisión médica adecuada. Es importante destacar que las terapias psicodélicas a menudo se practican dentro de una doctrina holística, lo que promueve la interconexión entre la mente, el cuerpo y el espíritu. Esta visión integral puede despertar el interés en contextos que incluyen elementos culturales y espirituales como parte del proceso de tratamiento, por lo que se cree que las terapias psicodélicas pueden llegar a tener más aceptabilidad y, por ende, mayor eficacia para ciertos grupos poblacionales <sup>19</sup>.

El creciente interés en la terapia psicodélica en el ámbito académico, investigativo, la educación y la sociedad en general, ha impulsado una participación activa en el desarrollo de este campo. Esto ha involucrado a diversas disciplinas sanitarias, particularmente la psiquiatría, cuidados paliativos, tratamiento y manejo de adicciones, máxime que existe una diversidad de sustancias con múltiples efectos a nivel neuroquímicos, neuromoduladores y hemodinámicos en el cerebro <sup>20</sup>.

La investigación y la medicina psicodélicas se enfrentan actualmente a diversos problemas relacionados en la mayoría de los casos con las barreras en cuanto a la formación de profesionales clínicos y otras partes interesadas, la equidad cultural y la justicia social. Debido a que los psicodélicos tienen una historia única afectando de forma directa a los esfuerzos de investigación actual, a través de un marco legal heredado producto de las actitudes y sesgos relacionados hacia las sustancias entre la comunidad médica <sup>21</sup>.

Se destaca, además, las razones para tratar la salud mental en la atención primaria, la primera de ellas es que la carga de los trastornos mentales es desmesurado. Los trastornos mentales son frecuentes en todas las sociedades. Suponen una carga personal relevante para las personas afectadas y sus familias, y producen importantes dificultades económicas y sociales que afectan a la sociedad en su conjunto. Del mismo modo, los problemas de salud mental y física están interrelacionados, muchas personas padecen problemas tanto de salud física como mental. Los servicios integrados de atención primaria contribuyen a garantizar que las personas reciban un tratamiento holístico, satisfaciendo las necesidades de salud mental de las personas

con trastornos físicos, así como las necesidades de salud física de las personas con trastornos mentales <sup>21</sup>.

En Costa Rica se recomienda que tanto el personal médico que atiende directamente al paciente, como los encargados de la administración de los servicios de salud, están en la obligación de aplicar los principios de la medicina basada primordialmente en la evidencia, ya sea a nivel clínico, o bien, mediante estrategias que permitan diseñar y establecer modelos de atención que hayan evidenciado tener una apropiada relación costo - beneficio y poseer efectividad hacia la mayor cantidad de pacientes posibles <sup>22</sup>.

El Plan Nacional de Salud Mental denomina a los sistemas y servicios de salud como uno de los determinantes de la Salud Mental en Costa Rica. Al mismo tiempo, plantea la necesidad de tomar acciones en la búsqueda constante en los mejores datos científicos, que permitan, basar las acciones y políticas con base en la evidencia científica; además, propone como objetivo primordial, el poder evolucionar el modelo tradicional de atención, hacia uno centrado por y para la comunidad costarricense que permitan un abordaje integral y colaborativo que debe basarse en la transformación en cuanto a las acciones que son lideradas por el Ministerio de Salud, la reestructuración del sistema de atención primaria de la CCSS, y el recambio en la educación en las escuelas de medicina y en los postgrados <sup>22</sup>.

## **1.5 Alcances y Limitaciones**

En el capítulo que a continuación se presenta, se detallan los alcances y limitaciones de la investigación, con la finalidad de demarcar con claridad el ámbito de proceder del estudio, cuya finalidad es establecer los factores alcanzables y los que podrían llegar a generar condicionamientos en cuanto a la interpretación y análisis de los resultados.

### **1.5.1 Alcances**

1. La investigación se enfocará en el análisis del potencial de las drogas psicodélicas en el abordaje de los trastornos de salud mental en personas adultas.
2. Se realizará por medio de una búsqueda exhaustiva de revisión documental y artículos con evidencia científica que respaldan o avalan la utilización de estas sustancias para el tratamiento de los trastornos de salud mental.

3. Mediante la información recopilada, se elaborará una descripción de los efectos a nivel terapéutico acerca del uso de estas drogas, así como de la elaboración de un análisis comparativo entre las distintas drogas de acuerdo con el tipo de trastorno a tratar.

### **1.5.2 Limitaciones**

1. La investigación establece que se referirá a las drogas psicodélicas, sin embargo, se limitará al estudio de seis drogas específicamente, dentro de las cuales se incluyen: el LSD, MDMA (éxtasis), psilocibina, dimetiltriptamina (ayahuasca), mescalina, ketamina.

2. En la investigación no se contemplan revisiones sistemáticas o metaanálisis en los resultados, con el fin de evitar estudios duplicados o superpuestos de la información recopilada, pudiendo llegar a generar sesgos importantes en cuanto a los datos estadísticos obtenidos para preservar así, la integridad de la revisión.

3. El análisis se desarrollará tomando en consideración la información disponible que haya sido publicada en el periodo comprendido entre 2015 y 2024, por lo que no se evaluarán aquellas publicaciones que se encuentren por fuera de este rango temporal.

## **1.6 Antecedentes**

### **1.6.1 Antecedentes históricos**

1. Cipriani A et al (2009) desarrollaron en Reino Unido realizaron una revisión sistemática titulada: “Escitalopram versus other antidepressive agents for depression”, realizaron búsquedas en bases de datos de ensayos controlados aleatorios que compararon escitalopram con respecto a cualquier otro antidepresivo <sup>23</sup>.

Los autores evalúan la evidencia de la eficacia, aceptabilidad y tolerabilidad del escitalopram en comparación con tricíclicos, otros ISRS, heterocíclicos en el tratamiento de la fase aguda de la depresión mayor. Según la evidencia se encontró algunas diferencias significativas que destacan al escitalopram frente a otros antidepresivos para el tratamiento de la fase aguda de la depresión mayor, en términos de eficacia como el citalopram y fluoxetina <sup>23</sup>.

El antecedente analizado, resulta valioso para la investigación porque evidencia que la comparación entre los antidepresivos convencionales realizadas en el estudio permite el

entendimiento de la evolución de la ciencia por otras alternativas terapéuticas distintas a las utilizadas normalmente.

2. Graeme E. Correll, Graham E, (2006), en Oxfordshire en Inglaterra, llevaron a cabo el estudio titulado: “Dos estudios de caso de pacientes con trastorno depresivo mayor que recibieron infusiones de ketamina en dosis bajas (sub anestésicas)”, los médicos que atienden pacientes con dolor también deben procurar manejar la depresión comórbida, al tratar a pacientes que sufren del síndrome de dolor regional complejo (SDRC) con una infusión de ketamina a dosis baja (sub anestésica) <sup>24</sup>.

Se realizó un ensayo clínico de MDMA-AP (psicoterapia asistida con MDMA). El estudio incluyó dos fases, una fase aleatorizada (MDMA frente a placebo) y una fase abierta. Veintitrés personas con TEPT crónico participaron del estudio. Los análisis se centraron en los participantes a los que se les administró MDMA durante las fases aleatorizada y abierta; se administró ketamina por vía intravenosa a los pacientes, comenzando con 15-20 mg/h (0,1-0,2 mg/kg/h) y aumentando la dosis hasta alcanzar la dosis máxima tolerada <sup>24</sup>.

El antecedente al realizar un análisis de los estudios comparativos de las dosis empleadas de la ketamina para tratamientos en casos de dolor permite el entendimiento de su empleo para otras terapias como trastornos de salud mental.

3. Kolp E et al (2006). El estudio titulado: “Ketamine Enhanced Psychotherapy: Preliminary Clinical Observations on Its Effectiveness in Treating Alcoholism. The Humanistic Psychologist”, describen la utilización de la ketamina en Rusia y otros países para tratar con éxito el alcoholismo y otros problemas psicológicos o psiquiátricos <sup>25</sup>.

Los resultados de dos estudios de casos sobre cómo la psicoterapia facilitada por esta sustancia ayudó a dos individuos a lograr la abstinencia a través de los efectos de la ketamina en Estados Unidos <sup>25</sup>.

La investigación es importante como antecedente ya que aporta varios usos que se le ha dado a la ketamina a lo largo del tiempo, lo que justifica la investigación para su empleo como alternativa terapéutica consistente basado en la literatura.

4. Halpern J et al (2008), mediante la publicación: “Evidence of health and safety in American members of a religion who use a hallucinogenic sacrament”, la infusión de ayahuasca alucinógena sudamericana, utilizada como sacramento por la Iglesia del Santo Daime, en un

contexto de uso religioso. El objetivo del estudio consistió en analizar sus efectos sobre la salud de las personas <sup>26</sup>.

Se realizaron entrevistas a 32 (de 40) miembros americanos de una rama de la iglesia de Estados Unidos, que tras una exploración física y mediante pruebas revelaron que eran personas sanas. El objetivo fue describir las experiencias psicológicas asociadas al uso de la ayahuasca, la cual, desde una perspectiva psiquiátrica y médica, los resultados piloto permiten verificar algunas de las afirmaciones sobre sus beneficios <sup>26</sup>.

El trasfondo a nivel de la experimentación con la droga a nivel espiritual se considera valiosa como antecedente para el análisis de la investigación acerca de los beneficios del uso de la ayahuasca visto desde un abordaje integral.

5. McKenna D (2004), publicaron el artículo titulado: “Clinical investigations of the therapeutic potential of ayahuasca: rationale and regulatory challenges”, describe de forma general la ayahuasca, analizando algunos de los desafíos y limitaciones que deben superarse antes que pueda investigarse clínicamente en Estados Unidos de la época <sup>27</sup>.

El uso recreativo y cultural de la ayahuasca despertó el interés para conocer las propiedades farmacológicas y su posible aplicación a nivel del sistema nervioso <sup>27</sup>.

El antecedente permite comprender la utilización de la ayahuasca en distintos ámbitos como el religioso y tradicional indígena, lo que respalda la necesidad de realizar investigaciones clínicas controladas de esta sustancia.

6. Moreno F et al (2006), en el estudio que lleva por título: “Safety, tolerability, and efficacy of psilocybin in 9 patients with obsessive-compulsive disorder”, recopilaron reportes anecdóticos acerca de los efectos psicodélicos de la psilocibina para el trastorno obsesivo compulsivo y de su tolerabilidad a la sustancia <sup>28</sup>.

El estudio se realizó en nueve pacientes con el trastorno, y no se reportó efectos adversos significativos, pero sí una reducción de los síntomas obsesivos característicos del trastorno <sup>28</sup>.

Tener el conocimiento de las experiencias personales y orgánicas del paciente tras la administración de la droga permite llevar un control de los efectos positivos y negativos para orientar la investigación hacia un camino con enfoque integrador, resultando fundamental como antecedente.

7. Gaynes B (2009), en el estudio publicado por la Revista de Psiquiatría Clínica de Estados Unidos bajo el nombre: “Identifying difficult-to-treat depression: Differential diagnosis, subtypes, and comorbidities”, han propuesto varios modelos para describir la depresión resistente a tratamiento, se considera llegar a un consenso sobre los criterios de dosis, duración, cumplimiento, número de ensayos necesarios; para definir la respuesta y la resistencia al tratamiento <sup>29</sup>.

Determinan que, al evaluar a un paciente que no ha respondido al tratamiento antidepresivo, el médico debe verificar el diagnóstico primario y asegurarse que la persona ha cumplido con el régimen que le fue establecido <sup>29</sup>.

El antecedente permite la identificación del diagnóstico que se realizaba en la época en comparación con la actual, supone un aspecto a considerar para la indicación de tratamientos adecuados con las opciones terapéuticas psicodélicas actuales.

### **1.6.2 Antecedentes internacionales**

1. Yehuda R, Lehrner A (2023), publicaron en Estados Unidos un estudio titulado: “Psychedelic Therapy-A New Paradigm of Care for Mental Health”, en el mismo hablan de la importancia de las terapias con psicodélicos, más que todo destacan la realización de estudios que permitan comprender los resultados positivos, pero también los efectos adversos que pueden llegar a presentarse durante los ensayos con dichas drogas <sup>30</sup>.

En el artículo destacan que las terapias psicodélicas demuestran un abordaje de las causas de los síntomas en lugar de sólo generar supresión de estos. Además, señalan que los efectos farmacológicos agudos psicodélicos, y los posibles efectos adversos, pueden ser resueltos rápidamente y con un buen perfil de seguridad <sup>30</sup>.

La revisión resulta fundamental como antecedente porque permite conocer el potencial que tienen las drogas psicodélicas en el tratamiento de distintos trastornos de sanidad mental, así como de su versatilidad de la opción terapéutica.

2. Velásquez M (2023), desarrolló un estudio con el título: “Evidencias y perspectivas del potencial antidepresivo del “alcaloide mágico” psilocibina: una revisión narrativa”, publicado en Bogotá, Colombia, el artículo evidencia que tras años de restricción y estigmatización se han reactivado las investigaciones sobre las potencialidades terapéuticas psicodélicas de la psilocibina <sup>31</sup>.

Los hallazgos denotan que la psilocibina puede tener un efecto antidepresivo rápido y sostenido, aún en pacientes con depresión resistente al tratamiento <sup>31</sup>.

La revisión presenta evidencia clínica a favor de la utilización del alcaloide con fines terapéuticos en cuanto a la depresión. El antecedente permite analizar la relevancia que tiene la psilocibina para el tratamiento de trastornos de salud mental.

3. Kurzbaum E, et al (2025), en el artículo: “Exploring *Psilocybe cubensis* Strains: Cultivation Techniques, Psychoactive Compounds, Genetics and Research Gaps”, dicha revisión de la Multidisciplinary Digital Publishing Institute, con sede en Suiza, estudia la interacción existente entre la diversidad genética, la variabilidad de las cepas y los factores ambientales que dan forma a la biosíntesis de compuestos psicoactivos como la psilocibina <sup>32</sup>.

Este estudio utilizó una metodología de investigación genómica que potencia el avance de los estudios genéticos con el fin de mejorar la producción de psilocibina en diversas especies de *Psilocybe* lo que proporciona un recurso valioso para optimizar las aplicaciones terapéuticas <sup>32</sup>.

El estudio es de gran importancia puesto que, permite optimizar el uso terapéutico con todas las implicaciones científicas y regulatorias que se deben considerar a futuro en la investigación acerca del uso de los psicodélicos como alternativa terapéutica.

4. Strauss D, et al. (2022), mediante el estudio: “Psilocybin containing mushrooms: a rapidly developing biotechnology industry in the psychiatry, biomedical and nutraceutical fields”, resume información actual sobre el descubrimiento de los hongos alucinógenos y sus compuestos psicoactivos <sup>33</sup>.

Los datos recopilados y analizados en el estudio, en Estados Unidos, permiten establecer las propiedades psicoactivas de estos hongos desde la perspectiva de sus posibles aplicaciones para el tratamiento de las disfunciones cognitivas en los seres humanos por lo que se considera de gran importancia para el estudio en cuestión <sup>33</sup>.

Este artículo resulta fundamental como antecedente, puesto que destaca la importancia de conocer la información de la acción de estos compuestos y sus efectos. Esta información permite tener una perspectiva acerca de las funciones farmacológicas en el organismo, y de la importancia que tiene el realizar investigaciones de forma continua para el descubrimiento de nuevas aplicaciones en el ámbito de las ciencias de la salud.

5. Pérez R et al. (2021), en el estudio que lleva por título: “Ketamina, un nuevo agente terapéutico para la depresión”, publicado en México, destacan que el uso de la ketamina ha probado tener propiedades antidepresivas, actuando sobre el sistema de neurotransmisión glutamatérgica, destacando, además, que ningún otro tratamiento actúa a este nivel <sup>34</sup>.

Los autores concluyen que la ketamina es una nueva herramienta terapéutica para el tratamiento de la depresión, aportando una gran oportunidad en cuanto a la innovación de nuevos mecanismos de acción antidepresivos <sup>34</sup>.

El antecedente resulta de gran importancia, porque analiza los efectos de la droga desde distintas aristas, que lo destacan como agente terapéutico recientemente aprobado, de interés para la revisión.

6. Alberich S et al (2017), mediante la publicación de la Revista de Psiquiatría y Salud Mental, de España bajo el título: “Eficacia y seguridad de la ketamina en depresión bipolar: una revisión sistemática”, tuvo como objetivo primordial realizar una revisión sistemática sobre la eficacia y seguridad de la ketamina como tratamiento de la depresión bipolar, además de sus tipos de administración <sup>35</sup>.

Se analizaron un total de 10 artículos relevantes que cumplían con los criterios del estudio: un ensayo clínico, 5 estudios de cohorte y 4 series de casos. Se examinó que la forma de administración utilizada en el 60% de los casos fue la infusión intravenosa <sup>35</sup>.

El antecedente resulta primordial dado que la evidencia de eficacia y seguridad se considera como criterio fundamental para la autorización en cuanto al uso terapéutico de la ketamina como fármaco.

7. Meshkat S et al. (2024), en la revisión que lleva por título: “Impact of psilocybin on cognitive function: A systematic review”, por parte de Psychiatry and Clinical Neurosciences, de Japón, el estudio trata de la evaluación del efecto de la psilocibina en cuanto a la función cognitiva donde se obtuvo como resultados mejoras en ciertas áreas como la atención y memoria <sup>36</sup>.

La metodología utilizada fue de tipo revisión sistemática mediante una búsqueda exhaustiva en bases de datos electrónicas desde su inicio hasta enero de 2024, identificando 20 artículos con 2959 participantes, utilizando macrodosis (45 µg/kg y 30 µg/70 kg). Se pudo evaluar diversos aspectos cognitivos con resultados variados <sup>36</sup>.

El estudio resalta la importancia de continuar con las investigaciones para comprender el potencial farmacológico de dicha droga para su eventual aprobación en la aplicación clínica.

8. Timmermann C (2014), mediante la publicación del artículo: “Neurociencias y aplicaciones psicoterapéuticas en el renacimiento de la investigación con psicodélicos”, de la Revista chilena de neuro-psiquiatría, expone los principales avances en la última década en cuanto a la investigación con sustancias psicodélicas en las neurociencias y sus aplicaciones psicoterapéuticas<sup>37</sup>.

La metodología utilizada fue de tipo cuantitativa mediante una revisión. Se consideró los riesgos y beneficios de sustancias psicodélicas en el contexto psicoterapéutico y psiquiátrico consideró sus riesgos y beneficios antes de pensar en una implementación en el corto plazo<sup>37</sup>.

El estudio resulta de importancia como antecedente porque permite conocer la gran diversidad en cuanto a la aplicabilidad de los tratamientos con psicodélicos, lo que conlleva a una mayor comprensión del funcionamiento de estas drogas en el cerebro y de sus efectos psicoactivos.

9. Kemal K, de Booy E (2025), mediante la investigación: “Regulatory Challenges of Integrating Psychedelics into Mental Health Sector”, de Reino Unido, sintetizan a través de la literatura existente, sobre el potencial terapéutico de psicodélicos como el LSD, la psilocibina y el MDMA para abordar trastornos específicos de salud mental como la depresión, la ansiedad y la adicción<sup>38</sup>.

En la investigación se logró evidenciar que cuando son administradas en entornos controlados, los psicodélicos pueden inducir a percepciones psicológicas, generando cambios positivos y duraderos en el estado de ánimo, la cognición y el comportamiento<sup>38</sup>.

Tras realizar un análisis del antecedente, se logra constatar que resulta de gran utilidad, puesto que permite conocer el potencial de los psicodélicos en la salud de modo que, se puedan establecer protocolos en cuanto su eficacia y seguridad.

10. Mitchell J et al (2021), mediante la publicación: “MDMA-assisted therapy for severe PTSD: a randomized, double-blind, placebo controlled phase 3 study“, de Estados Unidos, evaluaron la eficacia y seguridad de la terapia asistida con MDMA en el tratamiento

de pacientes con TEPT grave, incluso a aquellos con comorbilidades comunes como disociación, depresión, traumas <sup>39</sup>.

Los resultados provienen de un ensayo clínico de fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico. Determinan que la terapia asistida con MDMA representa un posible tratamiento innovador, sin embargo, se necesitan ensayos clínicos adicionales que permitan validar los hallazgos en poblaciones más amplias y en diversos contextos <sup>39</sup>.

El antecedente permite el entendimiento del potencial que posee el MDMA para el abordaje de este trastorno, lo que permite tener un panorama más claro en cuanto a los efectos terapéuticos, lo cual podría arrojar datos alentadores en cuanto a su eficacia.

11. Dos Santos R et al. (2021), en el artículo titulado: “The use of classic hallucinogens/psychedelics in a therapeutic context: Healthcare policy opportunities and challenges. Risk Management and Healthcare Policy”, de Brasil, destacan que a pesar de los prometedores resultados de estos estudios y del buen perfil de seguridad de estas drogas bajo contextos controlados, tienen limitaciones metodológicas <sup>40</sup>.

Este artículo busca exponer algunos de los posibles desafíos en cuanto a las políticas sanitarias para poder lograr una integración de estas herramientas terapéuticas en los sistemas de salud. Destaca, además, la necesidad de acuerdos entre las áreas científicas, el sistema de salud, la sociedad y la política <sup>40</sup>.

El artículo analizado permite poder conocer el trasfondo del antecedente, con respecto al empleo de estas sustancias y poder tener una visión más clara y detallada del enfoque de la investigación.

12. Olejníková L et al (2024), de República Checa por medio de la publicación: “Behavioral pharmacology of mescaline - the role of serotonin 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2B</sub>, 5-HT<sub>2C</sub> and 5-HT<sub>1A</sub> receptors”, evaluaron la actividad locomotora en modelos animales mediante la prueba de campo abierto y evaluaron los déficits de la sensorial motora <sup>41</sup>.

Utilizaron ratas Wistar macho adultas, los hallazgos indican que los cambios de comportamiento ocasionados por la mescalina están originados principalmente por la activación del subtipo de receptor 5-HT<sub>2A</sub> <sup>41</sup>.

La mescalina constituye una de las drogas de interés, por lo tanto, se considera fundamental el análisis del antecedente para el entendimiento de su funcionamiento en el organismo para los trastornos de salud mental.

13. UNODC Y OMS (2023), crearon “Normas internacionales para el tratamiento de los trastornos por consumo de drogas”, donde su principal objetivo consiste en apoyar a los Estados Miembros para desarrollar tratamientos eficaces y éticos, basados en pruebas para los trastornos por consumo de drogas para su eventual aplicación <sup>42</sup>.

Las Normas están dirigidas a todas las personas que intervienen en la elaboración de políticas, la planificación, la financiación, la prestación, el seguimiento y la evaluación de los servicios e intervenciones terapéuticas relacionados con los trastornos por consumo de drogas <sup>42</sup>.

El contar con un antecedente en donde se establecen las normas que regulan la utilización de las drogas, permite el entendimiento y sirve como precedente para los responsables de la elaboración de políticas y de la gestión de los servicios de salud, replantear las políticas sobre el uso terapéutico de sustancias psicoactivas en personas con trastornos de salud mental.

14. Mackey K et al (2022), en la publicación denominada: “Medicamentos psicodélicos para la salud mental y los trastornos por consumo de sustancias”, de Estados Unidos, compilaron un Informe de Evidencia sobre el uso de sustancias psicodélicas para el tratamiento de la salud mental y los trastornos por consumo de sustancias <sup>43</sup>.

La compilación de la información de la terapia con los psicodélicos permitió el desarrollo de servicios efectivos para mejorar los resultados de los pacientes y apoyar las pautas de práctica clínica basados en el desempeño <sup>43</sup>.

Los hallazgos de este informe permiten la fundamentación en la práctica clínica acerca del uso de las drogas psicodélicas y erradicar en cierta medida, vacíos en las evidencias encontradas .

15. Carhart-Harris R, et al. (2021), el estudio publicado en Estados Unidos por parte de The New England Journal Of Medicine que lleva por título: “Trial of Psilocybin versus Escitalopram for Depression”, realizaron comparaciones entre la psilocibina y los tratamientos establecidos para la depresión (escitalopram) <sup>44</sup>.

Los datos se obtuvieron de un ensayo clínico de fase II, doble ciego, aleatorizado y controlado, con pacientes con trastorno depresivo mayor de larga duración, de moderado a grave, en la localidad de Massachussets. Los resultados secundarios en forma general se inclinan por la psilocibina, pero destacan la limitación de realizar comparaciones múltiples <sup>44</sup>.

La importancia de la existencia de estudios comparativos entre los diferentes grupos antidepressivos permite establecer similitudes y diferencias en las respuestas farmacoterapéuticas tras la administración eventual de ambos tratamientos.

### **1.6.3 Antecedentes nacionales**

1. Millán R (2014), mediante el estudio publicado: “La implementación del abordaje colaborativo en Costa Rica: hacia una integración entre la psiquiatría y la atención primaria”, discute la búsqueda de la implementación del abordaje colaborativo en Costa Rica, a partir de una revisión bibliográfica específica, de modo que le permita realizar una evaluación crítica del modelo actual costarricense de la atención psiquiátrica y primaria <sup>45</sup>.

Se destaca que la mayor parte de los recursos en psiquiatría deben emplearse en el primer nivel de atención y que debe ser de carácter colaborativo. La aplicación en Costa Rica debería instaurarse desde el Ministerio de Salud, la Caja Costarricense de Seguro Social, y carreras afines a la salud <sup>45</sup>.

El hecho de que el antecedente busque abordar los trastornos psiquiátricos de forma integral en el país y sean considerados de atención primaria, permite analizar la situación nacional desde varias aristas en relación con la sanidad mental y los tratamientos alternativos existentes como el empleo de las drogas psicodélicas.

2. Arce L, et al. (2019), realizaron una investigación denominada: “Metabolitos secundarios con actividad medicinal extraídos de hongos provenientes de Centroamérica”, el estudio trató acerca de seis hongos específicos que se utilizan para el tratamiento de padecimientos físicos, uno de esos hongos posee propiedades alucinógenas que resultan útiles en el tratamiento de enfermedades mentales tal como lo es *Psilocybe cubensis* (*P. cubensis*) <sup>46</sup>.

Mediante una revisión bibliográfica como metodología empleada, se logró determinar que, los metabolitos secundarios de mayor importancia para la industria médica son el alucinógeno psilocibina y su potencial en tratamientos de psicoterapia <sup>46</sup>.

El artículo resulta de importancia como antecedente porque permite conocer el funcionamiento y propiedades de la droga en cuestión, objeto de estudio de esta investigación.

3. Sequeira A et al. (2022), en la publicación titulada: “. Dependencia de sustancias psicoactivas en Costa Rica: aspectos epidemiológicos y neurobiológicos de una enfermedad incomprendida”, estimaron el porcentaje de la población mundial (80-90%) ha consumido sustancias psicoactivas, y que parte de esta (15%) llega a desarrollar una dependencia <sup>47</sup>.

El objetivo de este ensayo consistió en la descripción de los antecedentes epidemiológicos, los aspectos clínicos, así como los mecanismos neurobiológicos que se asocian a la dependencia de las citadas sustancias <sup>47</sup>.

El conocimiento de la dependencia de las drogas que poseen efecto psicodélico en el país podría brindar un panorama más claro de la materia desde el por qué las personas recurren a la utilización de estas con fines no necesariamente terapéuticos.

## **CAPÍTULO II- MARCO TEÓRICO**

En el presente capítulo, se abordarán los temas, teorías o conceptos de importancia que permiten proporcionar el contexto de la investigación acerca del uso de drogas psicodélicas para trastornos de salud mental.

## 2.1 Historia de las drogas psicodélicas

Diversos autores afirman que las plantas con efectos alucinógenos datan del período paleolítico y del neolítico, y las consideran parte de la herencia humana. Indican que el registro que se tiene de estas en pinturas, estatuas, pectorales de oro alusivos a plantas u hongos alucinatorios han sido documentadas desde zonas geográficas como Argelia, China, India, Colombia. Un ejemplo de estas representaciones en el neolítico es la figura 1 la cual representa un hongo del género *Psilocybe*, dibujado hace alrededor de 5000 años en el Sur de Levante, en Israel <sup>48</sup>.

**Figura 1.** Motivo esquemático del hongo *Psilocybe*



**Fuente.** Imagen tomada de la referencia <sup>49</sup>.

Varias teorías antropológicas de las plantas alucinatorias destacan su trasfondo histórico y cultural en la Europa de la edad media por agrupaciones de brujería y aquelarre, donde una vez ingeridas, las plantas empiezan a generar una serie de preguntas profundas en relación con la naturaleza del cosmos <sup>48</sup>.

La parte espiritual y el mundo de los ancestros, donde se sugiere que, los primeros encuentros con alteraciones en el estado de conciencia pueden haber constituido el origen de costumbres, que fundamentaron a su vez, las primeras religiones que generaron los primeros “sacramentos”. Además, resaltan la utilización de las plantas alucinatorias desde la América precolombina <sup>48</sup>.

Para algunos botánicos y antropólogos, el ser humano antiguo era prácticamente un buscador de hierbas y plantas con algún tipo de uso medicamentoso y entes sagrados que contenían sustancias psicodélicas. La existencia del chamán y/o médico brujo parece confirmar dicha hipótesis, así mismo, la farmacopea psicodélica antigua indicaba que tenía la función religiosa de poder expandir la conciencia hacia nuevas experiencias mitológicas y espirituales, donde se podía “viajar” a través de cambios y/o alteraciones mentales o de conciencia en el hombre primitivo <sup>48</sup>.

Desde el punto de vista químico y de síntesis de laboratorio, destaca la labor del científico Hofmann, que, tras su trabajo realizado en Suiza en 1979, dio lugar al descubrimiento del LSD-25 donde, algunos de sus enantiómeros resultan más poderosos aún que la cadena original, aunque resulta más fácil de realizar la manufacturación del LSD-25 original. El efecto tras la administración de un alucinógeno, sobre el cambio de la conciencia donde se evalúa la actividad parcialmente farmacológica y psicológica, mediante la aplicación de la escala o cuestionario APZ de Dittrich <sup>48</sup>. Los efectos alucinógenos se pueden dividir en tres etapas:

- Síntomas somáticos: dentro de los cuales se incluyen mareos, náuseas, debilidad, temores, somnolencia, parestesias y visión borrosa, entre otros síntomas más psicológicos <sup>48</sup>.
- Síntomas perceptivos: donde pueden ocurrir alteraciones en la percepción de formas y colores, dificultades para fijar la vista sobre objetos, mejoras en la audición y sinestesias de forma ocasional <sup>48</sup>.
- Síntomas psíquicos: orientados hacia alteraciones en el estado afectivo, como alegría, tristeza o irritabilidad, que pueden presentar variaciones con el tiempo. También se incluyen alteraciones de la conciencia en términos de tiempo, lugar y persona; pueden presentarse dificultades para expresar los pensamientos, despersonalización y sentimientos relacionados a estar soñando y visiones alucinadas <sup>48</sup>.

## 2.2 Historia del uso de las drogas psicodélicas en Costa Rica

En territorio costarricense, el consumo de plantas sagradas como psicoactivos tiene escasa documentación. El primer registro que se tiene se remonta al año 1529 cuando Gonzalo Fernández de Oviedo y Valdez mencionan que, se habló del consumo del tabaco como parte del recibimiento de un Cacique. La referencia se establece geográficamente en el Pacífico Norte costarricense; para esta área, donde se menciona la presencia de pequeñas pipas de arcilla conformadas por uno o dos tubos, haciendo alusión al posible consumo de cohoba (*Anadenanthera sp.*) mezclada con tabaco <sup>50</sup>.

Se menciona además para esta región, en el sitio El Hacha, en un cementerio ubicado cerca del río Coyol, el hallazgo de una vasija roja fungiforme que presenta diseños incisos en la estructura y una banda modelada boca abajo en la parte superior de la base anular. Dicho objeto se convierte en el primer hallazgo vinculado con el posible consumo de hongos en Costa Rica <sup>50</sup>.

Posteriormente, se propone que algunos artefactos de esta región pueden explicar el procesamiento y consumo de alucinógenos, tomando como referencia a un metate trípode que presenta en la parte superior del plato una figura antropomorfa sostenida por dos elementos circulares con perforaciones que han sido identificados como hongos alucinógenos de la especie *Amanita muscaria* <sup>50</sup>.

La primera referencia efectuada por un arqueólogo sobre la cultura material vinculada al consumo de plantas sagradas la realiza Samuel Lothrop en 1926, quien menciona la existencia de algunos objetos, que los consideraba muy extraños, identificados como pipas con doble boquilla (inhaladores). El arqueólogo relaciona estos artefactos con los tubos en forma de “Y” que se empleaban para el fin de introducir rapé a través de los orificios nasales en las indias occidentales y en la costa norte de Sudamérica <sup>50</sup>.

En 1938 se efectúa un análisis comparativo entre la cultura material y las prácticas sociales de los pueblos indígenas Cabécar y Bribri, donde relaciona el consumo del tabaco con las prácticas curativas de los sukias y los usékares, dado que utilizaban esta planta para entrar en una profunda meditación o estado de hipnosis durante el cual se cree que entran en contacto directo con los ancestros y espíritus quienes les brindan una respuesta para curar a los enfermos <sup>50</sup>.

En 2010 se realizó una fase interpretativa al inferir un posible estado de alteración de la conciencia de un personaje tallado en un petrograbado, ubicado en la zona norte de Costa Rica. En esta labor se observan e interpretan algunas estructuras anatómicas como la representación de los ojos, mejillas, frente y boca, con efectos causados por el consumo de alguna sustancia psicoactiva; así como una serie de líneas intrínsecas que parecieran surgir de la cabeza hacia la parte posterior a modo de una cefalografía, donde estas representan visiones conformadas por motivos de aves como colibríes y zopilotes rey, entre otros <sup>50</sup>.

**Figura 2.** Elementos fungiformes representados en cerámica y lítica. Pueden aludir al consumo de especies de hongos con propiedades psicoactivas en Costa Rica



**Fuente:** imagen tomada de la referencia <sup>50</sup>.

### **2.3 Historia de las drogas psicodélicas empleadas para trastornos de salud mental**

La investigación moderna y el potencial desarrollo clínico de los psicodélicos serotoninérgicos para el tratamiento de los trastornos mentales y del comportamiento se iniciaron con el descubrimiento del LSD (dietilamida de ácido lisérgico). Tras varios años de investigación activa, se publicó el primer estudio clínico en Europa esto en 1947, y en el año

1949, el LSD comenzó a ser distribuida en América por el laboratorio Sandoz de forma gratuita entre los psiquiatras <sup>9</sup>.

Tiempo después, fue incluida en la literatura médica y en la prensa en general como un tratamiento prometedor para una variedad de trastornos de salud mental graves dentro de los cuales se incluían la ansiedad, la depresión, alcoholismo, las neurosis de guerra, que actualmente se conoce como trastorno de estrés postraumático; entre otros trastornos por abuso de sustancias <sup>9</sup>.

El LSD, la psilocibina y otras sustancias psicodélicas contribuyeron en la década de los 40's al descubrimiento del neurotransmisor serotonina. El hallazgo de este neurotransmisor fue gracias a Dilworth Woolley, quien encontró que era similar a la estructura del LSD, lo que le hizo pensar que podría usarse como una herramienta para descubrir el papel que cumple este neurotransmisor en los padecimientos mentales <sup>9</sup>.

Estas investigaciones fueron primordiales para el desarrollo de muchos de los antidepresivos utilizados actualmente, puesto que, hasta ese momento la serotonina era un vasoconstrictor en el plasma sanguíneo, de ahí su nombre serotonina, considerado un agente que afecta al tono vascular y que se hallaba en el suero de los mamíferos por lo que, hasta ese entonces, no había justificación de peso para pensar que ejercía función como neurotransmisor <sup>9</sup>.

El primer prohibicionismo se considera a principios del 1500 en Centroamérica, dado que los colonizadores españoles intentaron acabar con los cultos que involucran los hongos psicoactivos, viéndolos como una potencial amenaza contra la autoridad ejercida por la iglesia. Los españoles imputaron cargos contra nativos americanos por crímenes relacionados con el consumo de peyote, cactus que contenían mescalina, y del *Psilocibe* que contiene psilocibina, resultando en una de las primeras batallas en contra las drogas, más precisamente contra ciertas plantas y hongos <sup>9</sup>.

La siguiente época prohibicionista se produjo durante la década de los 1960, cuando el consumo de drogas tuvo su expansión más allá de los límites científicos, asociada con varias subculturas, con una heterogeneidad de movimientos sociales y políticos, incluido el surgimiento de la cultura "hippie". Estos desarrollos sociales contribuyeron a la emergencia de una reputación desfavorable entre numerosos líderes de la política y médicos <sup>9</sup>.

La investigación con psicodélicos tuvo su declive con la declaración oficial de la “guerra contra las drogas” en 1970, cuando se firmó la Ley de Sustancias Controladas (Controlled Substances Act), y la mayoría de los psicodélicos fueron catalogadas como sustancias dañinas sin potencial terapéutico alguno. Dicha clasificación no sólo dictamina que es un delito comerciar con drogas que se encuentran en esta categoría, sino que, además, es determinado como un crimen federal realizar investigaciones científicas legítimas acerca de estas sustancias <sup>9</sup>.

## **2.4 Drogas Psicodélicas**

### **2.4.1 Clasificación de las drogas psicodélicas**

Los psicodélicos se pueden dividir en tres clases según su estructura química en triptaminas, ergolinas y fenetilaminas:

Triptaminas: caracterizadas por un indol, un anillo de benceno de seis miembros unidos a un anillo de pirrol de cinco miembros con una cadena de etilamina en la posición C3. La agregación de grupos metilo a la cadena de etilamina y de diferentes grupos funcionales en otras posiciones, como C4 y C5, da origen a la psilocibina y la psilocina (el metabolito activo de la psilocibina), la DMT (*N, N*-dimetiltriptamina) 5-MeO-DMT, 5-metoxi- *N, N*-dimetiltriptamina <sup>51</sup>.

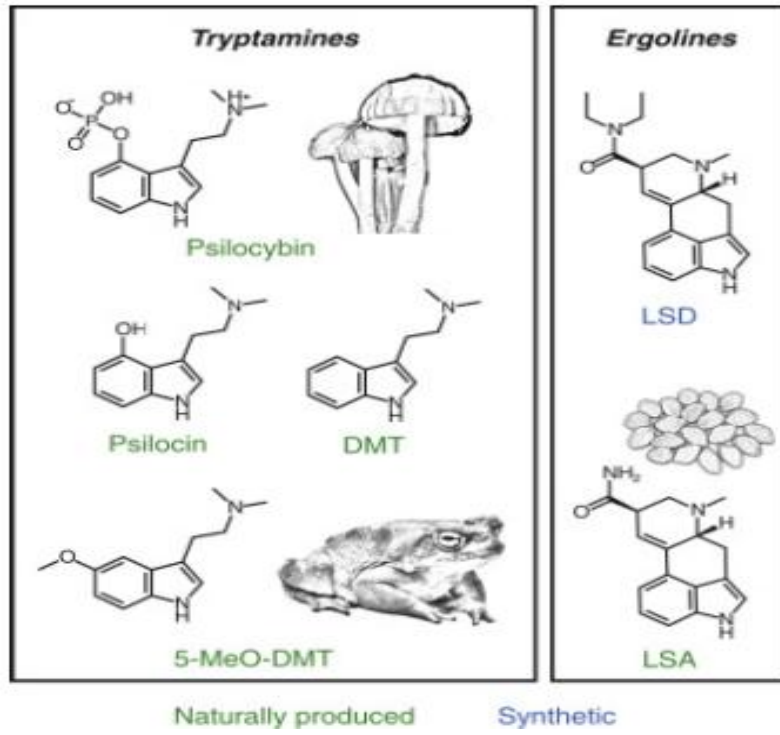
Dichos compuestos están directamente relacionados con el neurotransmisor endógeno serotonina (conocido como 5-hidroxitriptamina o 5-HT), que corresponde a una triptamina con un grupo hidroxilo en la posición C5 <sup>51</sup>.

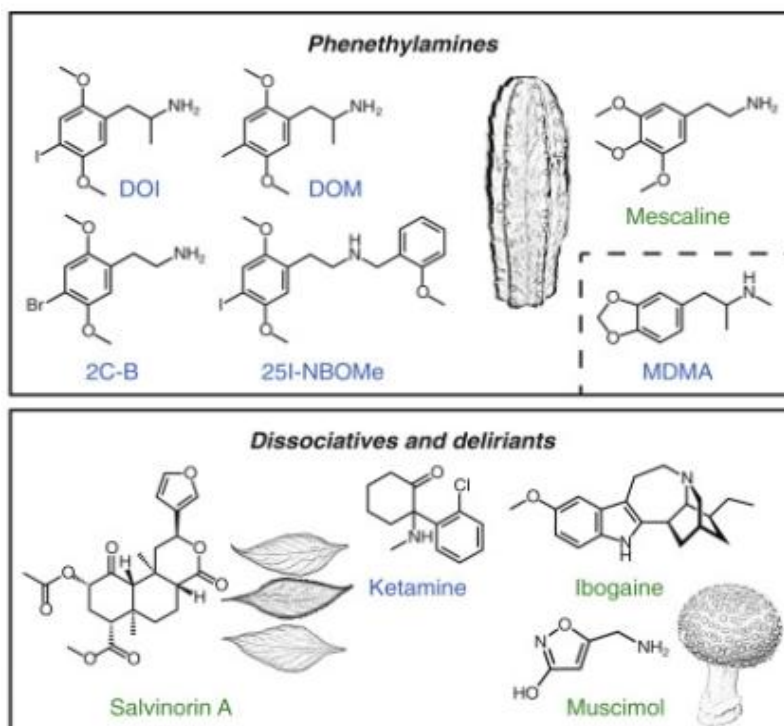
Ergolinas: inicialmente fueron aisladas del cornezuelo del centeno y luego, son procesadas mediante reacciones químicas, como la dietilamida de ácido lisérgico (LSD) <sup>51</sup>.

Fenetilaminas: basada en un esqueleto de anillo de benceno con un grupo amino unido a través de dos

de los que se incluye, 3,4-metilendioxiánfetamina (MDMA), mescalina <sup>51</sup>.

**Figura 3.** Clasificación de las drogas psicodélicas





**Fuente:** imagen tomada de la referencia <sup>51</sup>.

## LSD

El LSD (dietilamida del ácido lisérgico), posee fuertes propiedades psicoactivas dado que actúa sobre el sistema nervioso central afectando la manera en la que actúa el neurotransmisor serotonina. Este neurotransmisor ayuda a controlar el estado de ánimo, el pensamiento, los sentidos y el comportamiento. Los efectos que dicha droga causa en el usuario varían según sea la dosis ingerida, el estado emocional del individuo, el ambiente y hasta la personalidad <sup>52</sup>.

La dietilamida del ácido lisérgico es un compuesto semisintético que se deriva del ácido lisérgico, el cual se encuentra en los alcaloides del hongo del cornezuelo del centeno. Cuando se ingiere, los efectos psicoactivos aparecen después de 30 minutos y duran alrededor de 6 a 12 horas. Los usuarios de la droga se refieren a las experiencias alucinógenas como “viajes” y a experiencias no tan placenteras como “mal viaje” <sup>52</sup>.

**Figura 4.** Cornezuelo del centeno



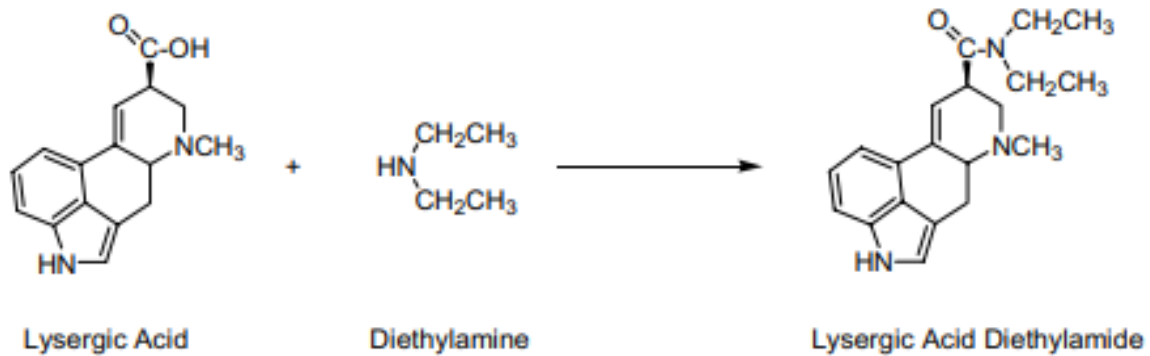
**Fuente:** imagen tomada de la referencia <sup>53</sup>.

El LSD al ser una droga psicoactiva provoca alucinaciones, la percepción de la realidad se encuentra alterada, puesto que los mismos sentidos y la mente se encuentran trastornados. Sus efectos se encuentran principalmente en la percepción sensorial: se intensifican olores, colores, e imágenes. En ciertos casos puede presentarse el fenómeno perceptivo conocido como sinestesia, la cual es una sensación secundaria o asociada que se produce en una parte del cuerpo a consecuencia de un estímulo aplicado en otro sitio, donde el usuario parece sentir los olores, ver los sonidos, entre otros <sup>52</sup>.

#### Propiedades fisicoquímicas del LSD

La fórmula química del LSD es  $C_{22}H_{25}N_3O$ , con un peso molecular de 323,78 g/mol. Su nombre completo según la IUPAC es (6aR, 9R)-N, N -dietil-7-metil-6,6a, 8,9-tetrahidro-4H-indolo[4,3-fg] quinolina-9-carboxamida. Se le conoce como lisergida, dietilamida del ácido lisérgico y dietilamida del ácido D-lisérgico. La estructura química del LSD <sup>52</sup>.

**Figura 5.** Estructura química del LSD



**Fuente:** imagen tomada de la referencia <sup>54</sup>.

### Mecanismo de acción

El LSD se une con mayor afinidad a receptores de serotonina humana (5-hidroxitriptamina (5-HT)), y a los subtipos de receptor 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>. A los receptores de dopamina D<sub>2</sub> y adrenérgicos  $\alpha$ <sub>2</sub>. Se une en menor medida a los receptores adrenérgicos  $\alpha$ <sub>1</sub> y a los de dopamina D<sub>1</sub> y D<sub>3</sub>. Es un agonista parcial de los receptores 5-HT<sub>2A</sub><sup>55</sup>.

Los receptores 5-HT<sub>2A</sub> son críticos en cuanto a los efectos alucinógenos del LSD, la activación de éstos causa la estimulación de varias vías de señalización a nivel intracelular. La señalización que se encuentra mediada por G<sub>q</sub> activa la vía del inositol trifosfato diacilglicerol, que a su vez activa la proteína cinasa C. Uno de los principales mecanismos del LSD y otros alucinógenos con actividad serotoninérgica, es la activación de la transmisión de glutamato de la corteza frontal, producto de la estimulación secundaria del receptor 5-HT<sub>2A</sub><sup>55</sup>.

### **MDMA (ÉXTASIS)**

El MDMA fue sintetizado en 1912 por la compañía farmacéutica alemana Merck, de forma accidental cuando los investigadores intentaban desarrollar un vasoconstrictor para poder detener el sangrado, llamado inicialmente metilsafrilamina <sup>56</sup>.

#### Propiedades Fisicoquímicas del MDMA

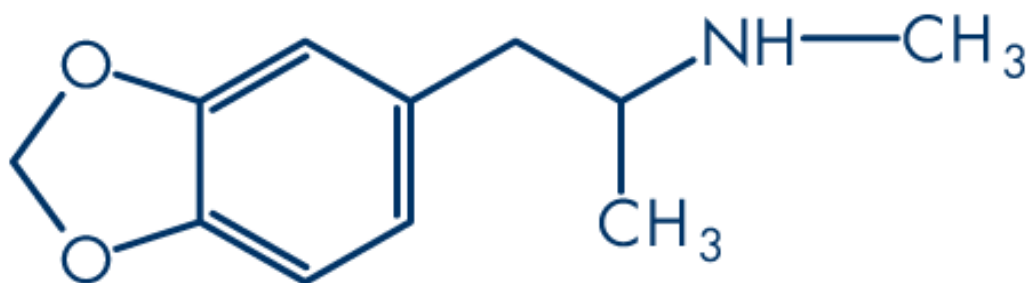
Su nombre responde a la sustancia química identificada como N-metil 3,4 metilendioxianfetamina o 3,4 metilendioximetanfetamina, su acrónimo MDMA se deriva de las

letras iniciales Metilendioxitmetanfetamina. Como su nombre lo indica es derivada de la molécula de metanfetamina <sup>57</sup>.

El MDMA difiere de la anfetamina y de la metanfetamina en que posee un grupo de metilendioxi (-O-CH<sub>2</sub>-O-) en las posiciones 3 y 4 del anillo aromático de la molécula de anfetamina, esto le permite compartir algunas de las características de la sustancia alucinógena mescalina, dicha estructura le atribuye al MDMA a nivel farmacológico una mezcla entre anfetaminas y mescalina. Así mismo, comparte similitud con la epinefrina, dopamina y serotonina; así como en la mayoría de sus efectos biológicos de estas moléculas naturales <sup>57</sup>.

El MDMA es parte del grupo más grande de fenetilaminas con anillo sustituido. Al igual que con otras fenetilaminas, y al igual que la metanfetamina, el MDMA también existe en dos formas enantioméricas (*R* y *S*) <sup>58</sup>.

**Figura 6.** Estructura química del MDMA



**Fuente.** Imagen tomada de la referencia <sup>58</sup>.

### Mecanismo de acción

Las anfetaminas son estimulantes del Sistema Nervioso Central (SNC) que se encargan de la liberación de norepinefrina y dopamina, funcionando a su vez, como inhibidores de la

recaptura de la dopamina y norepinefrina. Actúan ingresando a la terminal del axón presináptico por difusión o absorción por los transportadores de monoaminas, transportador de dopamina (DAT), transportador de noradrenalina (NET) y transportador de serotonina (SERT). Cuando están dentro de la terminal presináptica, aumentan las cantidades de neurotransmisores monoaminérgicos en el citosol por la inhibición del transportador vesicular de monoaminas 2 (VMAT2), y mediante la alteración de los gradientes electroquímicos encargados de la función del transportador vesicular <sup>59</sup>.

También se encargan de inhibir la degradación de los neurotransmisores serotonina, dopamina y norepinefrina en el sistema nervioso central, al ejercer actividad inhibitoria sobre la enzima monoaminoxidasa (MAO); y mediante la estimulación del receptor intracelular asociado a trazas de aminos (TAAR1) que inducen la internalización o inversión del transportador DAT. Los efectos de TAAR1 en DAT también pueden derivarse a NET y SERT. Por lo tanto, se produce un aumento en la salida y en la inhibición de la recaptura de DA en la hendidura sináptica <sup>59,60</sup>.

## **PSILOCIBINA**

Pertenece a un grupo de sustancias conocidas como psicodélicos, que a su vez se pueden clasificar en clásicos y no clásicos. Los psicodélicos clásicos son aquellos que ejercen sus efectos de manera subjetiva, principalmente mediante su actividad sobre los receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>2</sub>; por su parte, los no clásicos son sustancias que provocan efectos similares, aunque lo realizan a través de otros mecanismos de acción, como la ketamina un antagonista del receptor NMDA, que no ejerce su acción principal sobre los receptores 5-HT<sub>2</sub> pero, al igual que los psicodélicos clásicos, induce una fenomenología similar <sup>61</sup>.

Los psicodélicos clásicos o serotoninérgicos se pueden dividir de acuerdo con su estructura química en tres familias: triptaminas, fenetilaminas y ergolinas. La psilocibina es un alcaloide de triptamina que se pueden encontrar naturalmente en los hongos “alucinógenos”, también llamados “psicodélicos”, “mágicos”, “psicoactivos”, “sagrados” o “medicinales”, los mismos crecen en todo el mundo y han sido utilizados durante siglos dentro de contextos religiosos, culturales y curativos, principalmente por pueblos indígenas de Mesoamérica como los mazatecos en Oaxaca, México <sup>61</sup>. En la figura 7 se observan hongos del género *Psilocybe* productores de Psilocibina:

**Figura 7.** Setas de hongos del género Psilocibe



(A) *Psilocybe semilanceata*, (B) *Psilocybe chuxiongensis*, (C) *Psilocybe stuntzii* (flecha blanca), creciendo junto a *Galerina autumnalis* (flecha negra), (D) *Panaeolus cyanescens*, (E) *Panaeolus axfordii*, (F) *Psathyrella* sp., (G) *Pluteus cervinus*, (H) *Pluteus cyanopus* y (I) *Pluteus salicinus*, (J) *Gymnopilus liquiritiae*, (K) *Armillaria mellea*, morfológicamente similar a *G. spectabilis* (L).

**Fuente.** Imagen tomada de la referencia <sup>62</sup>.

### Propiedades Fisicoquímicas

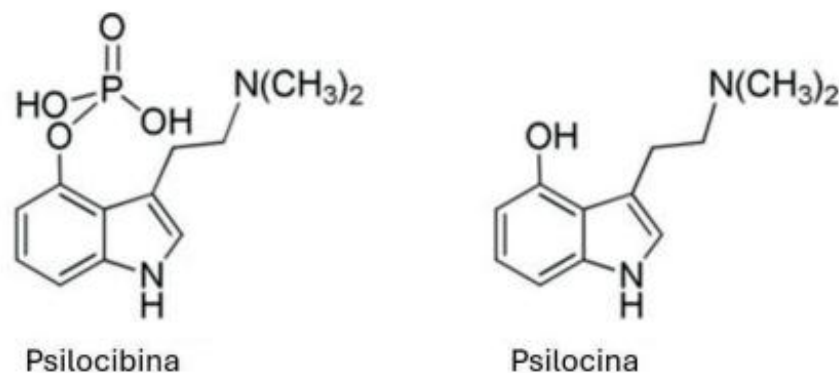
El nombre estequiométrico de la psilocibina es fosfato de dihidrógeno de [3-[2-(dimetilamina) etil]-1H-indol-4-il] y su fórmula molecular es  $C_{12}H_{17}N_2O_4P$ . La psilocina corresponde a un análogo fenólico libre de la psilocibina, cuyo nombre estequiométrico

corresponde a 3-[2-(dimetilamino)etil]-1H-indol-4-ol y su fórmula molecular  $C_{12}H_{16}N_2$ ; y dado a que presentan susceptibilidad a la oxidación se prefiere la síntesis de psilocibina <sup>1</sup>.

La psilocibina pertenece al grupo de los psicodélicos conocido como triptaminas. La triptamina es un metabolito indolamínico del triptófano, un aminoácido esencial caracterizado por contar con un anillo de indol y un grupo 2- aminoetilo en el tercer átomo de carbono. Estas sustancias se parecen mucho a la serotonina en su estructura química <sup>1</sup>.

Los fármacos psicodélicos clásicos, o serotoninérgicos, interactúan con los receptores de serotonina (receptores 5-HT/5-hidroxitriptamina) y sus subtipos, que están densamente localizados en el cerebro. Estos receptores median emociones, estados de ánimo como la ansiedad, la agresividad, la cognición, el sexo, la memoria relacionada con el aprendizaje, el apetito, junto con otros procesos biológicos, neurológicos y neuropsiquiátricos. Los receptores 5-HT también se encuentran en otras regiones del sistema nervioso central y periférico <sup>1</sup>.

**Figura 8.** Estructura química de la psilocibina (izquierda) y la psilocina (derecha)



**Fuente.** Imagen tomada de la referencia <sup>63</sup>.

#### Mecanismo de acción

La psilocibina se desfosforila en el organismo para formar el agente bioactivo psilocina; la psilocibina y la psilocina, al igual que el neurotransmisor serotonina, tienen semejanzas a nivel estructural. Por lo que, de forma general, la serotonina y la psilocina se unen a los receptores de 5-hidroxitriptamina (5-HT 2A ,5-HT 2C , 5-HT 1A , 5-HT 1B y 5- HT 1D) ocasionando una modulación de la neurotransmisión serotoninérgica produciendo efectos fisiológicos <sup>62</sup>.

A nivel del sistema nervioso central, los receptores de serotonina son estimulados por la psilocina. Los receptores 5-HT<sub>2A</sub> son más abundantes en las células piramidales de la capa V del neocórtex, se han encontrado en los núcleos talámicos, el hipocampo, los cuerpos mamilares y el cuerpo estriado. Mediante tomografía por emisión de positrones (PET) ha confirmado linealidad sobre la conexión entre psilocina y el receptor 5-HT<sub>2A</sub>, así como con los receptores 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub>, 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub> y 5-HT<sub>1D</sub> reflejando una correlación entre los niveles en sangre, la ocupación del receptor y la experiencia subjetiva de la persona a quien se le administra <sup>62</sup>.

La proteína G-heterotrimérica participa en la vía de transducción de señales que implica al receptor 5-HT<sub>2A</sub>, y muchos alucinógenos serotoninérgicos se centran en el dímero 5-HT<sub>2A</sub>-mGlu<sub>2</sub> como diana principal. La unión de la psilocibina disocia las subunidades β-γ y Gα<sub>q</sub>, permitiendo que el receptor 5-HT<sub>2A</sub> se acople a Gα<sub>q</sub>, generando la estimulación de la fosfolipasa C (PLC), enzima que se encarga de la hidrólisis de lípidos de la membrana de fosfatidilinositol generando inositol-1,4,5-trifosfato y diacilglicerol <sup>62</sup>.

La proteína cinasa (PKC) se activa cuando el diacilglicerol se adhiere a la membrana, y los fosfatos de inositol ocasionan la liberación de Ca<sup>2+</sup> de las reservas a nivel intracelular. La activación de los receptores 5-HT<sub>2A</sub> genera una estimulación en la fosfolipasa A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>), que se encarga de hidrolizar selectivamente los fosfolípidos que contienen ácido araquidónico (AA) en la posición sn-2 para la generación de AA libre y lisofosfolípido. La vía de PLA<sub>2</sub> es independiente de la señalización que es mediada por el PLC <sup>62</sup>.

## **AYAHUASCA (DIMETILTRIPTAMINA)**

La ayahuasca pertenece al grupo de los denominados “alucinógenos etnobotánicos”, que corresponden a sustancias de origen vegetal que son empleadas tradicionalmente por las culturas de la selva amazónica. Este brebaje psicoactivo se prepara, por lo general, a partir de la decocción en conjunto de la liana *Banisteriopsis caapi* (conocida como jagube) y las hojas del arbusto *Psychotria viridis* (conocida como chacrona) <sup>64,65</sup>. En la figura 9 se muestran diferentes órganos de *B. caapi* y en la figura 10 de *P. viridis*.

**Figura 9.** *Banisteriopsis caapi* (Ayahuasca)



**Fuente.** Imagen tomada de la referencia <sup>66</sup>.

**Figura 10.** *Psychotria viridis* (Ayahuasca)



**Fuente.** Imagen tomada de la referencia <sup>67</sup>.

Su amplia difusión de consumo en varios países sudamericanos como Brasil, Venezuela, Bolivia, Colombia, Ecuador y Perú ha dado lugar al registro de una diversidad de combinaciones vegetales, sin embargo, la más común es la anteriormente mencionada; algunos

autores incluyen también la *Diplopterys cabrerana* (conocida como chaliponga). La infusión obtenida producto de la cocción a fuego lento de la combinación de vegetales corresponde a un líquido color terroso, denso y cuyo sabor es extremadamente ácido <sup>64</sup>.

El término ayahuasca se origina de la palabra quechua *ayawaskha*, que podría traducirse como “soga de los muertos” o “enredadera de las almas”. Los chamanes del Amazonas consideran al yagé, o ayahuasca, una planta sagrada que permite realizar contacto con el mundo sobrenatural. En estas ceremonias la ayahuasca se utiliza para lograr trances visionarios y como parte de rituales sanatorios <sup>64</sup>.

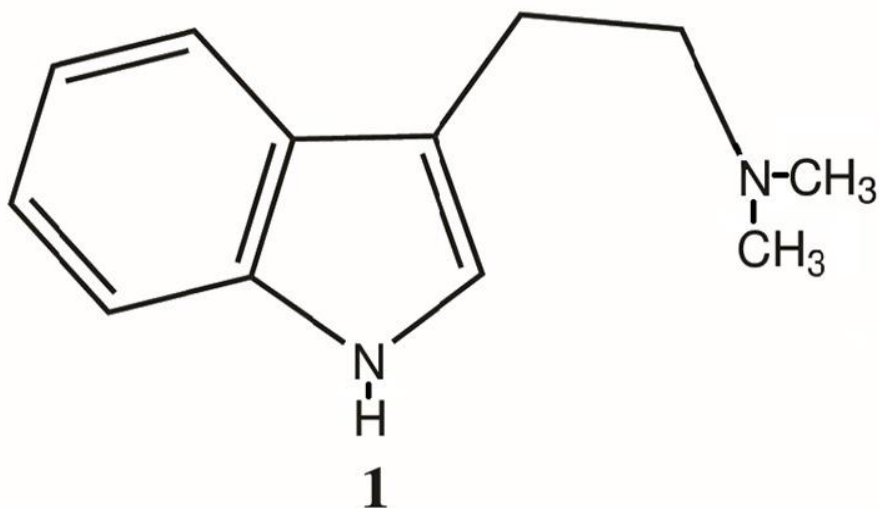
#### Propiedades fisicoquímicas

La estructura química de las plantas utilizadas para la preparación de la Ayahuasca también conocida como yagé, posee diversos principios activos dentro de los que se incluye las B-carbolinas y dimetilriptamina, siendo las más importantes <sup>68</sup>.

*B-carbolinas*: se incluye a la harmalina, la harmina, harmalicina, tetrahydroharmina, harmola, tetrahydroharmola, tetrahydroharmano y la yagueina, se encuentran en mayor proporción en las especies *Peganum harmala*, y en la *Banisteriopsis caapi*, *Pasiflora* y *Pasiflora involucreta* <sup>68</sup>.

*Dimetilriptamina*: compuesto nitrogenado que incluye moléculas de carbono e hidrógeno. Se encuentra en mayor proporción en la jurema (*Mimosa hostilis*) que puede llegar a tener un 0.57% de DMT en la corteza de la raíz, se puede encontrar también en la *Psychotria viridis*, *Dyploteris cabrerana*, *Acacia simpliciflora* y *Psychotria poeppigiana* <sup>68</sup>.

**Figura 11.** Estructura química de la N,N dimetiltriptamina



**Fuente:** Tomado de la referencia <sup>69</sup>.

### Mecanismo de acción

El mecanismo de acción por el que se producen los efectos de la ayahuasca a nivel psicológico se considera altamente sofisticados. Los alcaloides harmalínicos (harmina, harmalina y tetrahydroharmina) poseen propiedades de actuar como inhibidores de la monoaminooxidasa (MAO), la cual es una enzima presente en el tracto gastrointestinal y que funciona para degradar monoaminas, estas son sustancias químicas que actúan en el sistema nervioso como neurotransmisores, y que pueden encontrarse presentes en diversas plantas y alimentos <sup>70</sup>.

La DMT (N,N-dimetiltriptamina) es una monoamina que, si se ingiere por vía oral, la MAO endógena la desactiva, lo que impide que llegue al cerebro. En el pasado los indígenas descubrieron que adicionando hojas de *Psychotria viridis* (las cuales contienen DMT), a la decocción o el preparado de la *Banisteriopsis caapi* (que contienen los alcaloides harmalínicos), la DMT se transforma en bioactiva. Lo anterior se debe a que los alcaloides harmalínicos, al actuar como inhibidores de monoaminooxidasas (IMAOs), bloquean la actividad de MAO presente en el tracto gastrointestinal y, por ende, la DMT presente en las hojas de *P. viridis* pueden alcanzar el cerebro <sup>64</sup>.

## MESCALINA

La mescalina constituye el principal compuesto psicoactivo del cactus conocido como peyote (*Lophophora williamsii*), fue el primer compuesto psicodélico en ser aislado, trabajo de Louis Lewin y Arthur Heffter en 1897. Dichos investigadores también estudiaron su efecto por medio de la autoexperimentación e informaron vivencias de tipo trascendental; consideraron a la mescalina como herramienta versátil que tenía la capacidad de facilitar el acceso a territorios aún sin estudiar de la psique.<sup>71</sup> En la figura 12 se muestra este cactus:

**Figura 12.** *Lophophora williamsii* (Peyote)



**Fuente.** Imagen tomada de la referencia<sup>72</sup>.

El peyote es un cactus que contiene alcaloides psicoactivos, principalmente mescalina. Su uso ceremonial estuvo muy extendido durante la dominación española en el Imperio Azteca y en la zona norte de México (alrededor de 1520). Además, se han descrito variados usos

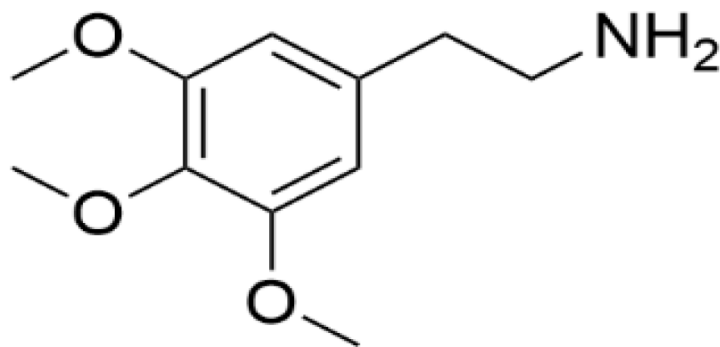
medicinales, como el tratamiento de quemaduras, heridas, fiebre, reumatismo, mordeduras de serpiente y picaduras de escorpión <sup>73</sup>.

### Propiedades fisicoquímicas

La mescalina (3,4,5-trimetoxi-beta-fenetilamina), es una anfetamina con sustituyentes en el anillo, compuesta por fenetilamina sustituida en las posiciones 3, 4 y 5 por grupos metoxi. En un inicio se suponía que un leve cambio estructural en la mescalina suprimió el efecto psicoactivo. Aunque, en realidad, un ligero cambio en la estructura da lugar a moléculas mucho más potentes <sup>73</sup>.

Mediante una publicación, el Dr. Alexander Shulgin y Ann Shulgin describen un patrón de sustitución 2,5-dimetoxi con un pequeño sustituyente hidrófobo en el C-4 del anillo bencénico como adecuado para obtener un fuerte efecto psicodélico. La ciclación de la cadena lateral también demostró tener ventajas en términos de potencia e interacción con el receptor 5-HT<sub>2A</sub> <sup>73</sup>.

**Figura 13.** Estructura química de la mescalina



**Fuente.** Tomado de la referencia <sup>73</sup>.

### **Mecanismo de Acción**

La mescalina es un compuesto psicodélico clásico con una estructura de feniletilamina que ejerce su acción sobre los receptores de serotonina 5-HT<sub>2A/C</sub> principalmente, también se une a los receptores 5-HT<sub>1A</sub> y 5-HT<sub>2B</sub>. A pesar de ser el primer psicodélico aislado y sintetizado, el rol preciso de los diferentes subtipos de receptores de serotonina en su farmacología conductual aún no se comprende en su totalidad <sup>41</sup>.

También actúa sobre el receptor adrenérgico  $\alpha 2A$ , y se une con baja afinidad micromolar a los receptores adrenérgicos  $\alpha 1A$ , dopaminérgicos D1/2/3 y TAAR1 que es el receptor 1 asociado a aminas traza, que son los encargados de regular la neurotransmisión de dopamina, noradrenalina y serotonina. Además, se une a los transportadores de dopamina, noradrenalina y serotonina, pero con menor afinidad. Los principales efectos alucinógenos de la mescalina se ejercen mediante el agonismo del receptor 5HT2A <sup>73</sup>.

## **KETAMINA**

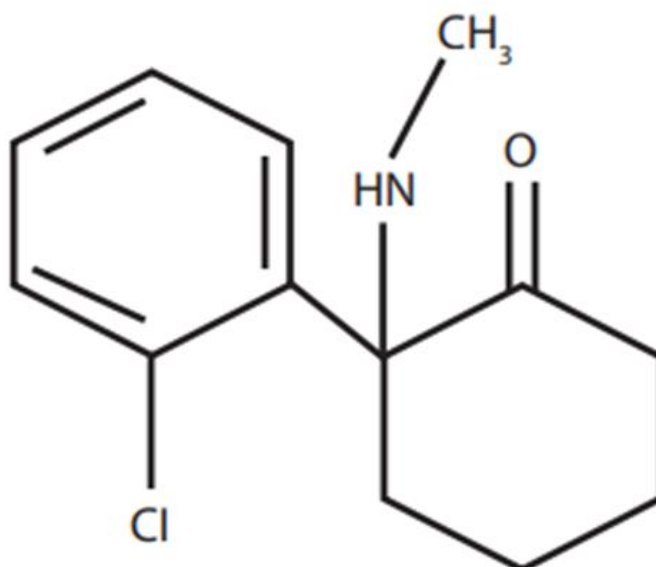
La ketamina es un potente analgésico y agente anestésico disociativo que ha sido utilizado desde su descubrimiento y síntesis en el año 1962. La notoriedad de este producto se debe a su capacidad única para producir de forma rápida efectos sedantes, analgésicos y amnésicos, junto con sus beneficiosas características secundarias. Dentro de las cuales se incluyen la broncodilatación y el mantenimiento tanto de los reflejos de las vías respiratorias como del tono del sistema nervioso simpático. Estudios recientes también han sugerido propiedades neuroprotectoras y antiinflamatorias no reconocidas anteriormente <sup>74</sup>.

Debido a las propiedades únicas y de la versatilidad de la ketamina, ha ido ganando gran popularidad en la medicina prehospitalaria y de urgencias, además de ser ampliamente utilizada por anestesiólogos y asistentes de anestesia alrededor del mundo. En las últimas dos décadas, ha probado tener efectos antidepresivos a dosis bajas, y en menores cantidades a las utilizadas como anestésico, con mejoría de los síntomas depresivos de forma notable y en cuestión de horas <sup>34,74</sup>.

### **Propiedades fisicoquímicas**

La ketamina es un derivado de la ciclohexamina (fenciclidina) agentes anestésicos, contiene un centro quiral en el carbono C-2 del anillo de ciclohexanona; esto significa que hay dos isómeros ópticos: S-(+)-ketamina y R-(-)-ketamina <sup>74</sup>.

**Figura 14.** Estructura química de la ketamina



**Fuente.** Imagen tomada de la referencia <sup>74</sup>.

### **Mecanismo de Acción**

Es un antagonista no competitivo del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), que bloquea el sitio de unión de la fenciclidina en el receptor NMDA, suspendiendo la despolarización de la neurona. Estos receptores NMDA se encuentran en los niveles espinal, talámico, límbico y cortical. Por lo tanto, la ketamina interfiere en la información sensorial que llega a los centros superiores del sistema nervioso central, lo que afecta al dolor, a las respuestas emocionales, y la memoria, por lo tanto, se le denomina “anestésico disociativo” <sup>74,75</sup>.

Esta interacción es responsable de los efectos amnésicos, analgésicos y neuropsiquiátricos. Dado el papel del receptor NMDA en la señalización nociceptiva, se considera razonable postular que la ketamina posee propiedades analgésicas. La ketamina a su vez tiene algunos efectos secundarios sobre los receptores opioides, que contribuyen a transmitir su efecto analgésico, así como sobre los receptores de catecolaminas, alfa y beta <sup>74</sup>.

## 2.4.2 Otras drogas psicodélicas con propiedades terapéuticas

### *Ipomoea* spp

El género *Ipomoea*, cuenta con aproximadamente 500-600 especies, es el más numeroso dentro de la familia Convolvulaceae. Se encuentra localizada en todas las zonas tropicales, regiones cálidas y subtropicales del mundo, sin embargo, algunas especies también llegan a zonas templadas. Este género se ha utilizado de forma continua desde tiempos inmemoriales para distintos propósitos como nutricional, medicinal, ritual y agrícola. Las plantas producen una amplia gama de metabolitos secundarios, incluyendo alcaloides, glucósidos, taninos, terpenoides, esteroides, flavonoides, quinonas y saponinas <sup>76</sup>.

Por lo llamativo de sus flores pertenece al grupo conocido como “gloria de la mañana” que involucra a más de 20 especies. En Costa Rica, es conocida como churrystate, cuya floración es anual y se encuentra distribuida en todo el territorio nacional. A nivel histórico, estas especies, fueron utilizadas por diversos grupos nativos sin una clara diferenciación interespecífica, para la realización de rituales mágico-religiosos y popularmente como alucinógeno, analgésico, antiinflamatorio, purgante entre otros <sup>77,78</sup>.

Este género contiene en general, compuestos derivados de la ergolina como la ergina, amida del ácido D-Lisérgico (LSA) y en menor concentración han sido aislados: la amida del ácido d-isolisérgico (isoergina), clanoclavine, elimoclavine y lisergol. El compuesto LSA es estructuralmente semejante al LSD, por lo tanto, se utilizan las semillas de Morning Glory como sustituto del LSD <sup>79</sup>.

Además, en las semillas de *Ipomoea violácea* se han hallado los mismos alcaloides con la diferencia de que la ergometrina (ergonovina), la cual es un precursor, fue obtenida en lugar de lisergol. La diferencia entre el LSA y el LSD se da por la presencia de un grupo amida en la posición ocho para LSA, por otro lado, en el LSD esta posición se encuentra una dietilamina. El consumo de 250 semillas llevaría a una dosis aproximada de 6 mg de LSA, capaz de provocar efectos alucinógenos <sup>79</sup>. En la figura 15 se observa la especie *I. purpurea*.

**Figura 15.** Especie *Ipomoea Purpurea*



**Fuente.** Imagen tomada de la referencia <sup>80</sup>.

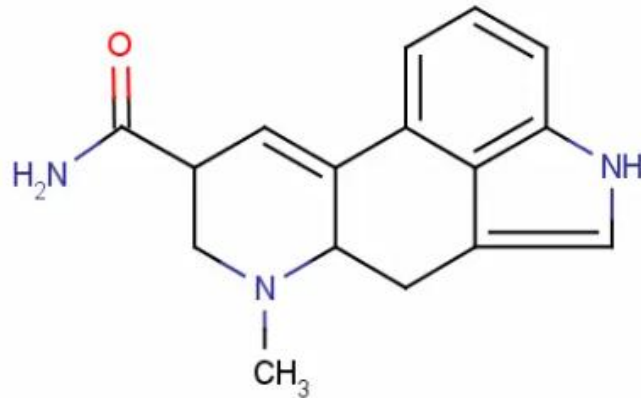
### **Nombre químico /propiedades fisicoquímicas**

Su fórmula química corresponde a:  $C_{16}H_{17}N_3O$ . En términos de propiedades físicas, el LSA es un sólido cristalino blanco a blanco sucio el cual es soluble en alcohol y ligeramente soluble en agua. Su uso posee restricciones legales en muchos países, y aunque se ha explorado por sus posibles aplicaciones terapéuticas, a menudo se relaciona con efectos adversos, dentro de las que se incluyen náuseas y ansiedad <sup>81</sup>.

La Amida de ácido lisérgico, es un compuesto psicodélico que se produce de forma natural y se deriva de las semillas de ciertas plantas, como la gloria de la mañana y la rosa de madera hawaiana. A nivel estructural está relacionado con el ácido lisérgico dietilamida (LSD) pero tiene propiedades farmacológicas distintas. Se conoce que el LSA produce efectos

psicoactivos, dentro de los que se incluyen percepción alterada, experiencias sensoriales mejoradas y cambios en el estado de ánimo <sup>81</sup>.

**Figura 16.** Estructura química de Amida de ácido lisérgico (LSA)



**Fuente.** Imagen tomada de la referencia <sup>81</sup>.

### **Mecanismo de Acción**

El compuesto actúa principalmente como un agonista del receptor de serotonina, particularmente en el receptor 5-HT<sub>2A</sub>, lo que contribuye a sus efectos alucinógenos. Está estructuralmente relacionado con el ácido lisérgico dietilamida (LSD) pero posee propiedades farmacológicas distintas. Se conoce que el LSA tiene efectos psicoactivos, que pueden incluir percepción alterada, experiencias sensoriales mejoradas y cambios en el estado de ánimo. Es típicamente menos potente que el LSD, por lo tanto, se requieren de dosis más altas para lograr efectos similares <sup>81</sup>.

### **Ibogaína**

La ibogaína es un alcaloide indólico psicoactivo natural, el cual es derivado de la corteza de la raíz del arbusto africano *Tabernanthe iboga*. En África Central Occidental, los indígenas han utilizado dosis bajas de extractos de esta planta para combatir la fatiga, el hambre y la sed y, por el contrario, se utilizan dosis más altas para rituales de iniciación durante ceremonias religiosas. La ingesta de ibogaína puede provocar visiones intensas con los ojos cerrados que recuerdan a sueños vívidos, a menudo acompañadas de recuerdos visuales autobiográficos <sup>82</sup>.

La historia médica de la ibogaína en el mundo occidental surgió a principios de la década de 1900 cuando se indicó para el tratamiento de la astenia y como estimulante neuromuscular. En las décadas de 1940 y 1950, se estudió la idoneidad de la ibogaína como posible fármaco cardiovascular. Más tarde, en la década de 1960, el fármaco recibió mucha atención debido a su posible aplicabilidad como medicamento contra la adicción <sup>82</sup>.

**Figura 17.** *Tabernanthe iboga* (Ibogaína)

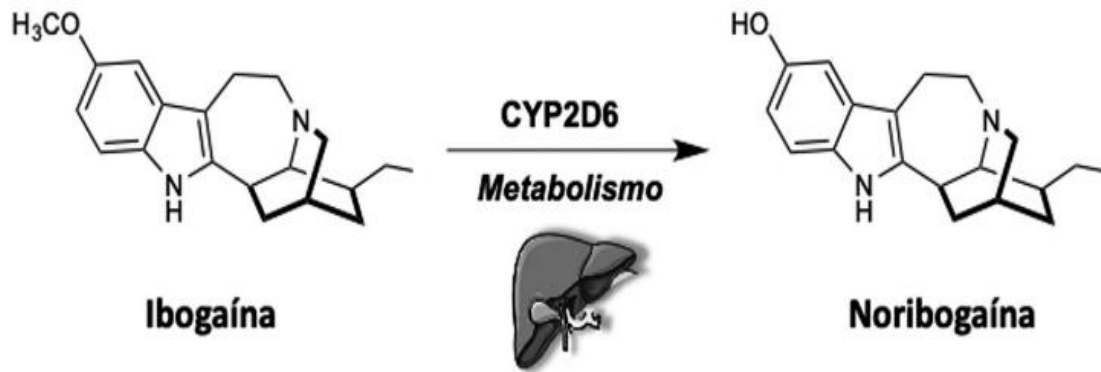


**Fuente.** Imagen tomada de la referencia <sup>83</sup>.

### **Nombre químico/ propiedades fisicoquímicas**

La sustancia original es la ibogamina, bajo el nombre sistemático (IUPAC) de [6 *R*-(6 $\alpha$ ,6 $\beta$ ,7 $\beta$ ,9 $\alpha$ )]-7-etil-6,6a,7,8,9,10,12,13-octahidro-6,9-metano-5*H*-pirido-[1',2':1,2]-azepino-[4,5-*b*]-indol. La agregación de grupos metoxi e hidroxilo en la posición 12 produce las sustancias estrechamente ligadas, como ibogaína (12-metoxiibogamina) y noribogaína (12-hidroxiibogamina), respectivamente. La 18-metoxicoronaridina (18-MC) es un congénere sintético de la ibogaína, basado en la estructura de la coronaridina <sup>82</sup>.

**Figura 18.** Estructura química de la Ibogaína



**Fuente.** Imagen tomada de la referencia <sup>84</sup>.

### **Mecanismo de acción**

La ibogaína administrada por vía oral se absorbe rápidamente y sufre un metabolismo de primer paso, mayoritariamente por el citocromo P450 2D6 (CYP2D6) en el hígado y en las paredes del intestino, para producir el metabolito farmacológicamente activo denominado noribogaína, mostrando también efectos antiadictivos. En humanos la vida media de eliminación de ibogaína es de 2-6 horas, en el caso noribogaína se estima 24-30 horas <sup>84</sup>.

La farmacología de ambas sustancias posee un perfil polifarmacológico de baja afinidad por varios receptores del sistema nervioso central (SNC), resultando en una acción con baja potencia terapéutica y poco selectiva. Los blancos moleculares principales incluyen: el receptor glutamatérgico N-metilD-aspartato (NMDA, efecto antagonista), receptores nicotínicos  $\alpha 3\beta 4$  (antagonista), el transportador de serotonina (SERT, inhibidor), el receptor kappa opioide (KOR, agonista) y el receptor sigma <sup>84</sup>.

A pesar de extensos estudios farmacológicos, el mecanismo de acción mediante el cual ibogaína y noribogaína ejercen su efecto para los trastornos de adicción no ha podido ser elucidado hasta el momento, sin embargo, se cree que podría estar mediado por la acción simultánea sobre varios receptores <sup>84</sup>.

## **2.5 Trastornos de Salud Mental**

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10), el concepto de trastorno mental incluye la “presencia de un comportamiento o de un grupo de síntomas identificables en la práctica clínica, que en la mayoría de los casos se acompañan de malestar o interfieren con la actividad del individuo”. Así mismo, para la Asociación Americana de Psiquiatría (APA - DSM-5), cada trastorno mental tiene como característica una alteración clínicamente significativa de la cognición, la regulación emocional o la conducta de la persona que refleja una disfunción en los procesos psicológicos, biológicos o del desarrollo que interfieren en el funcionamiento mental <sup>85</sup>.

También, se asocia a malestares como dolor, discapacidad en una o más áreas de funcionamiento, o bien, un riesgo aumentado de morir o de sufrir dolor y libertad limitada; estas manifestaciones o patrones no son únicamente una respuesta aceptada culturalmente producto de un acontecimiento en particular, como en el caso de la pérdida de un ser querido. Por lo que debe considerarse independientemente de su origen, como la manifestación individual de una disfunción comportamental, psicológica o biológica <sup>85</sup>.

### **2.5.1 Tipos de Trastornos de Salud Mental**

#### **Depresión**

La depresión es un trastorno mental, que se manifiesta de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), con 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, así como disminución de la concentración. La depresión puede volverse crónica y dificultar de forma considerable el desempeño laboral, cognitivo y la capacidad de hacer frente a la vida diaria <sup>86</sup>.

Es considerado uno de los trastornos más frecuentes y crónicos de la población a nivel mundial, se considera de alto riesgo cuando evoluciona a un Trastorno Depresivo Mayor, puesto que puede ocasionar un desenlace fatal como el suicidio o en una limitación social y cognitiva. La depresión puede llegar a afectar a cualquier persona, sin importar la edad, el sexo, la raza o la etnia, los ingresos, la cultura o el nivel educativo. Investigaciones sugieren que los factores genéticos, biológicos, ambientales y psicológicos desempeñan una función en el trastorno de la depresión <sup>86</sup>.

Existen dos tipos frecuentes de depresión:

- Depresión mayor: donde se incluyen síntomas de un estado de ánimo depresivo o pérdida de interés, la mayor parte del tiempo (durante al menos dos semanas), y que interviene en las actividades diarias <sup>87</sup>.
- Trastorno depresivo persistente (también conocido distimia o trastorno distímico): consiste en síntomas de depresión menos graves que tardan mucho más tiempo, generalmente durante dos años al menos <sup>87</sup>.

Se consideran otros tipos de depresión los siguientes:

- Trastorno afectivo estacional: aparece y desaparece con las estaciones del año y, generalmente, los síntomas empiezan a manifestarse a finales del otoño o a principios del invierno, y desaparecen en la primavera y en el verano. Está relacionado con la cantidad de luz disponible <sup>87</sup>.
- Depresión con síntomas de psicosis: corresponde a una forma grave de depresión en la que una persona también muestra síntomas de psicosis, como delirios o alucinaciones <sup>87</sup>.
- Trastorno bipolar: que incluye episodios depresivos y episodios maníacos (o episodios hipomaníacos los cuales son menos graves) con un estado de ánimo inusualmente elevado, más irritabilidad o un mayor nivel de actividad <sup>87</sup>.

## **Trastornos de Ansiedad**

Los Trastornos de Ansiedad (TA), constituyen patologías mentales frecuentes, que pueden llegar a provocar sufrimiento y discapacidad comúnmente, y que su vez, contribuyen a una carga significativa en los ámbitos sociales y económicos. La ansiedad es una reacción emocional normal ante situaciones que se consideren amenazantes para el individuo. Aunque, cuando estas reacciones se vuelven cotidianas y perturbadoras, se debe realizar una evaluación para identificar su connotación a niveles patológicos <sup>88</sup>.

Los TA son más comunes en las mujeres (7.7%) que en los hombres (3,6%), según datos publicados por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Los trastornos son caracterizados por miedos y preocupaciones de forma excesiva a lo largo de la vida, dichas emociones surgen en situaciones que no representan un peligro real para él o la paciente <sup>88</sup>.

Dichos trastornos muestran una etiología compleja, se identifica el componente genético y factores estresantes por causa de los acontecimientos de la vida. Para su diagnóstico, los médicos y psiquiatras se basan en criterios clínicos establecidos por el Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) y International Statistical of Diseases and Related Health Problems <sup>88</sup>.

De acuerdo con las características y sintomatología de los TA, se pueden clasificar según el Manual Criterios Diagnósticos del DSM-V en las siguientes:

- Trastornos de Ansiedad: se caracterizan por el miedo excesivo, angustias, ataques de pánico y evitación de amenazas. Estos pueden llegar a afectar su rendimiento social, académico y laboral <sup>88</sup>.
- Trastorno de ansiedad por separación: caracterizado por miedo o ansiedad de forma excesiva e inapropiada para el nivel de desarrollo del individuo, con relación a la separación de aquellas personas por las que siente apego <sup>88</sup>.
- Mutismo selectivo: se identifica como el fracaso constante de hablar en situaciones sociales específicas, en las que existe cierta expectativa por hablar a pesar de hacerlo en otras situaciones. Esta alteración interfiere en los logros educativos o laborales o bien, en la comunicación social y su duración es de un mes como mínimo <sup>88</sup>.
- Trastorno de Pánico: se reconoce como ataques de pánico imprevistos recurrentes. Un ataque de pánico corresponde a la aparición súbita de miedo intenso o de malestar de forma intensa que alcanza su máxima expresión en cuestión de minutos. Dicha aparición, se puede producir desde un estado de calma o desde un estado de ansiedad <sup>88</sup>.
- Agorafobia: es el miedo o ansiedad intensa por el uso del transporte público, a estar en espacios abiertos o cerrados, estar en medio de una multitud, también por estar fuera de casa a solas. El individuo teme o evita estas situaciones debido a la idea de que escapar podría ser difícil, o podría no disponer de ayuda, si aparecen síntomas tipo pánico, u otros síntomas incapacitantes o que resulten embarazosos <sup>88</sup>.
- Fobia Específica: corresponde al miedo o ansiedad intensa por un objeto o situación en específico, por ejemplo: volar, las alturas, animales, administración de una inyección, ver sangre <sup>88</sup>.

- Trastorno de Ansiedad Social: caracterizado por el miedo o ansiedad de forma intensa en una o más situaciones sociales, en las que el individuo está expuesto al posible examen por parte de otras personas <sup>88</sup>.
- Trastorno de Ansiedad Generalizada: corresponde a la presencia de ansiedad y preocupación excesiva, que se origina durante más días de los que ha estado ausente durante un mínimo de seis meses, en relación con diversos sucesos o actividades como en la actividad laboral o escolar <sup>88</sup>.
- Trastorno de Ansiedad Inducido por Sustancias o medicamentos: se relaciona a los ataques de pánico o la ansiedad que predominan en el cuadro clínico. Deben de existir pruebas a partir de la historia clínica, la exploración física o los análisis de laboratorio, desarrollados durante, o poco después de la intoxicación o abstinencia de una sustancia o luego de la exposición a un medicamento <sup>92</sup>.
- Trastorno de Ansiedad por Enfermedad Médica: el cuadro clínico se caracteriza por ataques de pánico o ansiedad predominantes en el cuadro clínico. El trastorno es la consecuencia fisiopatológica de forma directa producto de otra afección médica <sup>92</sup>.
- Trastorno de Ansiedad No Específica: esta categoría del trastorno se utiliza en situaciones en las que el médico opta por no realizar una especificación del motivo de incumplimiento de los criterios de un trastorno de ansiedad específico, y adjunta presentaciones en las que no existe suficiente evidencia para hacer un diagnóstico más puntual <sup>88</sup>.
- Otros Trastornos Específicos de Ansiedad: son los síntomas característicos de un trastorno de ansiedad que causan malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento, pero que no cumplen todos los criterios diagnósticos completos de ningún trastorno de ansiedad específico <sup>92</sup>. La categoría de otro trastorno de ansiedad especificado se emplea en situaciones en las que el médico opta por comunicar el motivo específico por el que la presentación no cumple los criterios de un trastorno de ansiedad específico <sup>88</sup>.

## **Trastorno de estrés postraumático (TEPT)**

El TEPT constituye un problema de salud pública, cuya prevalencia alcanza entre un 5-10% y se eleva considerablemente en poblaciones en riesgo (personal militar/policial, madres maltratadas o niños en situación de peligro/abuso entre otros). El trastorno tiene lugar luego de que el individuo se enfrenta con un estrés severo o evento traumático, que implica amenaza de muerte o daño significativo a sí mismo o a un ser querido. Es el único trastorno neuropsiquiátrico que puede ser relacionado de forma directa, con un evento desencadenante al cual los pacientes responden con miedo y angustia intensos. Se asocia con altos niveles de discapacidad social, laboral y física; ocasionando considerables costes económicos y alta frecuencia de consulta médica <sup>89</sup>.

Los pacientes con TEPT suelen tener salud deficiente y mayores limitaciones en la vida diaria con respecto a otros cuadros mentales y existe una mayor prevalencia de intentos de suicidio y enfermedades físicas. Como parte de las características clínicas del trastorno de estrés postraumático, están dadas por la reexperimentación del trauma, comportamiento de evitación, alteraciones a nivel cognitivo y del estado del ánimo, que se manifiesta con irritación, hipervigilancia, sobresalto, alteraciones del sueño y poca concentración <sup>89</sup>.

Las personas muestran, además, sentimientos de ansiedad intensos y pueden revivir el evento traumático a través de los recuerdos intrusivos, *flashbacks* y pesadillas, por lo tanto, evitan cualquier aspecto que les pueda recordar el trauma. El trastorno posee una relación directa con el estatus metabólico, debido a que suele presentar una alteración del eje hipotalámico-pituitario-adrenal (HPA); luego del evento traumático <sup>89</sup>.

## **Trastorno por consumo de sustancias**

Por definición una droga de abuso es “aquella sustancia, generalmente de uso no médico, con efectos psicoactivos (capaz de producir cambios en la percepción, el estado de ánimo, la conciencia y el comportamiento), susceptible de ser autoadministrada por cualquier vía” <sup>90</sup>.

Los trastornos por consumo de sustancias se designan al conjunto de síntomas somáticos, cognitivos y comportamentales que llevan a la persona a autoadministrarse una sustancia de manera repetida, a pesar de reconocer las consecuencias negativas tanto orgánicas como psicológicas y sociales. En el cerebro se producen cambios neurofisiológicos que se

traducen en manifestaciones clínicas y conductas compulsivas que expresan una pérdida de la capacidad de volición del sujeto <sup>90</sup>.

#### Clasificación de las drogas de abuso:

Existen varios criterios de clasificación de las drogas de abuso, sin embargo, la más utilizada corresponde a sus efectos sobre el sistema nervioso central (SNC), que con base a lo establecido en el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5) de la American Psychiatric, se agrupan en las siguientes categorías:

- Depresores del SNC: que incluye a la heroína, alcohol e hipnosedantes <sup>90</sup>.
- Estimulantes del SNC: cocaína, anfetaminas, nicotinas y xantinas <sup>90</sup>.
- Perturbadores del SNC: alucinógenos, THC, inhalantes, otras drogas de síntesis <sup>90</sup>.

#### Manifestaciones clínicas:

Intoxicación aguda: estado transitorio posterior a la ingestión o asimilación de una sustancia psicotrópica, que produce alteraciones en el nivel de conciencia, de la cognición, percepción, estado afectivo, comportamiento o de otras funciones y a respuestas tanto fisiológicas como psicológicas <sup>90</sup>.

Síndrome de abstinencia: conjunto de signos y síntomas que aparecen al suspender o reducir bruscamente el consumo de una sustancia. Estos desaparecen con la administración de la sustancia que lo ha originado. El malestar que genera se considera un refuerzo negativo y causa la repetición del consumo para aliviar o eludir su aparición <sup>90</sup>.

Trastornos inducidos por sustancias: Trastornos que han aparecido en el transcurso de un proceso adictivo y que no desaparecen tras al menos cuatro semanas de abstinencia, incluyen trastornos psicóticos, trastorno bipolar y trastornos relacionados, trastornos depresivos, trastornos de ansiedad, trastorno obsesivo-compulsivo y trastornos relacionados, trastornos del sueño, disfunciones sexuales, síndrome confusional y trastornos neurocognitivos <sup>90</sup>.

Trastorno por consumo de sustancias: Estos trastornos, indican que el individuo continúa consumiendo la sustancia a pesar de la aparición de consecuencias adversas significativas y de forma recurrente, que se relacionan con su consumo repetido. Existe un patrón de autoadministración de la sustancia reiterativo, a menudo compulsivo, que puede conducir a la aparición de tolerancia y síndrome de abstinencia <sup>90</sup>.

## **CAPÍTULO III- MARCO METODOLÓGICO**

A continuación, en el siguiente capítulo, se presenta el Marco Metodológico de la investigación, el cual corresponde según Ulate I, al conjunto de acciones destinadas a describir

y analizar el fondo del problema planteado, mediante procedimientos específicos donde se incluye las técnicas de observación y recopilación de datos, determinando el “cómo” se realizará dicho estudio, esta labor consiste en hacer operativa los conceptos y elementos del problema estudiado <sup>91</sup>.

### **3.1 Enfoque metodológico**

La investigación en cuestión presenta un enfoque de tipo cualitativo y narrativo, en donde se busca una comprensión detallada del tema de interés que permita a su vez, la verificación e interpretación de la información recopilada que se ajuste a los objetivos planteados con anterioridad.

### **3.2. Tipo de investigación**

El presente estudio es de tipo revisión bibliográfica, la cual consistió en una recopilación de artículos relacionados al tema del uso potencial de drogas psicodélicas en el abordaje de trastornos de salud mental en personas adultas, así mismo, se realizó una comparación entre los distintos tipos de drogas psicodélicas según el tipo de trastorno por tratar, en el periodo comprendido entre 2015 hasta 2024.

Una revisión bibliográfica consiste en el proceso metodológico que se debe llevar a cabo para la recopilación de información de investigaciones originales, esto con la finalidad de poder identificar el estado actual del conocimiento que se tiene acerca de un tema en específico. Por lo que, en términos generales se busca responder una idea de investigación, valorando la información que se encuentra disponible en investigaciones publicadas previamente <sup>92</sup>.

### **3.3. Fuentes de información**

Se realizó una búsqueda exhaustiva de artículos científicos en bases de datos como Google Académico, Scielo, Pubmed. La búsqueda de la información se realizó en los idiomas español, portugués e inglés de modo que, permitiera una recopilación más completa y certera acerca del tema de interés, para posteriormente ir incluyendo únicamente las referencias que se ajusten de forma más completa con el enfoque de la revisión bibliográfica; así mismo se descartó el contenido que no se adecuara a los Trastornos de Salud Mental y temática planteados inicialmente en el proceso investigativo.

### 3.4 Criterios de búsqueda

**Tabla 1.** Criterios de búsqueda

Objetivo	Descriptor	Motores de búsqueda	Periodo de estudio	Idioma
1. Identificar, en la literatura científica, las drogas psicodélicas utilizadas como alternativa terapéutica en el tratamiento de trastornos de salud mental.	Drogas psicodélicas utilizadas como tratamiento para padecimientos de salud mental	Pubmed, Google Académico Scielo	2015-2024	Español Potugués Inglés
2. Describir los efectos terapéuticos documentados del uso de drogas psicodélicas en personas adultas diagnosticadas con trastornos mentales.	Efectos terapéuticos de las drogas psicodélicas en personas adultas	Pubmed, Google Académico Scielo	2015-2024	Español Portugués Inglés
3. Comparar los diferentes tipos de drogas psicodélicas empleadas según el tipo de trastorno tratado, según la evidencia publicada entre 2015 y 2024.	Comparación de los efectos entre las drogas psicodélicas con efecto terapéuticos	Pubmed, Google Académico Scielo	2015-2024	Español Potugués Inglés

**Fuente:** Elaboración propia, 2025.

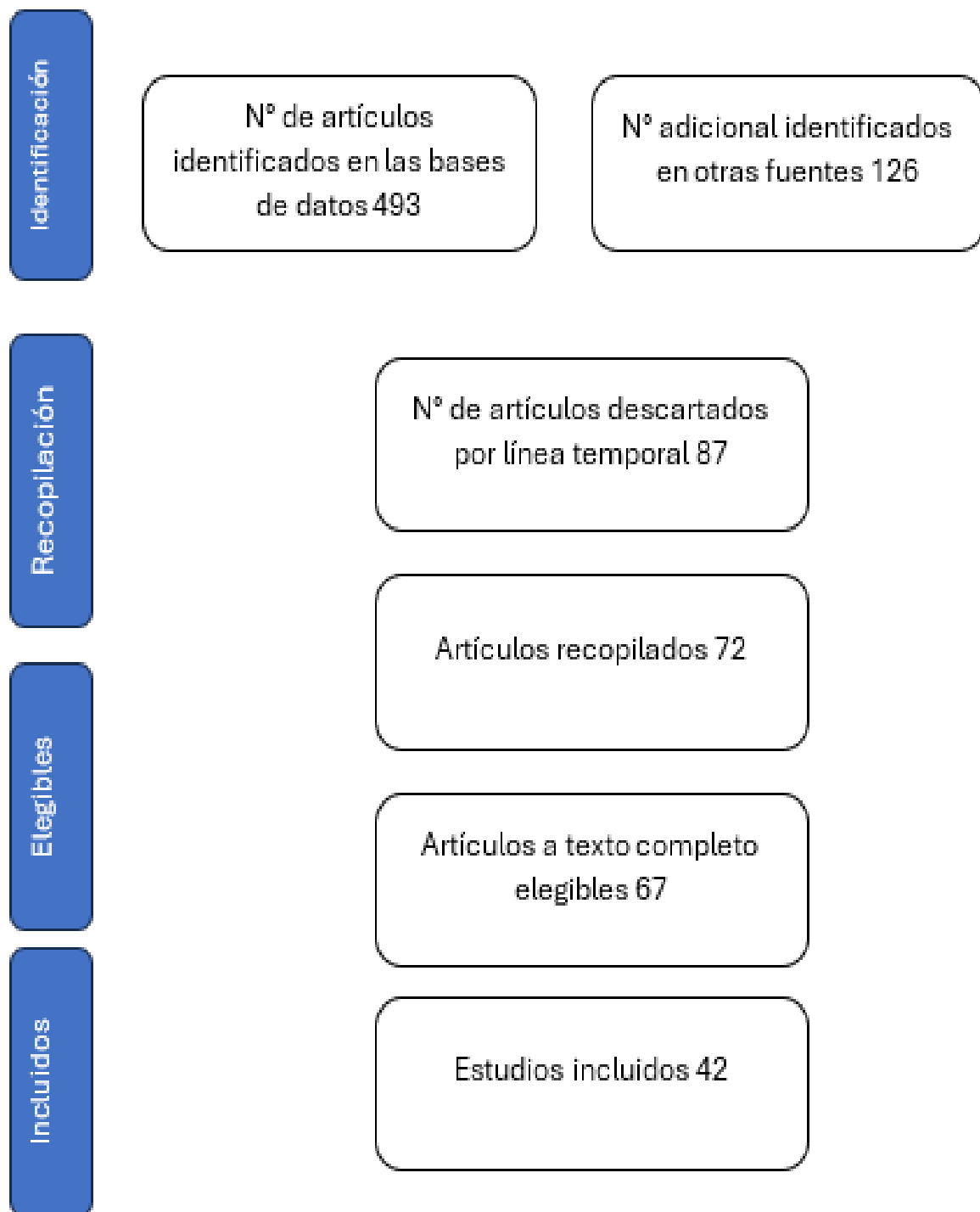
### 3.5 Criterios de inclusión y exclusión

**Tabla 2.** Criterios de inclusión y exclusión

<b>Criterios de Inclusión</b>	<b>Criterios de exclusión</b>
Artículos con una vigencia no mayor a diez años de antigüedad (período entre 2015-2024)	No se incluyeron estudios que estaban por fuera del período establecido de tiempo. (2015 -2024)
Artículos en idioma español, portugués, inglés.	Artículos que no correspondan a los idiomas establecidos previamente
Aquellos artículos cuya población sea comprendida en edad adulta (de 18 años en adelante).	Aquellos estudios que incluyan a la población pediátrica.
Tipos de estudios basados en evidencia científica (ensayos clínicos)	Tipologías de estudio de artículos de opinión personal de los autores.
Artículos científicos con el enfoque referente exclusivamente al objeto de estudio.	Aquellas investigaciones que tratasen de otras temáticas distintas a las establecidas en la investigación.

**Fuente:** Elaboración propia, 2025.

### 3.6 Proceso de selección de la información



**Fuente.** Elaboración propia, 2025.

**Tabla 3.** Clasificación según niveles de evidencia

<b>Nivel de evidencia</b>	<b>Tipo de estudio</b>	<b>Cantidad según tipo de estudio</b>	<b>Cantidad según nivel de evidencia</b>	<b>Porcentaje</b>
1	Aleatorizado /Doble ciego	12	12	28.57 %
2	Estudio fase II /Ensayo clínico	6	6	14.29 %
3	Ensayo clínico aleatorizado	7	24	57.14
	Estudio cruzado	12		
	Ensayo abierto no aleatorizado	5		
<b>Total</b>			<b>42</b>	<b>100%</b>

**Fuente.** Elaboración propia,2025.

## **CAPÍTULO IV- ANÁLISIS DE RESULTADOS**

La presente sección pone de manifiesto los resultados y su respectivo análisis sintetizando la evidencia extraída a partir de 42 artículos científicos publicados entre 2015 y 2024, centrándose en el uso terapéutico de sustancias tales como MDMA, psilocibina, esketamina, LSD, mescalina y 5-MeO-DMT (Ayahuasca).

#### 4.1 Drogas psicodélicas utilizadas como alternativa terapéutica en el tratamiento de trastornos de salud mental

Los hallazgos de los estudios incluidos en esta revisión determinan que las drogas que son utilizadas como alternativa terapéutica para el abordaje o tratamiento de trastornos mentales corresponden a las siguientes sustancias: LSD, MDMA, Psilocibina, DMT (Ayahuasca), mescalina, ketamina (esketamina). Tal como se resume en la siguiente tabla con la información obtenida:

**Tabla 4.** Drogas Psicodélicas empleadas como Alternativa Terapéutica en Trastornos de Salud Mental

Droga Psicodélica	Trastorno de salud mental a tratar	Vías de administración	Referencias bibliográficas
MDMA (3,4-metilendioximetanfetamina)	Trastorno de estrés postraumático (TEPT) Ansiedad y otros trastornos psicológicos	Oral	Mitchell J <sup>93</sup> , van der Kolk B <sup>94</sup> , Mithoefer M <sup>95</sup> , Zeifman R <sup>96</sup> , Ot'alora G <sup>97</sup> , Wolfson P <sup>98</sup> , Straumann I, Ley L <sup>99</sup> , Straumann I, Avedisian I <sup>100</sup> .
Psilocibina	Depresión Resistente al Tratamiento (DRT), Trastorno Depresivo Mayor (TDM), Trastorno Depresivo Bipolar,	Oral (cápsulas o solución)	Goodwin G, Croal M <sup>101</sup> , Rosenblat J <sup>102</sup> , Davis A <sup>103</sup> , Cavanna F <sup>104</sup> , Bogenschutz M <sup>105</sup> , Gukasyan N <sup>106</sup> ,

	Trastorno por Consumo de Alcohol (adicciones), Ansiedad y Depresión en pacientes con enfermedades potencialmente mortales, Síntomas de depresión en profesionales de la salud.		Aaronson S <sup>107</sup> , Stoliker D <sup>108</sup> , Swanson L <sup>109</sup> , Raison C <sup>110</sup> , Goodwin G, Aaronson S <sup>111</sup> , Back A <sup>112</sup> , Ross S <sup>113</sup> .
Dietilamida del Ácido Lisérgico (LSD)	Trastornos de ansiedad (con y sin enfermedad potencialmente mortal), Depresión	Oral	Carhart-Harris R <sup>114</sup> , Holze F <sup>115</sup> , Murphy R <sup>116</sup> , Hutten N <sup>117</sup> , Schmid Y <sup>118</sup> , Liechti M <sup>119</sup> .
DMT/Ayahuasca	Depresión Resistente al Tratamiento (DRT) con potencial antidepressivo rápido y pacientes con depresión recurrente	Intranasal Inhalación (vaporizado) Sublingual/ bucal	Reckweg J <sup>120</sup> , Rucker J <sup>121</sup> , Meling D <sup>122</sup> , Palhano-Fontes F <sup>123</sup> , Mueller M <sup>124</sup> , Uthaug M <sup>125</sup> .
ketamina (Esketamina)	Su empleo resulta útil para el Trastorno Depresivo Mayor Resistente al Tratamiento, reducción rápida de la ideación suicida, Trastorno por Consumo de sustancias (adicciones)	Intranasal	Dakwar E <sup>126</sup> , Wajs E <sup>127</sup> , Fedgchin M <sup>128</sup> , Popova V <sup>129</sup> , Canuso C <sup>130</sup> , Daly E <sup>131</sup> , Ochs-Ross R <sup>132</sup>
Mescalina	La respuesta psicodélica en	Oral	Klaiber A <sup>133</sup> ,

	los participantes y los efectos subjetivos agudos muestran una dosis-dependencia de sus efectos		Ley L <sup>134</sup>
--	---	--	----------------------

**Fuente.** Elaboración propia, 2025.

La tabla 4 proporciona evidencia de las drogas psicodélicas utilizadas como alternativa terapéutica para trastornos de salud mental.

Como parte del plan metodológico, la gran mayoría de los estudios seleccionados para esta investigación corresponden a Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA), de diseño doble ciego y controlados con placebo o sustancias inactivas. Un estudio doble ciego corresponde a un método experimental que se utiliza para garantizar la imparcialidad y evitar incurrir en errores producidos del sesgo tanto de los participantes como de los propios investigadores por el efecto observador <sup>135</sup>.

Una de las virtudes principales de los diseños controlados con placebo es su capacidad para corroborar la eficacia terapéutica, aportando evidencia intrínseca sobre la sensibilidad del ensayo para detectar efectos clínicos. Cuando se demuestra una diferencia, esta puede ser interpretada sin referencia a hallazgos externos, así mismo, miden el efecto farmacológico total del tratamiento, permitiendo una distinción entre los eventos adversos debido al fármaco y de los ocurridos por la enfermedad subyacente <sup>136</sup>.

Además, pueden disminuir las expectativas que puedan tener las personas sometidas al estudio o bien, del investigador en cuanto a la mejoría que pueden obtener del tratamiento, debido a que ambas partes están conscientes de que algunos sujetos van a recibir una sustancia inactiva. Lo que puede llegar a aumentar la capacidad del estudio para detectar los efectos reales del medicamento en análisis <sup>136</sup>.

Tal como se demuestra en la Tabla 4 que proporciona evidencia de las drogas psicodélicas utilizadas como alternativa terapéutica para trastornos de salud mental como depresión, ansiedad, trastornos por consumo de sustancias.

Como parte de las propiedades psicométricas utilizadas para la evaluación e investigación clínica, en la mayoría de los estudios realizados con psilocibina, ketamina, DMT

y MDMA hicieron uso de la Escala de Evaluación de Montgomery-Asberg (MADRS), la cual es una evaluación clínica que consta de 10 ítems para la depresión en adultos mayores de 18 años. El enfoque de dicha escala se centra en el deterioro funcional y en los síntomas somáticos, se considera que es más sensible a los cambios de los síntomas a lo largo del tiempo en comparación con otras evaluaciones para la depresión, lo que sugiere ser una buena opción de evaluación estandarizada para el monitoreo de los resultados del paciente <sup>137</sup>.

Se debe realizar una sumatoria de todos los ítems para obtener una puntuación general (de 0 a 60), conforme se van obteniendo puntuaciones más altas reflejan síntomas depresivos más graves <sup>137</sup>.

Tal como ocurre en los estudios con psilocibina, en donde se muestran reducciones significativas y, en muchos casos, sostenidas de los síntomas depresivos conforme el paso del tiempo como en el estudio de Raison C y compañía, donde se reportó una diferencia significativa de -12.3 puntos en la Escala en comparación con el placebo (niacina) tras haber transcurrido 43 días y al haber administrado una dosis única de psilocibina de 25 mg para el Tratamiento Depresivo Mayor <sup>110</sup>.

El ensayo realizado por Goodwin G y colaboradores, mediante un estudio doble ciego de Fase II para un total de 233 pacientes, observaron que la dosis de 25 mg demostró ser superior a la dosis de 1 mg (de control), con una diferencia de -6.6 puntos en la Escala MADRS monitorizada desde el inicio hasta semana 3 como criterio de valoración principal, para tratar la Depresión Resistente a Tratamiento <sup>111</sup>.

Aaronson S y colegas, realizaron un ensayo clínico para establecer la seguridad y eficacia de la psilocibina en pacientes con trastorno bipolar II, en un episodio depresivo actual, los reportes destacan que todos los participantes en el estudio obtuvieron puntuaciones más bajas en la Escala MADRS (reducción media de 24.0 puntos), una vez transcurrida la tercer semana <sup>107</sup>.

Así mismo, en el estudio de Rosenblat J et al. <sup>102</sup>, concluyeron que la psicoterapia asistida con dosis repetidas de psilocibina basadas en signos de recaída o recurrencia de síntomas, y que no se presentaran eventos adversos adicionales o problemas de seguridad, mostró efectos antidepresivos significativos con una seguridad adecuada, comparable a la de ensayos previos. La reducción fue acumulativa en las puntuaciones medias de MADRS, tras haber transcurrido dos semanas después de la dosis más reciente en comparación con la

puntuación inicial (situándose en el rango grave de 30.5); cuya reducción fue mayor con cada dosis posterior.

Destacan también que, aunque los resultados han sido prometedores, se han observado varias limitaciones importantes en los ensayos como, por ejemplo, el tamaño relativamente pequeño de las muestras, el desenmascaramiento funcional y los efectos de expectativa pueden contribuir a un volumen importante en cuanto a los efectos observados en muchos ensayos completados <sup>102</sup>.

Adicionalmente, un aspecto que no es exclusivo de los ensayos con psilocibina, son los estrictos criterios de elegibilidad como la exclusión de comorbilidades significativas, trastornos de la personalidad, bipolaridad, tendencias suicidas, etapas avanzadas de resistencia al tratamiento entre otras, que se suelen utilizar en los ensayos clínicos. Por lo que el uso de criterios de selección estrictos ocasiona una reducción en cuanto a la generalización a entornos clínicos reales, dado que las altas tasas de comorbilidad y complejidad ocurren con mayor frecuencia <sup>102</sup>.

En el caso de la ketamina, que destaca por la rapidez de su efecto terapéutico mediante la rápida acción en pacientes con riesgo inminente de suicidio, la esketamina intranasal mostró una mejora significativamente mayor en la escala MADRS a las 4 horas con una diferencia de -5.3 en dicha escala, mostrando una reducción de la ideación suicida manteniéndose a las 24 horas tras la administración de la dosis inicial, en comparación con el grupo tratado con placebo en el estudio realizado por Canuso C y colaboradores <sup>130</sup>.

Demostró ser útil en la prevención de recaídas con el uso continuado de esketamina, dado que los pacientes lograron la remisión ( $MADRS \leq 12$ ), resultó en una superioridad clínica y estadísticamente significativa para retrasar la recaída en comparación con el tratamiento estándar por sí solo, tal como lo demuestra Daly E y demás autores en el ensayo clínico aleatorizado doble ciego multicéntrico realizado en 2019 <sup>131</sup>.

La Ayahuasca que contiene dimetilriptamina (DMT), utilizada en pacientes con depresión resistente obtuvieron una mejoría de forma rápida, con una disminución significativa de la gravedad de la depresión con base en las puntuaciones MADRS, que fueron detectables desde el primer día luego de la administración de la dosis. Los efectos antidepresivos significativos de la ayahuasca en comparación con el placebo fueron observables en todo

momento, así mismo, demostró eficacia a corto plazo, que persisten de forma significativa en los días 2 a 7; tal como establece Palhano-Fontes F y compañía <sup>123</sup>.

El MDMA, utilizada principalmente para el manejo del trauma, también se ha evaluado su efectividad en la depresión comórbida, donde los participantes del estudio mostraron reducciones estadísticamente significativas y sostenidas en las puntuaciones MADRS una vez finalizado el tratamiento e incluso en la etapa de seguimiento a los 12 meses; así como lo describen Wolfson P y compañía en el estudio piloto aleatorizado <sup>98</sup>.

Otra herramienta de evaluación es la CAPS-5 (Escala de TEPT administrada por el médico), la cual consiste en una entrevista estructurada y diseñada para realizar un diagnóstico categórico de TEPT y poder estimar una medición de la gravedad de sus síntomas. Dicha herramienta se ajusta a los criterios del DSM-5 (Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, 5ª ed.) con síntomas B, C, D y E que se clasifican por frecuencia e intensidad, los cuales se van sumando para obtener los índices de gravedad <sup>138</sup>.

Además de evaluar los 20 síntomas de TEPT del DSM-5, el enfoque de las preguntas se centra en el inicio y la duración de los síntomas, la angustia subjetiva, el impacto de los síntomas en el funcionamiento social y ocupacional, si hubo una mejora o no de los síntomas desde la evaluación anterior de CAPS, la validez general de la respuesta, la gravedad general del TEPT, así como las especificaciones para el subtipo disociativo (despersonalización y desrealización) <sup>138</sup>.

Tal como lo expresan Mitchell et al. <sup>93</sup>, en un ensayo de Fase III, aleatorizado y doble ciego, en dicha investigación para el tratamiento del TEPT la escala utilizada fue CAPS-5 (punto final primario), destacan que el MDMA produjo una atenuación significativa, además de robusta en cuanto a las puntuaciones en la escala CAPS-5 en comparación con el placebo. Una vez finalizado el estudio, 18 semanas después del inicio del tratamiento, el 67% de los participantes en el grupo de MDMA ya no cumplían con los criterios diagnósticos de TEPT, frente al 32% en el grupo placebo. Se observó un tamaño de efecto bastante importante y una mejoría de los síntomas.

Por su parte, en el estudio de Mithoefer y colaboradores de Fase II, se centró específicamente en poblaciones consideradas de alta vulnerabilidad como veteranos militares, bomberos y oficiales de policía, la Escala utilizada para el estudio fue la de CAPS-IV, los hallazgos obtenidos a dosis activas (75 mg y 125 mg) demostraron una reducción significativa

en la gravedad de los síntomas del TEPT en contraste con la dosis de control activo de 30 mg<sup>95</sup>.

En el seguimiento a los 12 meses, los participantes tuvieron una disminución clínicamente significativa con respecto al diagnóstico para el TEPT según la escala CAPS-IV. Se documentó que la terapia asistida con MDMA puede alterar fundamentalmente la estructura de rasgos de personalidad, mediante una reducción del neuroticismo y aumentando la apertura mental<sup>95</sup>.

Ot'alora et al.<sup>97</sup>, mediante un ensayo clínico de Fase II con un diseño de dosis-respuesta, realizado con múltiples equipos de terapia para evaluar la generalización del método. Como medida del resultado primario se utilizó la Escala CAPS-IV. Los grupos que recibieron dosis activas (100 mg y 125 mg) presentaron mayor reducción en la severidad de los síntomas en con respecto al grupo al cual se les administró dosis baja (40 mg). Tras un seguimiento de 12 meses tras la última sesión con MDMA, el 76% de los individuos ya no cumplían con los síntomas característicos del Trastorno.

El estudio llevado a cabo por Zeifman y compañía, en donde la Escala utilizada es : CAPS (para evaluar la severidad del TEPT). Se demostró que la alianza terapéutica o la relación de confianza entre paciente-terapeuta, constituye un predictor clave del éxito en la reducción de los síntomas de la escala CAPS post-tratamiento (sesiones 4 y 9). La alianza terapéutica explicó entre el 11% y el 40% de la varianza en los resultados del tratamiento, lo cual resalta la importancia de la psicoterapia en el tratamiento con MDMA<sup>96</sup>.

van der Kolk y colegas, realizaron un análisis del ensayo de Fase III centrado en la autoexperiencia y capacidades de afrontamiento. También hicieron uso de la escala CAPS-5, donde los pacientes con niveles altos de alexitimia (dificultad para identificar y describir emociones) mostraron las mayores mejoras en las puntuaciones CAPS-5 tras el tratamiento con MDMA. El tratamiento mejoró procesos mentales transdiagnósticos de la autoexperiencia, lo que a su vez facilitó la reducción de la sintomatología del trauma medida por la escala<sup>94</sup>.

Dentro de las principales diferencias entre las escalas CAPS-IV (Escala de TEPT Administrada por el Clínico, versión DSM-IV) y CAPS-5 (DSM-5) que lograron ser identificadas en los estudios analizados, radica en los criterios diagnósticos, el número de síntomas evaluados y variaciones en sus sistemas de puntuación<sup>93,96</sup>.

En el caso con el DSM-5 y número de síntomas, la escala CAPS-IV evalúa los 17 síntomas del trastorno de estrés postraumático (TEPT) que se encuentran definidos en el DSM-IV. Por su parte, la CAPS-5 evalúa los 20 síntomas del trastorno según los criterios del DSM-5, incluyendo dimensiones como la intrusión, evitación, alteraciones negativas en el ánimo/cognición y alteraciones en la alerta/reactividad. Tal como lo destaca Mitchell J en su estudio <sup>93</sup>.

En los ensayos clínicos de fase II que utilizaron la CAPS-IV, se requería generalmente una puntuación basal de  $\geq 50$  para cumplir con los criterios de inclusión de los participantes en el estudio. En los estudios más recientes de fase III que utilizaron la CAPS-5, el grado de TEPT severo se considera con una puntuación  $\geq 35$ , mientras que el rango de severidad moderada se encontró entre 23 y 34. La remisión del cuadro clínico en la escala CAPS-5, como la pérdida del diagnóstico con una puntuación total  $\leq 11$ . En estudios con CAPS-IV, se evaluaba la respuesta clínica mediante una reducción del 30% o más en la puntuación total <sup>93</sup>.

Todos los artículos revisados e incluyendo a todos los tipos de drogas psicodélicas en estudio, reportan un monitoreo exhaustivo de signos vitales tanto de presión arterial como frecuencia cardíaca, así como de los posibles eventos adversos, donde cabe destacar que la mayoría son de intensidad leve a moderada y que ocurren de forma transitoria, demostrando tener prioridad en cuanto a la seguridad del proceso; tal como lo indican Wolfson, Strauman, Cavanna, Gukasyan, Aaronson, Stoliker en sus respectivas publicaciones <sup>98,99,104,106,107,108</sup>.

En los estudios clínicos con sustancias psicoactivas, el uso de placebos inertes (como lactosa, manitol o solución salina) frecuentemente resulta en un desenmascaramiento (unblinding) de forma temprana, ya que tanto los participantes como los investigadores pueden distinguir rápidamente la ausencia de efectos físicos o psicodélicos. El cegamiento de la asignación del tratamiento en ensayos clínicos en psiquiatría se considera de gran importancia <sup>139</sup>.

Los ensayos clínicos aleatorizados (ECA), consagran el cegamiento como un elemento crítico para la validez de cualquier afirmación de que un tratamiento es mejor que otro. Este elemento es deseable para la aleatorización, la asignación del tratamiento, así como para la evaluación de los resultados. Para mitigar este sesgo, varios de los estudios analizados emplearon placebos activos capaces de imitar los efectos secundarios sin actividad psicodélica <sup>139</sup>.

Como en el estudio realizado por Raison C y demás autores, donde utilizaron Niacina (Ácido Nicotínico), el placebo activo más común en estudios de psilocibina para depresión y ansiedad. Se utiliza en dosis de 100 mg a 250 mg debido a que induce al enrojecimiento o rubor facial (flushing), una sensación de hormigueo o calor en la piel que el paciente puede confundir con el inicio de un efecto farmacológico, lo que se cree que se ayuda al enmascaramiento del proceso <sup>110</sup>.

Así mismo, en el estudio aleatorio cruzado, ciego y controlado del autor Ross S y compañía, para investigar la eficacia de una única sesión de dosificación de psilocibina (0,3 mg/kg) frente a una sesión de dosificación de un control activo (niacina 250 mg), administrada junto con psicoterapia, para el tratamiento de la ansiedad o la depresión clínicamente significativas en pacientes con cáncer potencialmente mortal <sup>113</sup>.

El estudio del Instituto Central de Salud Mental ejemplifica un enfoque más académico y metodológicamente conservador. El uso de un placebo activo de niacina (250 mg) constituye una fortaleza importante, dado que aborda de mejor manera el riesgo de desenmascaramiento al producir efectos somáticos de forma transitoria. El ensayo aleatorizado y controlado se realizó bajo estricta supervisión de los reguladores europeos, reforzando aún más la solidez metodológica <sup>140</sup>.

La Difenhidramina se ha utilizado específicamente en estudios aleatorizados doble ciego de psilocibina, como en el estudio de Bogenschutz M y colegas, para el trastorno por consumo de alcohol, en dosis de 50 mg a 100 mg, proporcionando efectos sedantes y cierta sensación física que busca diferenciarlo de un placebo totalmente inerte. A los participantes se les ofrecieron 12 semanas de psicoterapia manualizada y se les asignó aleatoriamente recibir psilocibina frente a difenhidramina durante dos sesiones con la medicación de un día de duración. Como resultado destacan que la administración de psilocibina en combinación con psicoterapia produjo una disminución significativa en el porcentaje de consumo excesivo de bebidas alcohólicas, siendo superior a la producida por el placebo activo y la psicoterapia <sup>105</sup>.

El empleo de dosis bajas o ultra-bajas (Active Control), como en algunos estudios utilizan una dosis sub-terapéutica de la misma sustancia, como en el caso de 1 mg de psilocybin o 30 mg de MDMA como control activo, tal como se describe en el estudio de Mithoefer M y colaboradores, ambos bajo el supuesto de que los efectos físicos leves podrían ayudar a mantener el ciego mejor que un compuesto ajeno o inerte <sup>95</sup>.

Informes anteriores que comparan la MDMA con un placebo inactivo, y el estudio actual que utiliza dosis bajas de MDMA como comparador, muestran que este modelo de psicoterapia sin una dosis activa de MDMA conduce a una mejora en la puntuación total del CAPS-IV, pero el efecto combinado de la psicoterapia junto con dosis activas de MDMA es significativamente mayor <sup>95</sup>.

Existen limitaciones en cuanto al cegamiento durante la realización de los ensayos puesto que, a pesar de estos esfuerzos realizados, se reporta que el cegamiento funcional es casi imposible debido a la intensidad de los efectos psicodélicos. En algunos estudios, la mayoría de los participantes y facilitadores fueron capaces de identificar correctamente su grupo de asignación tras la sesión. Por ello, se da prioridad al uso de evaluadores independientes o externos, que no están presentes durante las sesiones de dosificación, para la medición de los resultados clínicos ciegos <sup>95</sup>.

Como, por ejemplo, en el estudio realizado por Wolfson P y colaboradores, donde al final de cada sesión ciega, se pidió a los participantes y a los miembros del equipo de co-terapia que sí podían adivinar si se había administrado MDMA o placebo en la sesión. Los investigadores fueron capaces de deducir correctamente 32 de las 36 sesiones, representando un 88,9 % de asertividad, mientras que el porcentaje de error fue 11,1 % al equivocarse únicamente en 4 de las 36 sesiones que se llevaron a cabo <sup>98</sup>.

El cegamiento fue satisfactorio en el grupo de placebo en el ensayo de Murphy R et al. <sup>117</sup>, aunque no fue completo en el grupo al que se les administró LSD. Las sensaciones agudas de aumento de energía y bienestar siguieron siendo significativas en los análisis que se limitaron a los participantes que informaron de incertidumbre con respecto a la asignación de dosis. Así mismo, los análisis de seguimiento mostraron que los efectos agudos no se eliminaron al tener un control sobre la expectativa ni fueron predichos de manera significativa.

Por su parte, en el estudio aleatorio, doble ciego y controlado con fármaco activo de Fedgchin M y demás autores, optaron por realizar todas las evaluaciones MADRS vía telefónica mediante evaluadores independientes que desconocían detalles del protocolo a seguir durante el estudio, debido a los efectos disociativos transitorios observados con la esketamina, que podrían llegar a causar el desenmascaramiento funcional del personal, incluidas las visitas del estudio, el estado clínico del paciente y los efectos secundarios

presentados durante el ensayo. Las evaluaciones MADRS debían realizarse dos días previos a la administración del aerosol nasal <sup>128</sup>.

Swanson L y compañía, destacan la importancia de tener en cuenta los efectos de expectativa en cualquier estudio con sujetos humanos, principalmente cuando se trata de drogas psicodélicas. En el estudio que llevaron a cabo, mediante un ensayo piloto aleatorizado, no realizaron mediciones de las expectativas de los participantes antes del experimento <sup>109</sup>.

Luego de la segunda sesión, el 100 % de los participantes reveló correctamente la condición experimental cuando se les pidió que adivinaran en qué sesión habían recibido psilocibina. Aunque, los efectos de las expectativas en los resultados probablemente se vean mitigados por el hecho de que los participantes desconocían cómo se medía la supresión del entorno en el experimento <sup>109</sup>.

En el estudio de Mitchell J et al. <sup>93</sup>, de terapia asistida con MDMA para el TEPT grave: un estudio de fase III, se utilizó un grupo de evaluadores independientes, ciegos para los observadores. Las mediciones de los evaluadores se realizaron al inicio del estudio y después de cada sesión experimental mediante entrevistas por vídeo. Los evaluadores independientes no vieron repetidamente al mismo participante y desconocían el diseño completo del estudio, el número de visitas, la asignación del tratamiento, así como todos los datos recopilados por el equipo terapéutico luego del inicio del estudio.

Con la finalidad de garantizar que todo el personal del centro y del patrocinador estuviera protegido de las medidas de los resultados del estudio, las mediciones de los resultados primarios y secundarios se recopilaron del grupo de evaluadores independientes cegados y se almacenaron en una base de datos específica, desligada de la base de datos clínicos cegados <sup>93</sup>.

Resulta un hecho que las expectativas de los participantes y de los investigadores pueden llegar a influir en la valoración de una respuesta a la intervención realizada, al comportar un riesgo de sesgo en cuanto a la clasificación. Razón por la cual, se emplean técnicas de enmascaramiento o ciego, evitando, por tanto, que haya un favorecimiento a la valoración de la intervención por la cual puedan tener mayor inclinación los ejecutantes del estudio, que, aunque se tenga una postura imparcial, los primeros resultados obtenidos pueden influir sobre las expectativas de los siguientes <sup>141</sup>.

De esta forma, el cegamiento se complementa con la aleatorización para tratar de garantizar la objetividad e imparcialidad tanto de investigadores como de participantes del ensayo. Asimismo, es preciso realizar la advertencia que cuando se emplea enmascaramiento se debe de preestablecer protocolos que permitan infringir el cegamiento en casos de efectos adversos graves y faciliten la interrupción del ensayo por motivos de seguridad en casos donde se considere necesario <sup>141</sup>.

Por otra parte, la evidencia muestra una diferenciación clara entre los estudios de seguridad farmacológica y los de eficacia terapéutica, donde la intervención psicológica es mínima, enfocada en la seguridad física y la monitorización de signos vitales durante el periodo de acción de la sustancia, y la orientación se centra en la farmacocinética y farmacodinámica del fármaco en análisis.

Tal como en los estudios de Fase I para evaluar la seguridad y los efectos psicoactivos de una formulación vaporizada de 5-metoxi-N,N-dimetiltriptamina (GH001) en voluntarios sanos de Reckweg J y asociados, el cual tuvo como objetivo evaluar el impacto de cuatro niveles de dosis diferentes de una nueva formulación vaporizada de 5-MeO-DMT administrada por inhalación en dosis únicas, y en un régimen de escalada de dosis individualizado sobre la seguridad, tolerabilidad y los efectos psicoactivos relacionados con la dosis en voluntarios sanos <sup>120</sup>.

Se pudo observar efectos notables una vez que se administró dosis únicas de 6, 12 y 18 mg, donde la mayoría de las experiencias máximas ocurrieron tras el aumento gradual de la dosis individualizada. Las medidas de cognición, estado de ánimo y bienestar no se vieron afectadas por el 5-MeO-DMT. Los efectos adversos fueron en general leves y se lograron resolver de forma espontánea. Concluyendo que, el aumento individualizado de la dosis de DMT puede ser preferible con respecto a una monodosis para eventuales aplicaciones clínicas que tienen como objetivo maximizar la experiencia para originar una fuerte respuesta terapéutica <sup>120</sup>.

Por su parte, en el ensayo controlado con placebo, de dosis única ascendente, para evaluar la seguridad, farmacocinética y el efecto sobre los estados alterados de conciencia del 5-metoxi-N,N-dimetiltriptamina intranasal de Rucker J y compañeros, realizaron una investigación acerca de la seguridad, tolerabilidad, farmacocinética y farmacodinámica de una nueva formulación intranasal de sal benzoato de 5-MeO-DMT, en participantes sanos. La

formulación intranasal de DMT fue bien tolerada, con incrementos proporcionales a la dosis en cuanto a los efectos farmacocinéticos y farmacodinámicos. La corta duración de acción y la inducción de experiencias místicas implica el potencial clínico <sup>121</sup>.

Mueller M et al. <sup>124</sup>, evaluaron la farmacocinética y farmacodinámica mediante la monitorización de las concentraciones plasmáticas del fármaco y sus metabolitos, los efectos subjetivos, los eventos adversos y los parámetros cardiovasculares en el ensayo doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo con 31 voluntarios. Cada participante recibió tres tratamientos aleatorizados: harmina bucal, harmina bucal con placebo intranasal, placebo completo, utilizando un esquema de dosificación intermitente repetida.

La N,N-dimetiltriptamina produjo perfiles farmacocinéticos consistentes con valores de concentración máxima y efectos agudos semejantes a los efectos psicológicos de la ayahuasca, con una duración de 2 a 3 horas. Todas las condiciones farmacológicas fueron seguras y bien toleradas, lo que constata la idoneidad de la formulación para aplicaciones clínicas <sup>124</sup>.

Los ensayos de Fase II y III para trastornos como el TEPT o la depresión mayor utilizan un modelo de apoyo psicológico que incluyen tres fases clave:

- **Preparación:** la cual abarca alrededor de 2-8 horas y por lo general consta de 3 sesiones previas a la dosificación, en ensayos particulares como en el caso de la psilocibina en el estudio de Back A et al, se reportó dos visitas de preparación. La finalidad es establecer una alianza terapéutica sólida, construir confianza y preparar u orientar al paciente acerca del manejo de experiencias, recuerdos o sentimientos que pueden llegar a ser difíciles, mediante la fomentación de "inoculación de estrés" y técnicas de respiración diafragmática para mantener la estabilidad emocional, así como también, poder establecer una buena relación entre el participante y los terapeutas a cargo de llevar a cabo el estudio <sup>93,94,96,97,112</sup>.
- **Sesión de Dosificación:** "Set and Setting" las sesiones son realizadas en un entorno acogedor no clínico y cómodo, similar a una sala de estar, con música seleccionada, antifaces, para fomentar la introspección y enfoque interno, acompañada de iluminación tenue, temperatura controlada y con constante presencia de dos terapeutas (generalmente conformado por un hombre y mujer para garantizar la seguridad física y emocional para el monitoreo frecuente. Los terapeutas siguen un enfoque no directivo, permitiendo que el paciente conecte con su "inteligencia curativa interna", de forma

espontánea de modo que la intervención se realizará únicamente si el paciente solicitaba apoyo y si se manifestaba bloqueado <sup>96,97,101</sup>.

- **Integración:** abarca alrededor de 4-12 horas, se realiza en las semanas posteriores a las dosis, incluyendo de 3 a 9 sesiones normalmente, de 60 a 90 minutos. En algunos protocolos con psilocibina se incluyen sesiones específicas al siguiente día tras la administración (Día 2), y a la semana de la dosis. En esta etapa es donde ocurre el procesamiento, los "insights" o descubrimientos obtenidos para que, a su vez, se facilite la asimilación durante la experiencia o el estado alterado de conciencia para de modo que, puedan ser incorporados en cambios conductuales y emocionales duraderos <sup>101,111</sup>.

Se considera necesario la intervención de una persona debidamente capacitada puesto que no solo se pueden desaprovechar los beneficios de los psicodélicos, sino que puede llegar a suceder un condicionamiento aversivo. El aspecto psicofarmacológico del set (experiencia mental del usuario) y setting (entorno), puede llegar a ser una de las experiencias más significativas de la vida de la persona o, por el contrario, ser una experiencia aterradora e incluso puede ser considerada de peligrosidad <sup>142</sup>.

La investigación clínica ha demostrado que los riesgos pueden llegar a ser altamente minimizados teniendo un uso consciente, precavido y responsable del set y setting, incluso los riesgos a nivel físico derivado del uso de estas sustancias son mínimos, su peligrosidad más que todo radica en la incapacidad de poder prever los efectos a nivel psicológico. producto de un set y setting inadecuado <sup>142</sup>.

Las experiencias psicodélicas pueden ser orientadas para mejorar el contenido, la calidad y la dirección de esta para poder lograr una experiencia mística y, por ende, mayores efectos terapéuticos. No obstante, aunque estas sustancias sean consumidas en un set y setting que carezca de mucha estructura o de forma recreativa, los psicodélicos poseen el potencial de generar experiencias místicas <sup>142</sup>.

A pesar de que las investigaciones a nivel clínico no han sido desarrolladas en una práctica enteogénica como se realiza en etnias, rituales, ceremonias, pero que sí poseen un set setting estructurado, la información recopilada por los resultados hace referencia a la experiencia psicodélica-mística, a la trascendencia, el "yo", a estados no ordinarios de conciencia, trayendo consigo efectos beneficiosos. Dicha experiencia mística, aunque en ciertas ocasiones puede llegar a ser considerada como turbia y pueda ocasionar ansiedad

inicialmente, no se considera como un efecto que necesariamente se tenga que evitar o buscar la manera de inhibirse, se considera, por el contrario, como una parte esencial para que los efectos a nivel terapéuticos sean perdurables <sup>142</sup>.

El uso asistido de los psicodélicos para el tratamiento de los diferentes trastornos de salud mental no funciona estrictamente como una terapia inmediata, en donde simplemente se cita a los participantes para administrarles una sustancia o fármaco, esencialmente, todas las terapias constan de una etapa de preparación antes de consumir la sustancia, seguida de la sesión con los psicodélicos y finalmente la integración, para la posterior evaluación de la experiencia <sup>142</sup>.

#### **4.2. Descripción de los efectos terapéuticos del uso de drogas psicodélicas en personas con Trastornos de Salud Mental.**

Con base en la evidencia científica reportada en los ensayos o estudios analizados acerca de los efectos terapéuticos en la reducción de los síntomas de diversos trastornos de salud mental se encuentran los siguientes:

La Depresión Mayor y Resistente (TDM/DRT): la psilocibina en dosis de 25 mg produce una atenuación rápida y sostenida de los síntomas depresivos medidos con la escala MADRS, que es superior a los placebos activos como por ejemplo la niacina y comparable o siendo superior a los antidepresivos utilizados convencionalmente, con mejoras clínicas detectables desde el segundo día tras la administración y que, además, son perdurables hasta por 6 a 12 meses.

Tal como se demuestra en el estudio aleatorizado, controlado realizado por Gukasyan N y compañía, los resultados sugieren que dos dosis de psilocibina al ser administradas dentro del contexto de terapia de apoyo para el TDM produjeron efectos antidepresivos estables a lo largo de un período de seguimiento de 12 meses. Dicho estudio proporciona, además, nueva información acerca de las características cualitativas de la experiencia aguda con psilocibina que pueden predecir efectos duraderos posteriores <sup>106</sup>.

En el ensayo de fase II realizado por Raison C et al. <sup>110</sup>, con la finalidad de evaluar la magnitud, momento, durabilidad y seguridad de los efectos antidepresivos de una dosis única de psilocibina en pacientes con TDM. El tratamiento con psilocibina estuvo asociado con

reducciones sustanciales en las puntuaciones MADRS en comparación con la niacina (placebo) desde el inicio del tratamiento hasta el día 43.

También, tuvo relación con una reducción sostenida y clínicamente significativa de los síntomas depresivos y la discapacidad funcional, sin presentar efectos adversos graves. Estos hallazgos refuerzan la creciente evidencia de que la psilocibina, administrada con apoyo psicológico, podría ser una implicación prometedora para el TDM <sup>110</sup>.

El ensayo clínico doble ciego de fase II de Goodwin G, se asignó aleatoriamente a adultos con depresión resistente al tratamiento a recibir una dosis única de una formulación de psilocibina en dosis de 25 mg, 10 mg o bien, 1 mg como control, en una sola sesión en conjunto con apoyo psicológico. El cambio de la media de mínimos cuadrados desde la administración en el puntaje de la escala MADRS fue de -12,0 puntos en el grupo de 25 mg, -7,9 en el grupo de 10 mg y -5,4 en el grupo de 1 mg. Resultando en una mejora, mediante la reducción significativamente mayor en las puntuaciones totales de dicha escala en dosis de 25 mg que una dosis de 1 mg a las 3 semanas en participantes con DRT <sup>111</sup>.

Como parte de las limitaciones del ensayo, se incluyen la falta de un comparador activo, la ausencia de una muestra de participantes étnicamente distinta y la inhabilitación de personas con riesgo clínico significativo de suicidio. La intensidad del efecto subjetivo agudo de las dosis de 25 mg y 10 mg, en comparación con la dosis de 1 mg, son factores que influyen en la eficacia del ensayo doble ciego <sup>111</sup>.

Por su parte, la esketamina nasal (ketamina) también muestra una eficacia persistente en la prevención de recaídas en pacientes con DRT. Destacando por la rapidez de acción, ocasionando una reducción de la ideación suicida y los síntomas depresivos en cuestión de horas. La esketamina nasal ha demostrado efectividad en cuanto a la prevención de recaídas a largo plazo en pacientes con depresión resistente.

En un estudio multicéntrico doble ciego de prueba de concepto, a 68 participantes se les asignó de forma aleatoria a recibir esketamina (84 mg) o placebo dos veces por semana durante 4 semanas, realizado por Canuso C y compañía, se observó una mejoría significativamente mayor en la puntuación en la escala MADRS en el grupo de esketamina en comparación con el grupo placebo a las 4 horas. Se observó un rápido inicio de los efectos antidepresivos en pacientes con DRT, y de algunas medidas de ideación suicida, entre pacientes deprimidos con riesgo inminente de suicidio <sup>130</sup>.

La ventaja numérica de la esketamina en cuanto criterios de valoración propone que pudiera representar, además, un tratamiento importante para superar la brecha existente en cuanto a eficacia, principalmente por el inicio de acción retardado de los antidepresivos estándar <sup>130</sup>.

Daly et al. <sup>131</sup>, mediante un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico, doble ciego de fase III, en donde los participantes recibieron tratamiento con esketamina en aerosol nasal (84 o 56 mg) más un antidepresivo oral. El tratamiento con esketamina y antidepresivos disminuyó el riesgo de recaída en un 51% entre los pacientes que lograron una remisión estable y en un 70% entre los que lograron una respuesta estable, en comparación con el tratamiento con antidepresivos y placebo.

En los pacientes con DRT que obtuvieron remisión o respuesta después del tratamiento con esketamina, el tener continuidad con aerosol nasal, además del tratamiento antidepresivo oral resultó en una superioridad clínicamente significativa para retrasar la recaída con respecto al antidepresivo más placebo <sup>131</sup>.

El Trastorno de Estrés Postraumático (TEPT), asistido con MDMA induce una reducción en las puntuaciones de la escala CAPS-5 (gravedad del TEPT) de manera consistente además de una disminución del deterioro funcional. Se ha observado que el 67% de los participantes a quienes se les administró MDMA, no cumplían los criterios diagnósticos de TEPT tras tres sesiones.

Como en el estudio de Mitchell et al. <sup>93</sup>, el ensayo clínico de fase III de la terapia asistida con (MDMA) para el tratamiento de pacientes con TEPT grave. El tratamiento se consideró eficaz mediante un análisis exploratorio de puntos finales de la reducción de los síntomas de depresión. Se registró una mejoría clínicamente significativa (una disminución de  $\geq 10$  puntos en la prueba CAPS-5), así como la pérdida del diagnóstico (prueba CAPS-5) y la remisión (pérdida del diagnóstico y una puntuación total en la prueba CAPS-5).

Destacan que la terapia puede llegar a facilitar el desbloqueo de recuerdos negativos o amenazantes con mayor autocompasión y menos vergüenza. Además, los efectos agudos prosociales e interpersonales pueden llegar a favorecer la calidad de la alianza terapéutica, siendo un factor potencialmente importante en cuanto a la adherencia al tratamiento y sus resultados <sup>93</sup>.

van der Kolk B por su parte, en su estudio aleatorizado de fase III, doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico con participantes con TEPT grave, en donde los participantes fueron asignados aleatoriamente a recibir terapia manualizada con MDMA o placebo. En el estudio, analizaron los efectos del MDMA en un grupo de personas con importantes déficits clínicos en áreas asociadas con la resistencia al tratamiento <sup>94</sup>.

Los hallazgos sugieren que los beneficios terapéuticos del MDMA podrían ser más representativos para personas con deterioro clínicamente significativo en cuanto a la regulación emocional y la autonomía reflejadas en las puntuaciones de cambio del Inventario de Capacidades Personales Alteradas tales como: conflictos interpersonales, desilusión por idealización, preocupación por abandono, deterioro de la identidad, autoconciencia, difusión de identidad <sup>94</sup>.

El Trastorno por Consumo de Alcohol (TCA): La psilocibina asistida con psicoterapia reduce significativamente el porcentaje de días de consumo excesivo de bebidas alcohólicas, durante un periodo de tiempo de 32 semanas. Tal como lo demuestra el ensayo clínico aleatorizado doble ciego con 93 participantes, llevado a cabo por Bogenschutz M y compañeros, concluyeron que la psilocibina administrada en combinación con psicoterapia generó reducciones significativas en cuanto al porcentaje de días de consumo excesivo de alcohol, siendo superior a las obtenidas con placebo activo y psicoterapia <sup>105</sup>.

El LSD y la psilocibina han mostrado aumentar el optimismo y la apertura mental, además de reducir la ansiedad en pacientes con enfermedades terminales, y se ha registrado que produce reducciones duraderas con el paso del tiempo.

Así como lo demuestra el ensayo clínico bicéntrico, con un diseño doble ciego, controlado con placebo, con dos sesiones de LSD oral (200 mg) o placebo por período por Holze F y compañía. Los efectos subjetivos agudos positivos del fármaco y las experiencias de tipo místico tuvieron relación con las reducciones a largo plazo de los síntomas de ansiedad a largo plazo, con beneficios sostenidos hasta las 16 semanas luego de sólo dos sesiones. La droga en cuestión produjo fuertes reducciones en la ansiedad, depresión y sintomatología psiquiátrica general en comparación con placebo en el primer período de tratamiento <sup>115</sup>.

Por su parte, en el ensayo ejecutado por Murphy R et al. <sup>116</sup>, en voluntarios sanos a quienes les fue asignado de forma aleatoria a grupos de dietilamida de ácido lisérgico (LSD) y placebo. Se les administró 14 dosis de 10 µg de LSD o un placebo inactivo cada 3 días por un

periodo de 6 semanas. Las primeras dosis se administraron en un entorno de laboratorio supervisado, y las demás dosis se autoadministraron en un entorno natural.

La microdosificación de LSD parece ser segura en hombres adultos sanos, al mismo tiempo que se asoció con mejoras en las calificaciones de conexión, creatividad, energía, felicidad, irritabilidad y bienestar en los días de dosificación. Aunque, para algunos voluntarios, la microdosificación ocasionó una sensación de sobreestimulación, que podría volverse abrumadora y llegar a producir ansiedad <sup>143</sup>.

También cambió las creencias retrospectivas de los participantes que habían experimentado mejoras en la energía, la felicidad y bienestar; sin embargo, se considera que la cantidad de población participante del estudio con microdosis fue insuficiente para causar cambios tangibles en el estado de ánimo general o la cognición después de 6 semanas <sup>143</sup>.

La microdosificación se refiere al consumo de una amplia gama de sustancias psicodélicas en una cantidad mucho menor que una dosis recreativa o terapéutica. La frecuencia de ingesta suele ser de forma constante, efectuándose cada 2 o 3 días, y se prolonga durante largos periodos de tiempo. Dicha frecuencia podría explicarse a un posible efecto residual de cada microdosis, que tarda de uno a dos días <sup>143</sup>.

Definir la dosis precisa para la microdosificación resulta complejo debido a la carencia de criterios universalmente aceptados dentro la comunidad científica. Esta ambigüedad surge de varios factores. Primero, la microdosificación generalmente implica el consumo de sustancias no reguladas, dificultando la identificación del fármaco o la cantidad de ingredientes activos <sup>143</sup>.

Se han identificado relativamente pocos estudios en humanos sobre la microdosificación con psicodélicos que sigan un diseño experimental de forma rigurosa. El primero fue realizado por Yanakieva y colaboradores, quienes examinaron tres dosis relativamente bajas de LSD (5, 10 y 20 µg), las conclusiones obtenidas, indicaban que el LSD afectaba la estimación de intervalos de tiempo, sin otros cambios significativos en la percepción, los procesos mentales ni la concentración <sup>143</sup>.

Además de que existe una gran variabilidad en los efectos, clases y preparación de estas sustancias, y en cuanto a las respuestas individuales a las mismas. Los efectos apropiados de la microdosificación continúan siendo objeto de debate. Mientras que algunos sostienen que la

dosis ideal debe ser sutil, otros afirman que leves alteraciones en la consciencia son indicativas de su efecto <sup>143</sup>.

En el caso de la Ayahuasca y 5-MeO-DMT, se reportan efectos antidepresivos rápidos; mostrando mejoras significativas desde el primer día post-dosis en pacientes con DRT.

Para evaluar los efectos antidepresivos de la Ayahuasca, Palhano-Fontes F y colaboradores, realizaron un ensayo clínico de brazos paralelos, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo en 29 pacientes con depresión resistente al tratamiento, los cuales recibieron una dosis única de ayahuasca o placebo. Evaluaron los cambios en la gravedad de la depresión con la Escala MADRS y la Escala de Calificación de Depresión de Hamilton al inicio del estudio y días después de la administración <sup>123</sup>.

Se observaron efectos antidepresivos significativos de la ayahuasca en comparación con placebo. Las puntuaciones de la escala MADRS fueron significativamente más bajas en el grupo de ayahuasca en comparación con placebo, este estudio provee nueva evidencia brindando respaldo en cuanto a la seguridad y el valor terapéutico de la ayahuasca, para tratar la depresión administrada en un entorno adecuado y controlado. Se reporta, además, que los efectos psicológicos agudos de la ayahuasca tardan alrededor de 4 horas incluyendo cambios perceptivos, cognitivos, emocionales y afectivos de forma intensa <sup>123</sup>.

El estudio de fase I de rango de dosis para evaluar la seguridad y los efectos psicoactivos de una formulación vaporizada de 5-metoxi-N, N-dimetiltriptamina por Reckweg J y asociados, parte de sus objetivos fueron evaluar el impacto de la 5-MeO-DMT en el funcionamiento cognitivo, el estado de ánimo y el bienestar. El estudio evaluó dosis únicas ascendentes de 2, 6, 12 y 18 mg de 5-MeO-DMT <sup>120</sup>.

El 5-MeO-DMT no provocó cambios a corto ni a largo plazo en la memoria, la atención ni la función cognitiva, en especial dos horas posteriores a la administración, los participantes no mostraron un rendimiento mejor ni peor en comparación con el valor inicial o 1 semana después de la administración de forma significativa. Resultando en concordancia con la idea de que los efectos psicoactivos del 5-MeO-DMT son de corta duración y que las funciones cognitivas y psicomotoras regresan rápidamente a su valor inicial tras la administración <sup>120</sup>.

Las dosis únicas establecidas de la formulación inhalada de 5-MeO-DMT indujeron una experiencia máxima en una minoría de participantes sanos. El aumento de dosis

individualizado fue capaz de producir una experiencia máxima en la totalidad de personas. El aumento de dosis de forma individualizada de DMT puede ser preferible para aplicaciones clínicas que tienen como objetivo maximizar los efectos psicoactivos a corto plazo para provocar una fuerte respuesta terapéutica <sup>120</sup>.

Por otra parte, en la literatura analizada se identificó un estudio que realizó el análisis de la relación entre psicodélicos y antidepresivos como en el caso de Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS):

La investigación de Goodwin et al. <sup>101</sup>, del año 2023, estudiaron acerca del uso simultáneo de Psilocibina + ISRS, mediante un ensayo fase II exploratorio. Este estudio evaluó el uso de una dosis única de 25 mg de psilocibina (COMP 360), utilizada como complemento de un fármaco antidepresivo en participantes que experimentaban un episodio actual de TDM resistente al tratamiento. Los ISRS permitidos incluían citalopram, escitalopram, fluoxetina, paroxetina, sertralina, vilazodona y vortioxetina, excluyendo del estudio a los pacientes que utilizaban múltiples terapias antidepresivas.

En dicho estudio se pudo observar que hubo eficacia mantenida, en donde la totalidad de los participantes continuaron con su medicación ISRS durante el período de seguimiento y hasta el final del estudio (semana 3). Contrario a la creencia previa de que los ISRS podrían anular el efecto del psicodélico, el estudio demostró mejoras significativas en la severidad de la depresión. Se observó una reducción media de 14.9 puntos en la escala MADRS a las 3 semanas, con tasas de respuesta y remisión del 42.1% <sup>101</sup>.

El uso conjunto fue bien tolerado, con un perfil de seguridad favorable, dentro de los efectos adversos principales reportados fue la cefalea en el 31.6% de los casos, estas fueron mayoritariamente leves y se resolvieron por sí solos o con analgésicos estándar como paracetamol o ibuprofeno, no hubo indicios de aumento en la ideación suicida o de autolesiones <sup>101</sup>.

Los ISRS no alteraron de manera significativa los efectos subjetivos agudos de la psilocibina. De hecho, se cita evidencia de que el tratamiento previo con escitalopram en voluntarios sanos puede incluso reducir las experiencias negativas, la ansiedad y los efectos cardiovasculares durante la sesión psicodélica, sin disminuir las dimensiones positivas de la experiencia. Los hallazgos sugieren que el retiro previo de los antidepresivos (que conlleva

riesgos de síndrome de abstinencia) podría no ser un requisito indispensable para que la psilocibina ejerza su efecto terapéutico, lo que aumentaría la accesibilidad al tratamiento <sup>101</sup>.

En un ensayo llevado a cabo por Carhart-Harris et al. <sup>44</sup>, en el 2021 en la publicación que lleva por título: "Trial of Psilocybin versus Escitalopram for Depression", se realizó la comparación del uso de dosis altas de psilocibina utilizando como placebo el escitalopram, frente a una dosis muy baja de psilocibina (placebo) más 6 semanas de escitalopram (10-20 mg diarios). Los resultados primarios demostraron que, no hubo una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos a las 6 semanas. Sin embargo, la mayoría de los resultados secundarios mediante otras escalas de depresión favorecieron numéricamente al grupo de psilocibina de dosis alta, aunque estos análisis no fueron corregidos para comparaciones múltiples.

#### 4.3. Comparación de los diferentes tipos de drogas psicodélicas empleadas según el tipo de trastorno tratado

**Tabla 5.** Comparación de los tipos de drogas psicodélicas de acuerdo con el trastorno de salud mental

<b>Característica</b>	<b>Psilocibina</b>	<b>MDMA</b>	<b>Ketamina / Esketamina</b>	<b>5-MeO-DMT / Ayahuasca</b>	<b>LSD</b>	<b>Mescalina</b>
<b>Trastorno / Indicación clínica</b>	(TDM), (DRT), Trastorno por Consumo de sustancias (alcohol)	(TEPT)	DRT, Riesgo de suicidio.	DRT, Depresión recurrente.	TA, Depresión	Estudios de seguridad

<b>Dosis comunes empleadas en los ensayos</b>	25 mg (dosis alta estándar); 10 mg (moderada); 1 mg (control activo).	75 mg a 125 mg (sesiones activas); 30 mg a 40 mg (control activo)	Ketamina IV: 0.5 - 0.71 mg/kg; Esketamina Nasal: 56 mg - 84 mg	5-MeO-DMT: 6 mg - 18 mg (vaporizado); Ayahuasca: 1 ml/kg (estándar)	100 µg a 200 µg (dosis plena); 10 µg a 20 µg (microdosis)	100 mg a 800 mg (clínicamente: 500 mg es dosis alta)
<b>Duración del efecto agudo</b>	4.9 horas (4-6 horas apróx).	4-6 horas (bajo un entorno de terapia).	Muy corto el efecto disociativo ocurre en 1.5-2h).	Ultra-rápida (20-90 min según vía de administración).	8.2 horas	11.1 a 14 horas (la más larga)
<b>Mecanismo de acción sugerido</b>	Agonismo de 5-HT2A; experiencias místicas como mediador.	Liberación de serotonina y oxitocina; mejorando alianza terapéutica.	Antagonista NMDA; modulación de glutamato y neuroplasticidad.	Agonista 5-HT1A/2A; inicio de acción ultrarrápido.	Agonista de los receptores de serotonina 5-HT2A, responsable de sus efectos psicodélicos agudos	Agonismo de los 5-HT2A, 5-HT1A y receptores adrenérgicos α2A

<b>Seguridad / Efectos adversos más comunes reportados</b>	Cefalea, náuseas, mareos.	Tensión muscular, náuseas, disminución del apetito.	Disociación, mareo, aumento transitorio de presión arterial.	Náuseas, vómitos, desorientación transitoria.	Ansiedad aguda, insomnio, fatiga y sueños vívidos, cefaleas, náuseas, incremento de presión arterial.	Náuseas, emesis
--	---------------------------	---	--	---	---	-----------------

**Fuente.** elaboración propia, basado en las referencias <sup>93,95,97,101,103,105,111,114,118,121,123,127,128,133</sup> .

En la tabla 5, se muestra la información de la comparación de las sustancias psicodélicas que, con respecto a las indicaciones clínicas, existe cierta especificidad de acuerdo con el tipo de trastorno por tratar, donde el MDMA se posiciona como el principal componente para el tratamiento del TEPT.

La serotonina y su transportador son de particular importancia en la generación, consolidación, recuperación de recuerdos de miedo. Se ha demostrado que los niveles reducidos del transportador de serotonina (que resultan en mayores cantidades de serotonina extracelular) auguran la propensión a desarrollar TEPT. Los datos sugieren que el MDMA podría ejercer sus efectos terapéuticos a través de un mecanismo bien conservado de la función serotoninérgica amigdalina, que regula las conductas basadas en el miedo y contribuye al mantenimiento del TEPT <sup>93</sup>.

La terapia asistida con MDMA puede facilitar la memoria de recuerdos negativos o amenazantes con mayor autocompasión y menos vergüenza e ira relacionadas con el TEPT, sumado a esto, los efectos prosociales e interpersonales agudos del MDMA pueden avalar la calidad de la alianza terapéutica, siendo un factor potencialmente importante relacionado con la adherencia al tratamiento del TEPT. Incluso, el personal médico ha sugerido que "el MDMA puede catalizar el procesamiento terapéutico al permitir que los pacientes permanezcan

emocionalmente comprometidos mientras revisitan experiencias traumáticas sin sentirse abrumados”. Tal cual lo expresan Mitchell J et al.<sup>93</sup>, en el estudio realizado en el 2021.

Así mismo, en el ensayo controlado realizado por O’tarola M y colaboradores, concluyen que la psicoterapia asistida con MDMA como un tratamiento innovador y eficaz para el trastorno de estrés postraumático, suministrando evidencia que respalda que la psicoterapia asistida con MDMA puede ser segura y eficaz en personas con TEPT crónico refractario a la medicación o la psicoterapia<sup>97</sup>.

Siendo este, el primer ensayo que utiliza múltiples equipos de terapia con terapeutas capacitados que aplican el enfoque manualizado, lo cual resulta alentador en cuanto a la probabilidad de que otros proveedores recién capacitados, puedan replicar estos hallazgos en ensayos de fase III. Además, hubo una reducción de forma significativa de los síntomas secundarios como depresión, sueño y disociación a los doce meses en comparación con el valor inicial, respaldando investigaciones previas con psicoterapia asistida con MDMA<sup>97</sup>.

Una revisión sistemática y metanálisis de ensayos controlados aleatorios de psicoterapia asistida con MDMA para el tratamiento de TEPT por parte de Shahrour G y compañía realizada en el 2024, los cuales analizaron un total de nueve estudios, demostraron que el MDMA posee una eficacia significativa para mejorar los síntomas del TEPT, optimizando tanto las tasas de respuesta como de remisión en personas con TEPT crónico resistente al tratamiento, al tiempo que mantiene un perfil de seguridad favorable<sup>144</sup>.

En términos generales, la evidencia acumulada es consecuente con la eficacia, tolerabilidad y seguridad general del uso de MDMA como complemento a la psicoterapia en el tratamiento del TEPT. Sin embargo, aún existen algunas preocupaciones con respecto al potencial abuso de MDMA, por lo que persiste la necesidad de futuras investigaciones para aumentar la confianza en la eficacia y seguridad de la MDMA en el tratamiento del TEPT<sup>148</sup>.

Se considera necesario que las investigaciones posteriores deben examinar si la eficacia y la incidencia de eventos adversos se ven influenciadas por la dosis de MDMA y las características de los participantes, así como por la gravedad de los síntomas del TEPT. La estandarización de los métodos de evaluación del TEPT resulta fundamental para viabilizar las comparaciones entre estudios y obtener hallazgos con mayor solidez<sup>144</sup>.

La Psilocibina y la Ketamina por su parte, son empleados mayoritariamente en la depresión. La Ketamina se distingue por su rapidez de acción inmediata (horas), ideal para crisis suicidas, frente a la mayor durabilidad de la psilocibina que pueden abarcar semanas o meses. Tal como se demuestra a continuación:

Este ensayo clínico exploratorio de fase II por Goodwin G y demás autores, que utilizó un diseño abierto, de dosis fija de psilocibina, para investigar la seguridad y eficacia de una forma sintética de psilocibina con apoyo psicológico, y junto con un ISRS, en pacientes con un episodio de TDM resistente al tratamiento. Se observaron mejoras significativas con respecto a la gravedad de la depresión desde el inicio hasta la tercera semana, lo que refleja que el tratamiento continuo con ISRS no inhibió el potencial terapéutico de la psilocibina <sup>101</sup>.

Las mejoras fueron evidentes en las medidas de depresión evaluadas por un médico independiente (MADRS), un investigador y un autoinforme, y persistieron desde el día 2 hasta el final del estudio. Los cambios fueron evidentes en cada ítem de la MADRS, con una mejora importante en los síntomas considerados fundamentales para la depresión. En consonancia con estos hallazgos, las medidas analizadas de calidad de vida, bienestar, afecto y ansiedad indicaron mejoras desde el inicio en todos los puntos temporales <sup>101</sup>.

Rosenblat J y compañía, en su ensayo clínico aleatorizado con psilocibina para la depresión resistente al tratamiento, destacó que tuvo efectos antidepresivos con una seguridad adecuada, comparable a ensayos anteriores. Fueron incluidos en dicho estudio el trastorno depresivo mayor y el trastorno bipolar II con presentaciones complejas, la psicoterapia asistida con psicodélicos (PAP) resultó viable en pacientes complejos con efectividad antidepresiva preliminar con seguridad y tolerabilidad adecuadas. Las dosis repetidas se vincularon con mayores reducciones en la gravedad de la depresión <sup>102</sup>.

En el ensayo clínico aleatorizado por Davis A y colegas, se encontró que la terapia asistida con psilocibina fue eficaz para producir efectos antidepresivos grandes, rápidos y sostenidos en pacientes con trastorno depresivo mayor. Los hallazgos actuales en pacientes con TDM son congruentes con los resultados de estudios que informaron sobre la efectividad de la terapia asistida con psilocibina con efectos antidepresivos entre pacientes con enfermedades como el cáncer con angustia psicológica y un pequeño estudio abierto de pacientes con depresión resistente al tratamiento <sup>103</sup>.

Gukasyan N y compañía, destacan también los efectos antidepresivos de la terapia asistida con psilocibina en el estudio controlado aleatorizado para evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento. Este estudio sugiere que dos dosis de psilocibina administradas en el contexto de terapia de apoyo para el TDM produjeron efectos antidepresivos amplios y estables a lo largo de un período de seguimiento de 12 meses, particularmente la depresión, medida mediante evaluaciones ciegas calificadas por el médico, donde se produjo disminuciones sustancialmente, luego del tratamiento y se mantuvo baja a los 1, 3, 6 y 12 meses posteriores a la terapia <sup>106</sup>.

Los autores hacen hincapié que en investigaciones futuras, se pueda explorar la posibilidad de que la eficacia del tratamiento con psilocibina en el TDM pueda ser sustancialmente más prolongada que los 12 meses observados en el presente estudio, dado que la mayoría de las investigaciones recientes sobre la eficacia de los antidepresivos a largo plazo, descartan del seguimiento a los que no responden y se centran en la tasa de recaída entre los que sí presentan respuesta a un fármaco en particular, que a menudo representan una minoría de la muestra por intención de tratar <sup>106</sup>.

Con respecto a la ketamina, donde se buscaba evaluar la seguridad y eficacia a largo plazo del aerosol nasal de esketamina más un nuevo antidepresivo oral en pacientes con depresión resistente al tratamiento, en el estudio de fase II, abierto, multicéntrico a largo plazo (hasta 1 año), por parte de Wajs E et al. <sup>127</sup>, ha demostrado una eficacia y tolerabilidad favorables en estudios a corto plazo de pacientes con DRT, el tratamiento a largo plazo con aerosol nasal de esketamina evidencia una tolerabilidad aceptable y un perfil de eventos adversos equiparable al de los estudios a corto plazo en pacientes con TRD.

El estudio multicéntrico de fase III, doble ciego, con control activo, llevado a cabo por Popova V y colegas, para la evaluación de eficacia y seguridad del aerosol nasal de esketamina (56 /86 mg), combinado con un antidepresivo oral. El cambio en la puntuación MADRS con esketamina más antidepresivo fue mayor de forma significativa que con antidepresivo más placebo al segundo día; asimismo, se registró una mejoría clínicamente significativa en el grupo de esketamina más antidepresivo, lo que respalda la eficacia y seguridad del fármaco como una opción para la depresión de acción rápida para pacientes con DRT, puesto que, las opciones actuales de tratamiento presentan limitaciones considerables en cuanto a eficacia y aceptabilidad por parte del paciente <sup>129</sup>.

La mayoría de los estudios destacan el potencial terapéutico de la ketamina para la depresión, particularmente para la DRT, sin embargo, en el ensayo cruzado de Dakwar E y compañía, obtuvieron mejoras en el trastorno por consumo de cocaína, lo que sugiere que los fenómenos de tipo místico desempeñaron un papel preponderante en el impacto conductual de la ketamina. También demostraron que produce diversos efectos psicoactivos, de forma transitoria y bien tolerados durante los procedimientos de administración, sin incidencia de toxicidad conductual ni aparición de abuso. Los fenómenos disociativos se han correlacionado con la actividad antidepresiva y, según los datos recopilados en un pequeño ensayo, la intensidad de la experiencia de tipo místico provocada por la ketamina puede aumentar la motivación para suspender el consumo de drogas <sup>126</sup>.

Revisiones sistemáticas acerca del empleo de ketamina para Trastornos por consumo de sustancias (como cocaína), muestran que esta molécula logró aumentar la motivación para dejar la cocaína y por ende hubo reducciones significativas en el consumo de esta y reduciendo a su vez, el ansia inducida por estímulos. Los informes brindados por los mismos participantes del estudio indicaron que estos efectos fueron mediados por experiencias místicas inducidas por la ketamina <sup>126</sup>.

Aunque los rápidos efectos antidepresivos de la psilocibina son semejantes a los indicados con la ketamina, los efectos terapéuticos son distintos, puesto que, los de la ketamina suelen tardar de unos pocos días a dos semanas, mientras que el estudio actual evidenció que la respuesta antidepresiva clínicamente significativa de la terapia con psilocibina persistió durante al menos cuatro semanas, con el 71% de los participantes que continuaron mostrando una respuesta clínicamente significativa en la cuarta semana de seguimiento. Además, se manifestó que la psilocibina tiene un bajo potencial de adicción y un perfil mínimo de eventos adversos, lo que supone ventajas terapéuticas con un menor riesgo de problemas asociados en comparación con la ketamina <sup>145</sup>.

Con respecto a los parámetros farmacocinéticos y a la duración de las sesiones, existe una clara diferencia entre los estudios, mientras que las terapias con mescalina y LSD requieren un monitoreo de 10 a 12 horas, lo que genera una diferencia mayor frente a la Esketamina o el 5-MeO-DMT en donde las sesiones tardan cerca de 1 a 2 horas:

Tal como lo indican Ley L et al.<sup>134</sup>, en el estudio cruzado aleatorizado doble ciego controlado con placebo en participantes sanos. Los parámetros descriptivos para las curvas de

respuesta subjetiva aguda son conocidos también como “cualquier efecto de la droga” a lo largo del tiempo para cada sustancia. La duración de los efectos subjetivos agudos de las sustancias analizadas decrece en este orden: mescalina > LSD > psilocibina.

La mayor duración de la acción de la mescalina en comparación con el LSD fue atribuible a que tuvo un inicio más lento, su mayor tiempo hasta el efecto y una meseta máximos más amplia de la curva subjetiva de efecto-tiempo. Además de su inicio retardado y su efecto máximo posterior, el inicio y el tiempo máximo del efecto de 500 mg de mescalina demostraron una mayor variación interindividual en comparación con el LSD y la psilocibina<sup>134</sup>.

Estas diferencias farmacocinéticas entre las dos sustancias pueden ser las únicas diferenciaciones farmacológicas clínicamente relevantes entre la mescalina y el LSD. Se encontró que la farmacocinética de la mescalina era proporcional a la dosis con una cinética de eliminación lineal. Además, se observó una estrecha relación entre las concentraciones plasmáticas de mescalina y sus efectos subjetivos presentados en los participantes, semejantes al LSD y la psilocibina. Por lo tanto, los efectos subjetivos de la mescalina, el LSD y la psilocibina en dosis equivalentes fueron comparables<sup>134</sup>.

La mescalina posee una semivida de eliminación promedio de 6 horas en humanos, los metabolitos de la mescalina se encuentran en la orina, el plasma y el líquido cefalorraquídeo. Aproximadamente el 81,4% de la dosis oral de mescalina en humanos se excreta sin cambios mediante vía urinaria. Dentro de las primeras 24 horas, aproximadamente el 87% de la mescalina se ha eliminado y el 92% lo realiza dentro de las 48 horas. La administración oral de mescalina puede resultar en una mayor desaminación a través del hígado en relación con una inyección intravenosa con una distribución sistémica rápida<sup>146</sup>.

En el ensayo aleatorizado de fase II de Holze F y demás autores, de terapia asistida con dietilamida de ácido lisérgico, tras la administración oral de 200 µg de LSD o placebo por período, y luego de una evaluación exitosa, cada paciente fue asignado a un investigador/terapeuta que guió todas las sesiones de tratamiento y las visitas durante todo el estudio. Las sesiones de tratamiento tardaron aproximadamente 12 horas y las visitas de estudio, aproximadamente 1 hora. Se llevaron a cabo un total de 161 sesiones de día completo (80 de LSD y 81 de placebo), y la duración del ensayo por paciente fue de 12 meses, con un seguimiento a lo largo de 16 semanas para ambos tratamientos<sup>115</sup>.

Por su parte, en el ensayo de Fedgchin M y colaboradores, para el estudio de la eficacia y seguridad del aerosol nasal de esketamina en dosis fija combinado con un nuevo antidepresivo oral en la depresión resistente al tratamiento, indican que en cada día de tratamiento intranasal, aproximadamente la mitad de los pacientes tratados con esketamina/antidepresivo se consideraron listos para el alta una hora después de la dosis de acuerdo con la Evaluación global de preparación para el alta, y aproximadamente 97% restante, estaban listos para el alta 1,5 horas después de la dosis. No se observó evidencia de síntomas de abstinencia durante las 2 semanas posteriores al término del tratamiento con esketamina/antidepresivo evaluado mediante la Lista de verificación de abstinencia del médico-20<sup>128</sup>.

De una forma semejante ocurre en el estudio llevado a cabo por parte de Rucker J y colegas, en un ensayo de fase 1, controlado con placebo, de dosis única ascendente (1–12 mg de BPL-003 o benzoato de 5-metoxi- *N,N*-dimetiltriptamina ) para evaluar la seguridad, la farmacocinética y el efecto del benzoato de 5-metoxi- *N,N*-dimetiltriptamina administrado por vía intranasal en participantes sanos. Aproximadamente 90 minutos después de la dosis, los participantes formaron parte de una entrevista individual guiada con un investigador independiente para hablar acerca de su experiencia psicodélica; alrededor 2,5 horas después de la dosis, se les administraron escalas psicométricas para obtener mediciones cuantitativas de la experiencia psicodélica<sup>121</sup>.

El benzoato de 5-metoxi- *N,N*-dimetiltriptamina se absorbió de forma rápida, con una mediana de tiempo máximo de 4 a 15 min tras la administración en todos los niveles de dosis. La eliminación por su parte fue rápida con todas las dosis administradas. La media aritmética de la semivida de eliminación osciló entre 15 y 27 min en todos los niveles de dosis. Las concentraciones plasmáticas de 5-MeO-DMT se situaron por debajo del límite de detección 4 h después de la administración en todos los participantes<sup>121</sup>.

El estudio de Ley et al.<sup>134</sup>, de 2023, que establece que 500 mg de Mescalina  $\approx$  100  $\mu$ g de LSD  $\approx$  20 mg de Psilocibina en términos de intensidad del efecto subjetivo permitió realizar la comparación de eficacia (dosis- equivalencia) entre sustancias con mayor precisión. Los efectos subjetivos agudos de 500 mg de mescalina, LSD y psilocibina fueron comparables en varias escalas psicométricas. Como en el caso de los efectos autonómicos de 500 mg de mescalina, LSD y psilocibina fueron moderados; la psilocibina causó un mayor aumento de la

presión arterial diastólica en comparación con el LSD, y se registró un aumento de la frecuencia cardíaca en comparación con la psilocibina.

La tolerabilidad de la mescalina, el LSD y la psilocibina fue comparable; la mescalina, indujo ligeramente más efectos adversos subagudos (12-24 h) que el LSD y la psilocibina. Hubo claras distinciones en la duración de la acción entre las tres sustancias, la mescalina tuvo la duración del efecto más larga (media: 11,1 h), seguida del LSD (media: 8,2 h) y la psilocibina (media: 4,9 h). Las semividas de eliminación plasmática de la mescalina y el LSD fueron similares (3.5 h aproximadamente). Por su parte, la mayor duración del efecto de la mescalina en comparación con el LSD se produjo porque le llevó más tiempo alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas y los efectos pico relacionados <sup>134</sup>.

La mescalina y el LSD, más no la psilocibina, aumentaron la oxitocina circulante, y ninguna de las sustancias modificó las concentraciones plasmáticas del factor neurotrófico derivado del cerebro. Por lo tanto, los resultados indican que las diferencias en los perfiles farmacológicos de la mescalina, el LSD y la psilocibina no se traducen en distinciones relevantes en la experiencia subjetiva <sup>134</sup>.

Los mecanismos farmacológicos de la mescalina son similares a los de otros psicodélicos clásicos, como la psilocibina y la dietilamida del ácido lisérgico. El consumo de mescalina se considera seguro, y la mayoría de las intoxicaciones son leves y fácilmente tratables. La mejora del bienestar mental la hacen potencialmente beneficiosa en el ámbito clínico. En una encuesta internacional publicada en 2021 ha brindado mayor respaldo al potencial de la mescalina para los trastornos de salud mental <sup>146</sup>.

El estudio examinó si el uso de mescalina en entornos no clínicos estaba relacionado con la mejora de los síntomas de enfermedades mentales como la depresión, la ansiedad, el trastorno de estrés postraumático (TEPT) y el trastorno por consumo de alcohol/drogas, según lo observado en los autoinformes, un total de 452 personas completaron la encuesta, recopilando información sobre su uso y experiencia con mescalina y el diagnóstico previo de enfermedad mental. Se destacó que hubo una mejoría en el 86% de las personas con depresión, el 80% en aquellas con ansiedad, 76% con TEPT y con trastorno por abuso/consumo de alcohol, y en un 68% en el trastorno por abuso/consumo de drogas <sup>146</sup>.

La mejoría en las condiciones de salud mental fue acompañada por puntuaciones más altas en experiencias místicas, cuestionario de introspección psicológica y en el inventario de

disolución del ego. Dicha evidencia da a entender que el uso de mescalina tiene la capacidad de ser empleado como tratamiento en el trastorno por consumo de sustancias <sup>146</sup>.

Lamentablemente, la mescalina no se ha investigado a fondo en comparación con otros psicodélicos o terapias novedosas, aunado a esto, no parece haberse sometido a pruebas estándar de receptores, por lo que los datos que se han obtenido hasta el momento, se derivan en gran medida de pequeños estudios de laboratorio individuales que, generalmente, no han empleado otros psicodélicos con la finalidad de realizar comparaciones <sup>150</sup>.

Los estudios de microdosis como en el caso de Psilocibina no han logrado demostrar cambios duraderos en el ánimo o cognición superiores al placebo en adultos sanos, proponiendo que el beneficio terapéutico es dependiente de la intensidad de la experiencia aguda (dosis plena) y no de la acumulación de dosis sub-perceptuales:

Así como lo expresan Cavanna F y colegas, quienes realizaron un estudio con 34 personas, siguiendo un diseño experimental doble ciego controlado con placebo, investigaron los efectos agudos y a corto plazo de 0,5 g de hongos psilocibios secos (*Psilocybe cubensis*), sobre la experiencia subjetiva, el comportamiento, la creatividad (pensamiento divergente y convergente), percepción, cognición y la actividad cerebral. Los efectos agudos generados fueron significativamente más intensos para la dosis activa en comparación con el placebo, pero sólo para los participantes que lograron identificar correctamente su condición experimental <sup>104</sup>.

El uso de dosis bajas subperceptuales de psicodélicos (microdosificación) ha ganado popularidad en los últimos años. Si bien existen informes anecdóticos que afirman múltiples beneficios asociados a esta práctica, la falta de estudios controlados con placebo limita considerablemente el conocimiento sobre la microdosificación y sus efectos. Además, las investigaciones realizadas en entornos de laboratorio estándar podrían no atraer la motivación de las personas que participan o planean participar en protocolos de microdosificación, subestimando la probabilidad de efectos positivos tanto en la creatividad como en la función cognitiva <sup>104</sup>.

Según los hallazgos, las dosis bajas de hongos psilocibios pueden resultar en efectos subjetivos notables y ritmos electroencefalograma (EEG) alterados, pero sin evidencia que respalde una mejora del bienestar, la creatividad y la función cognitiva. Los autores destacan

que, la expectativa subyace al menos a algunos de los beneficios anecdóticos atribuidos a la microdosificación con hongos psilocibios <sup>104</sup>.

De acuerdo con los resultados, 0,5 g de material de hongo seco no presentaron un impacto significativamente positivo en la creatividad, la cognición, los niveles de actividad física y las medidas autoinformadas de salud mental y bienestar. Sin embargo, se observó una tendencia hacia un rendimiento deficiente en algunas tareas cognitivas. Contrariamente los efectos agudos generales inducidos por la microdosis fueron significativos, aunque carecieron de consistencia entre los participantes <sup>104</sup>.

En un artículo de revisión titulado: “¿Es la microdosificación un placebo? Una revisión rápida de la investigación sobre dosis bajas de LSD y psilocibina”. Destacan que la mayoría de las investigaciones solo han analizado los efectos agudos de la microdosificación en poblaciones sanas; casi no existe conocimiento sobre los impactos sostenidos de un ciclo de microdosis en un entorno controlado y no se tienen datos sobre los posibles efectos clínicos. Estos problemas significan que la investigación publicada hasta la fecha puede no haber sido lo suficientemente sensible como para encontrar efectos farmacológicos sutiles de dosis bajas <sup>147</sup>.

Sin embargo, incluso dentro de este conjunto restringido de datos, existe evidencia considerable de cambios dependientes de la dosis que sí sugieren efectos farmacológicos de la microdosificación. Concluyen que, los estudios que han investigado directamente el papel de la expectativa no han encontrado evidencia con solidez de que las creencias de los participantes sean el principal impulsor de los resultados lo que socava el caso de una interpretación placebo <sup>147</sup>.

Con respecto a las metodologías y diseños de los estudios, en la mayoría de los artículos analizados (especialmente con MDMA y Psilocibina) aplicaron una Estandarización del Apoyo Psicológico, mediante el empleo de un modelo de Terapia Asistida que incluye tres fases: preparación, sesiones de dosificación y sesiones de integración.

Así como se indica en la terapia manualizada en el estudio de Mitchell J, Bogenschutz M y demás autores, la misma se llevó a cabo de acuerdo con el manual de tratamiento de terapia asistida con MDMA. La terapia fue dirigida a nivel interno y diseñada para estimular la indagación y facilitar el efecto terapéutico, brindando apoyo para hacer frente a temas difíciles sin llegar a interferir con la experiencia espontánea del participante <sup>93</sup>.

Los participantes fueron aleatorizados para recibir terapia manualizada con MDMA o placebo, combinada con tres sesiones de terapia preparatoria, la cual buscaba establecer una alianza terapéutica y confianza, además, de proporcionar información sobre cómo responder a los recuerdos y sentimientos que pudieran surgir durante el tratamiento; y nueve sesiones de terapia integrativa de 90 minutos, con un distanciamiento de aproximadamente una semana, de modo que, el participante pudiera comprender e integrar su experiencia. La primera sesión de integración siempre tuvo lugar la mañana siguiente a la sesión experimental, y las dos sesiones de integración restantes se realizaron durante las 3-4 semanas posteriores <sup>93</sup>.

Se hizo un seguimiento de los pacientes que respondieron con mejoría clínicamente significativa, (definida como una disminución de  $\geq 10$  puntos en la escala CAPS-5), la pérdida del diagnóstico (medida diagnóstica específica en la escala CAPS-5) y la remisión (pérdida del diagnóstico y una puntuación total en la escala CAPS-5  $\leq 11$ ) en ambos grupos. Es por esto, que la terapia asistida con MDMA para el TEPT recibió la designación de Terapia Innovadora por parte de la FDA <sup>93</sup>.

Así mismo, en el estudio de van der Kolk B y compañía, el protocolo seguido para la terapia asistida con MDMA consistió en un tratamiento de 3 meses con 3 sesiones de dosificación, así como 3 visitas de preparación y 9 de terapia de integración. La totalidad de los participantes del estudio recibieron una dosis equivalente y sustancial de terapia manualizada, además de recibir MDMA o placebo. Esto brindó la oportunidad de explorar los efectos diferenciales del tratamiento dentro de la terapia asistida con MDMA para obtener una comprensión más detallada de los procesos de cambio psicológico inducidos por esta terapia <sup>94</sup>.

En el ensayo Clínico aleatorizado de Davis A y colaboradores, el período de intervención abarcó un período de 8 semanas e involucró al menos 18 visitas en persona, incluyendo 2 sesiones de administración de psilocibina de un día de duración. Se incluyó reuniones preparatorias (8 horas en total), junto a dos facilitadores de sesión antes de la primera administración de psilocibina, así como reuniones de seguimiento luego de las sesiones de psilocibina (2-3 horas en total). Los facilitadores de sesión incluyeron personal del estudio con diferentes niveles educativos (como, licenciatura, maestría, doctorado y títulos médicos), y distintas disciplinas profesionales (por ejemplo, trabajo social, psicología y psiquiatría) <sup>103</sup>.

En el estudio de Raison C y acompañantes, en el tratamiento con psilocibina, las dosis se administraron dentro de un protocolo de "establecimiento y entorno" el cual era idéntico para los participantes asignados aleatoriamente para recibir psilocibina o placebo de niacina y que incluía 6 a 8 horas de sesiones preparatorias con dos facilitadores entre la evaluación inicial y el día de la dosificación, una sesión de dosificación de 7 a 10 horas realizada en un alojamiento cómodo bajo la supervisión de los facilitadores, y 4 horas de sesiones de integración posteriores a la dosis durante las cuales se invitó a los participantes a discutir su experiencia de dosificación con los facilitadores <sup>110</sup>.

Todas las sesiones de establecimiento y entorno (preparatoria, dosificación, integración) fueron protocolizadas y comunicadas por intermedio de instrucciones en un manual para facilitadores clínicos. Durante la sesión de dosificación, se animó a los participantes a utilizar antifaces y escuchar una lista de reproducción curada en auriculares. Los facilitadores principales eran psicólogos o médicos de nivel de doctorado con experiencia en el tratamiento de TDM y los co-facilitadores tenían como mínimo una licenciatura en un campo relacionado con la salud mental, todos los facilitadores culminaron una capacitación específica del estudio antes de interactuar con los participantes <sup>110</sup>.

El protocolo utilizado en la actualidad es el de la Terapia asistida con psicodélicos, que, a diferencia de la terapia psicolítica (que implicaba la administración de dosis bajas de LSD) utilizada en los años 50's y 60's, consiste en la administración de dosis altas buscando generar estados de alteración de la conciencia profundos; en particular, se incentiva la aparición de las llamadas experiencias místicas, trascendentales, cuya intensidad parece estar correlacionada con el resultado terapéutico <sup>148</sup>.

Durante la toma, la intervención de los terapeutas es mínima y se limita sobre todo a un rol de acompañamiento de forma pasiva. Previo a esto, se realizan sesiones de preparación, y posteriormente se integra el material resultante durante la sesión con la droga. Esto sugiere que la comunidad científica no considera a los psicodélicos simplemente como fármacos aislados, sino como agentes catalizadores de la psicoterapia <sup>148</sup>.

Existe una similitud con respecto al perfil de seguridad clínica de forma generalizada entre las moléculas objeto de estudio. Los eventos adversos reportados resultaron ser transitorios y de intensidad leve a moderada como cefaleas, náuseas, aumentos transitorios de presión arterial y frecuencia cardíaca:

Así como se indica en el estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y de fase III de Ochs-Ross R et al, donde compararon la eficacia y la seguridad de un aerosol nasal de esketamina con dosis (28 mg, 56 mg u 84 mg), con un antidepresivo oral de reciente inicio (comparador activo) más un aerosol nasal placebo en adultos  $\geq 65$  años con DRT <sup>132</sup>.

Durante la fase doble ciego, se produjeron eventos adversos emergentes del tratamiento (TEAEs), en el 70,8% de los pacientes que recibieron esketamina/antidepresivo y en 60.0% que recibieron antidepresivo/placebo. Los TEAE más comunes en el grupo de esketamina/antidepresivo fueron mareos, náuseas, una elevación de la presión arterial de forma transitoria generalmente, fatiga, dolor de cabeza y disociación. En cuanto al grupo de antidepresivo/placebo, los TEAE más comunes fueron ansiedad, fatiga y mareos <sup>132</sup>.

En el ensayo de Holze F y colegas, donde emplearon un diseño cruzado, doble ciego, controlado con placebo, de dos períodos, de orden aleatorio, con dos sesiones de LSD (200  $\mu$ g) y dos sesiones de placebo, el LSD fue bien tolerado en general, sin embargo, se presentó un evento adverso grave (ansiedad transitoria y reacción de delirio durante la sesión). La droga puede producir ansiedad aguda en algunas personas, especialmente en dosis altas. Los efectos del LSD en la dosis y formulación utilizadas en este estudio se han caracterizado en sujetos sanos, lo que podría considerarse una dosificación alta lo que puede conllevar un mayor riesgo de ansiedad aguda <sup>115</sup>.

En el estudio también se reportaron ansiedad transitoria y confrontación con el miedo a la muerte. Se informaron emociones desafiantes semejantes con psilocibina en pacientes con cáncer y con trastorno depresivo mayor. La seguridad del LSD se ha documentado en sujetos sanos. Además, aumentó moderadamente la presión arterial y la frecuencia cardíaca durante las sesiones en comparación con el placebo <sup>115</sup>.

El ensayo controlado aleatorio realizado por Murphy R y compañía, los voluntarios sanos recibieron 14 dosis de 10  $\mu$ g de LSD o un placebo inactivo cada 3 días durante 6 semanas. La proporción de participantes que reportaron al menos un evento adverso (EA) en el grupo de LSD fue del 85,0 % y en el grupo placebo fue del 80,0 % ; la mediana de gravedad de los EA fue leve tanto en el grupo de LSD como en el grupo placebo, y no se reportaron EA graves en el estudio <sup>116</sup>.

Sucedieron eventos como frecuencia cardíaca anormal percibida, dolor de oídos, trastornos gastrointestinales como náuseas, nerviosismo, mareo, cansancio, dolor de cabeza,

enojo, ansiedad, falta de motivación y estrés. El evento adverso más notable reportado fue la ansiedad relacionada con el tratamiento, que provocó la retirada de 4 participantes del grupo de LSD <sup>116</sup>.

El estudio reveló evidencia mixta de efectos inductores de ansiedad de la microdosis, en los casos de suspensión del fármaco, la ansiedad fue precedida por una sensación de sobreestimulación; sin embargo, aunque la ansiedad se notificó como un evento adverso con mayor frecuencia en el grupo de LSD, la diferencia en la proporción de estos participantes que realizaron la notificación no fue significativa <sup>116</sup>.

Goodwin G et al. <sup>115</sup>, en el ensayo con psilocibina para su uso en el tratamiento de la DRT, se produjeron eventos adversos en el 84%, en el grupo de 25 mg, 75% en el grupo de 10 mg y 72% en el grupo de 1 mg. Los eventos adversos más frecuentes informados en el grupo de 25 mg que tuvo lugar con el inicio del día uno de la administración de psilocibina fue: dolor de cabeza, náuseas y mareos y fatiga.

Algunos participantes tuvieron ideación suicida o comportamiento autolesivo, y las proporciones de estos participantes fueron numéricamente más elevadas en los grupos de 25 mg y 10 mg que en el grupo de 1 mg. Dado que, de los participantes que mostraron empeoramiento del estado suicida, se exige custodia clínica en futuros ensayos de psilocibina para la depresión <sup>115</sup>.

Por otro lado, los documentos analizados permiten identificar cuáles son las sustancias con mayor respaldo de investigación y su situación actual en cuanto al proceso de ensayos clínicos. Las drogas psicodélicas más estudiadas actualmente en el periodo comprendido entre 2015-2024 y sus niveles de acrecentamiento clínico son las siguientes:

Drogas psicodélicas con Ensayos Clínicos de Fase III: dichas sustancias disponen de la evidencia más completa y robusta, así mismo se encuentran en las etapas finales de los ensayos previos a su aprobación regulatoria, o bien, ya cuenta con ello para uso clínico:

Tal es el caso del MDMA (3,4-metilendioximetanfetamina), en el estudio llevado a cabo por Mitchell J en 2021, la cual es una de las sustancias con resultados más avanzados. Se ha completado con éxito un estudio de Fase III, aleatorizado y doble ciego, para el tratamiento del Trastorno de Estrés Postraumático (TEPT) severo. Los resultados demuestran atenuación

significativa de los síntomas medidos por el cambio medio en las puntuaciones en la escala CAPS-5<sup>93</sup>.

Otra de las sustancias analizadas que cuentan con múltiples estudios en Fase III es la Esketamina (S-enantiómero de la ketamina), bajo programas TRANSFORM-1 (en el estudio de Fedgchin M), TRANSFORM-3 (Ochs- Ross R) y SUSTAIN-1 (Wajs E). De forma que, ya ha sido aprobada por la FDA en formulación de aerosol nasal para la Depresión Resistente al Tratamiento (DRT) y para la reducción o atenuación rápida de síntomas en pacientes con riesgo inminente de suicidio<sup>127,128,132</sup>.

### Drogas psicodélicas con Ensayos Clínicos de Fase III

La Psilocibina junto con el MDMA, constituyen las sustancias con mayor cantidad de publicaciones. Se han reportado ensayos de Fase II con muestras grandes (por ejemplo,  $n=233$  y  $n=104$ ) para el Trastorno Depresivo Mayor (TDM) y la Depresión Resistente. Con resultados sostenidos y clínicamente significativos<sup>93,101,110</sup>.

El LSD (Dietilamida del ácido lisérgico), posee estudios de Fase II recientes para el abordaje de la ansiedad (que pueden estar asociadas o no a enfermedades terminales). Se ha demostrado su eficacia sostenida hasta por 16 semanas, pero aún no se reportan ensayos de Fase III en la bibliografía analizada<sup>115</sup>.

### Drogas en etapas iniciales (Fase I o Fase II)

- 5-MeO-DMT y DMT: Se encuentran mayoritariamente en Fase I (que se encargan de estudios de seguridad y rango de dosis), esto para depresión resistente<sup>120,121</sup>.
- Mescalina y Ayahuasca: La mescalina ha sido objeto de estudios modernos de seguridad y comparación farmacodinámica, como en el estudio doble ciego controlado con placebo en participantes sanos en un ensayo llevado a cabo por Klaiber A. La ayahuasca, por su parte, cuenta con ensayos controlados con placebo, pero generalmente son de carácter piloto con muestras pequeñas de población (por ejemplo: 29 participantes)<sup>123,133</sup>.

**Tabla 6.** Resumen de la etapa clínica de los estudios analizados

<b>Droga/Sustancia</b>	<b>Trastorno Principal</b>	<b>Etapa Clínica (2015-2024)</b>	<b>Estado de Aprobación</b>
<b>Esketamina</b>	Depresión Resistente	Fase III <sup>Fedchin, Ochs-Ross, Popova, Daly, Wajs</sup>	Aprobada (FDA)
<b>MDMA</b>	TEPT Severo	Fase III <sup>Mitchell J</sup>	Designación “Terapia Innovadora” por parte de FDA
<b>Psilocibina</b>	TDM / Depresión Resistente	Fase II <sup>Raisn C. Goodwin G</sup>	En transición a Fase III
<b>LSD</b>	Ansiedad General	Fase II <sup>Holze F, Murphy R</sup>	Investigación activa
<b>5-MeO-DMT</b>	Depresión Resistente	Fase I <sup>Reckweg J, Rucker J</sup>	Etapa temprana
<b>Mescalina</b>	Evaluación de seguridad	Fase I <sup>Klaiber A, Ley A</sup>	Etapa temprana

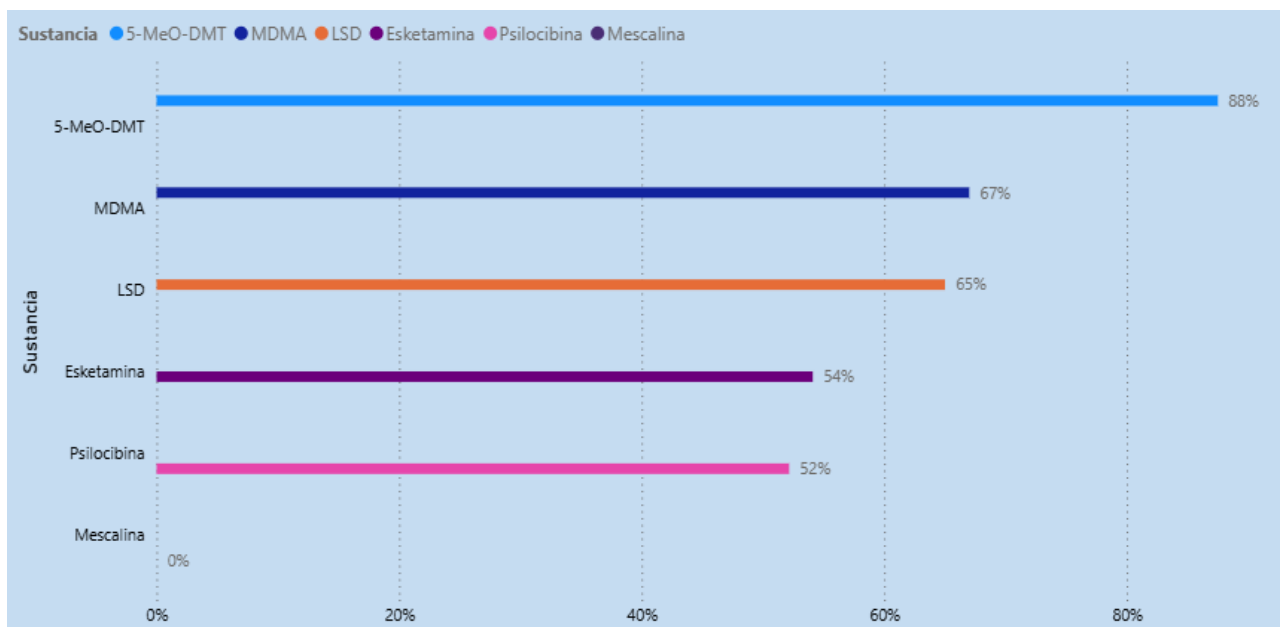
**Fuente.** Elaboración propia, basado en las referencias <sup>127,128,129,131,132,110,111,115,116,120,121,133,134</sup>.

**Figura 19.** Datos recopilados para elaboración de gráficos y Dashboard

Sustancia	Trastorno Principal	Fase Clínica	Dosis Estándar	Promedio de Eficacia	Descubrimiento
5-MeO-DMT	Depresión Resistente	Fase 1	6–18 mg	88%	Investigación
Esketamina	Depresión Resistente	Fase 3	56–84 mg	54%	Aprobado
LSD	Ansiedad / LTI	Fase 2	200 µg	65%	Investigación
MDMA	TEPT Severo	Fase 3	80–180 mg	67%	Aprobación especial
Mescalina	Seguridad	Fase 1	100–800 mg	0%	Investigación
Psilocibina	Alcoholismo	Fase 2	25-40 mg/70kg	33%	Investigación
Psilocibina	Depresión Mayor	Fase 2	25 mg	71%	Investigación
<b>Total</b>				<b>54%</b>	

**Fuente.** Elaboración propia, 2025.

**Gráfico 1.** Análisis del promedio de eficacia por sustancia psicodélica



**Fuente.** Elaboración propia, 2025.

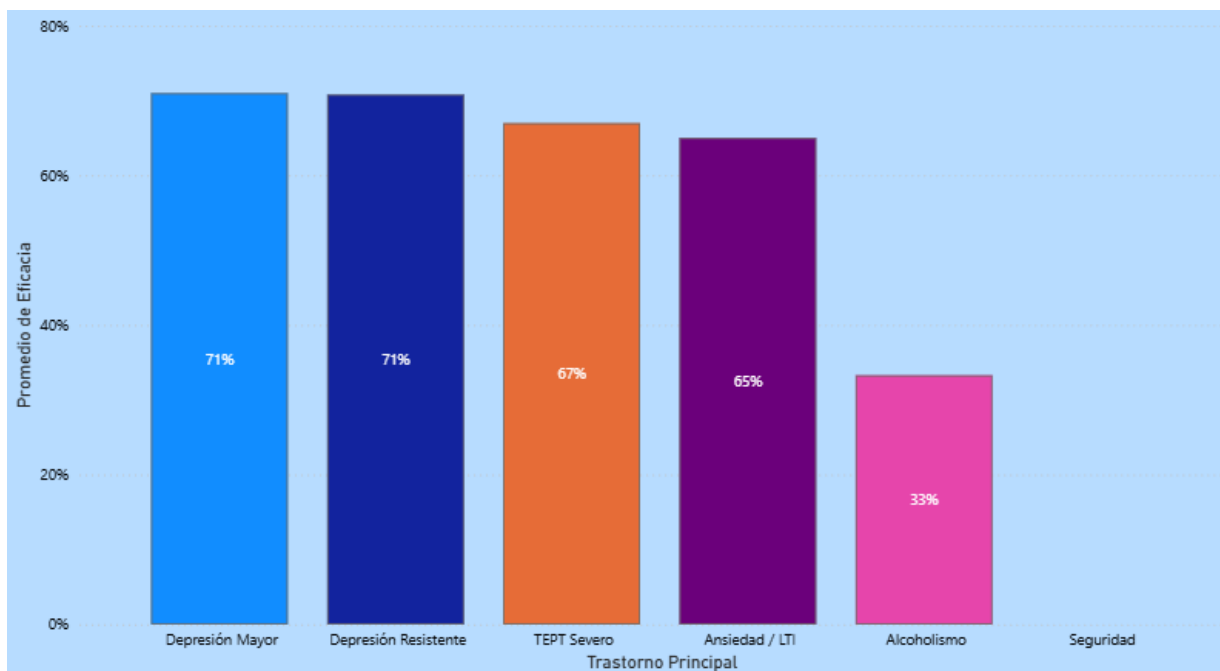
Al realizar la comparación de la eficacia promedio por sustancia, se puede observar que:

- El 5-MeO-DMT presenta la mayor eficacia, alcanzando un 88%, posicionándose como la sustancia que posee mayor potencial terapéutico dentro del conjunto de datos.

- En cuanto al MDMA muestra una eficacia del 67%, destacándose particularmente en estudios que se relacionan con el tratamiento TEPT severo.
- El LSD alcanzó una eficacia del 65%, mostrando resultados positivos en el tratamiento de ansiedad y trastornos relacionados con enfermedades terminales.
- La Esketamina presenta una eficacia del 54%, lo que la ubica cerca del promedio general en cuanto a eficacia.
- Por su parte, la psilocibina muestra valores intermedios, con eficacias de cercanas a 52% y 71%, que dependen del tipo de trastorno tratado.
- La mescalina no refleja eficacia a nivel gráfico, debido a que los estudios analizados en esta revisión se enfocan más en seguridad que en efectividad clínica.

La información aportada por el Gráfico 1, y con base en el análisis de los resultados, permite la identificación de las sustancias que poseen mayor impacto terapéutico y respaldo a nivel regulatorio, en contraste con sustancias como mescalina que, a pesar de su potencial, requiere de mayores estudios a nivel científico bajo protocolos estandarizados, para establecer de forma concisa su eficacia y durabilidad a nivel terapéutico y su posible aplicabilidad clínica.

**Gráfico 2.** Promedio de Eficacia por Trastorno

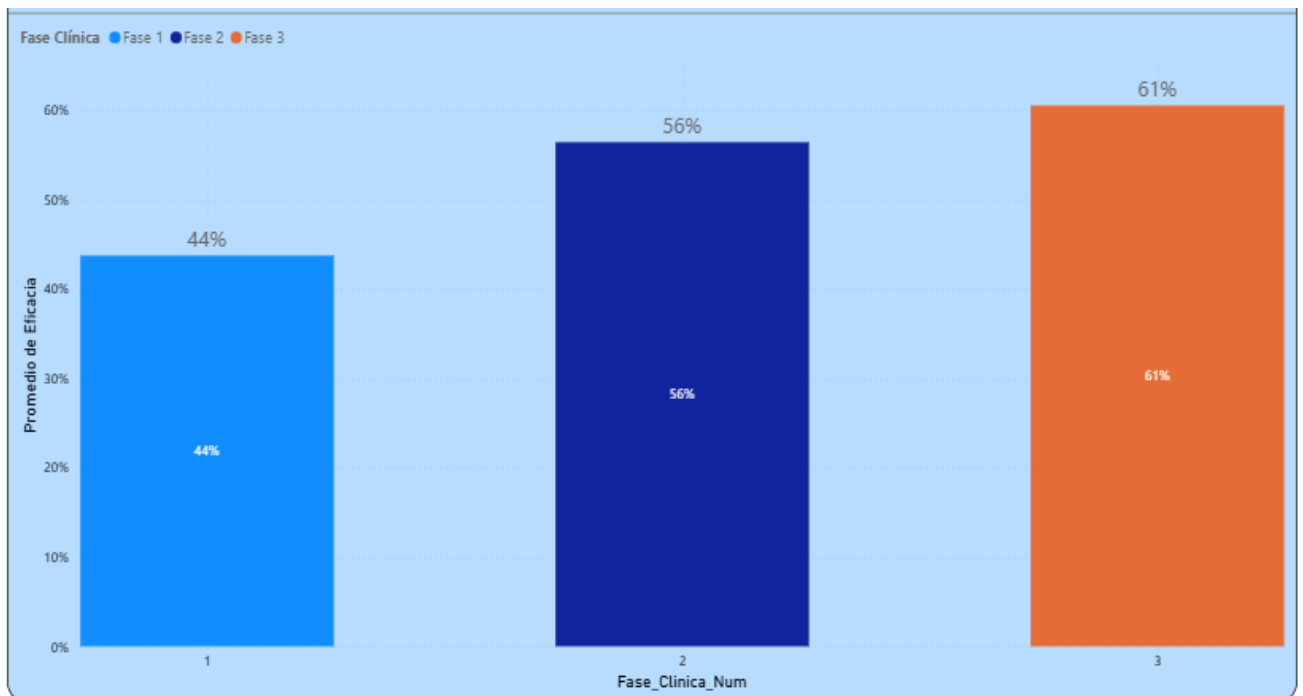


**Fuente.** Elaboración propia. 2025.

El análisis de la eficacia promedio según el trastorno tratado aportado por el gráfico 2 refleja:

- La Depresión Mayor y Depresión Resistente presentan el mayor promedio en cuanto a eficacia (71%), lo que sugiere un alto potencial de estas terapias en el tratamiento de trastornos depresivos.
- El TEPT severo logró una eficacia del 67%, lo que confirma resultados clínicos positivos.
- Con respecto a la ansiedad y trastornos relacionados con enfermedades terminales muestran una eficacia del 65%.
- El trastorno por consumo de sustancias, particularmente alcoholismo, presenta una eficacia menor (33%), lo cual indica que los resultados presentan más limitaciones.
- La seguridad no muestra eficacia clínica en este gráfico en particular, puesto que los estudios se enfocan en la evaluación de tolerancia y riesgos, no se enfoca en resultados a nivel terapéutico.

**Gráfico 3.** Promedio de eficacia por Fase Clínica



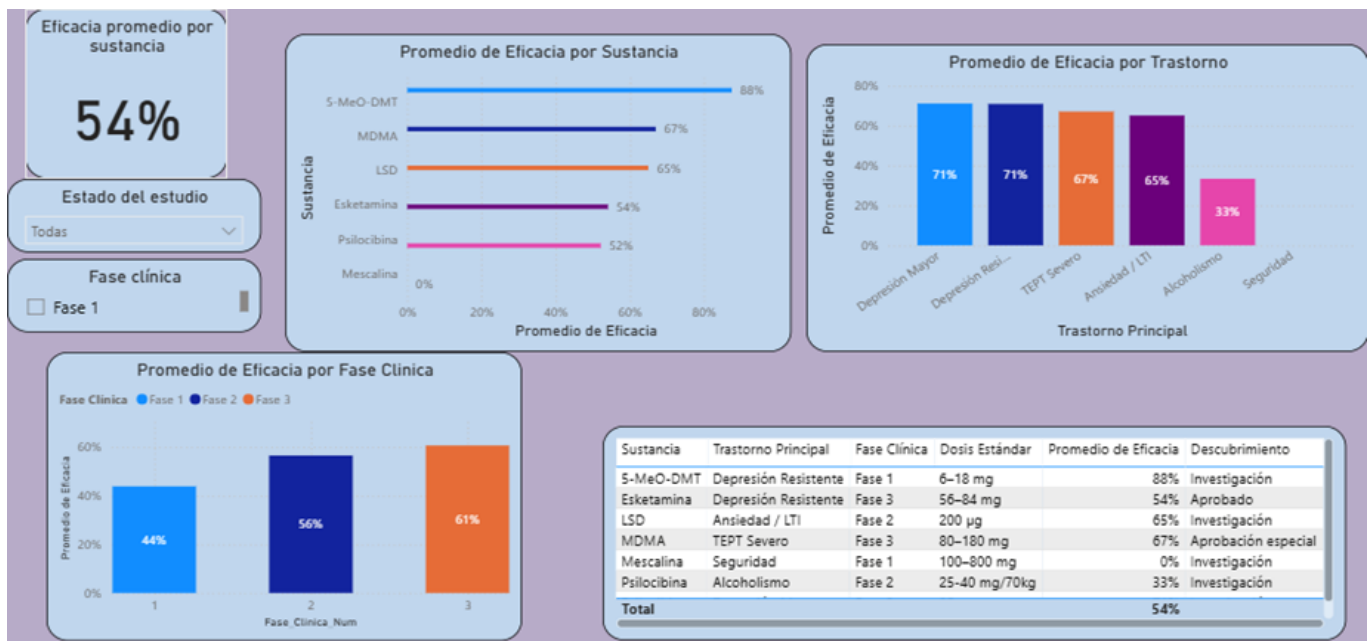
**Fuente.** Elaboración propia, 2025.

El análisis por fase clínica aporta evidencia hacia una tendencia creciente en cuanto a la eficacia conforme avanzan las fases del estudio, tal como se puede observar en el gráfico 3 como, por ejemplo:

- Fase I: 44%
- Fase II: 56%
- Fase III: 61%

Lo anterior sugiere que, a medida que las sustancias superan etapas iniciales de prueba y validación, la eficacia tiende a ser mayor, lo que resulta coherente con el proceso de desarrollo clínico.

**Gráfico 4.** Evaluación de la Eficacia Clínica según sustancia, trastorno y Fase Clínica (Dashboard)



**Fuente.** Elaboración propia, 2025.

La mayoría de las sustancias analizadas se encuentran en fase de investigación, mientras que algunas, como Esketamina, cuentan con su respectiva aprobación, mientras que el MDMA posee una aprobación especial. Lo anterior significa que, aunque varias sustancias presentan evidencia de alta eficacia, aún se requieren estudios adicionales previo a una posible aprobación regulatoria completa.

La visualización del dashboard permite concluir que existen sustancias con alto potencial terapéutico, particularmente en el tratamiento de trastornos depresivos y TEPT. Sin embargo, el estado de investigación de la mayoría de los estudios refleja una manifiesta necesidad de proseguir con las investigaciones para la evaluación de seguridad y efectividad de estas a largo plazo.

El análisis permite evidenciar que, la eficacia clínica varía significativamente según la sustancia, el trastorno tratado y la fase clínica en la que se encuentra. Siendo las fases más avanzadas las que presentan mejores resultados, y algunas sustancias destacan ciertamente como candidatas viables para futuras aplicaciones clínicas.

#### **4.4 Otras drogas psicodélicas con potencial terapéutico**

Existen, además, otras drogas con potencial a nivel terapéutico para el tratamiento de trastornos mentales como es el caso de *Ipomoea spp* (Glorieta de la mañana o Glory Morning, churrystate en Costa Rica) y el caso de la planta *Tabernanthe iboga* (Ibogaína).

La ibogaína empleada como tratamiento para el trastorno por uso de sustancias comienza a tomar relevancia desde 1962, a partir de relatos anecdóticos acerca de su propiedad anti adictiva. Posteriormente, se realizaron diversos estudios, de distinto carácter, con el fin de legitimar su uso terapéutico <sup>84</sup>.

Hasta la fecha no se han completado las fases de estudios clínicos controlados (randomizados, doble ciego y contra placebo) que demuestren evidencia de su eficacia clínica y seguridad. El efecto anti adictivo de la ibogaína ha sido documentado en numerosos estudios anecdóticos, observacionales y ensayos clínicos abiertos, donde tanto investigadores como participantes tienen conocimiento del tratamiento que recibe el paciente <sup>84</sup>.

Los estudios preclínicos y clínicos realizados hasta el momento sugieren un prometedor y duradero efecto anti adictivo. No obstante, su delicado perfil de toxicidad cardíaca exige atención y cuidados. Para avanzar en el campo de estudio, se deberían fomentar investigaciones clínicas con un mayor número de pacientes que incluya los protocolos de seguridad rigurosos, además de considerar las fases de preparación e integración de la experiencia, para la investigación clínica contemporánea con sustancias psicodélicas <sup>84</sup>.

La Glorieta de la mañana es originaria de América Central, aunque se ha adaptado a las regiones tropicales, subtropicales y templadas cálidas del mundo. Las flores, semillas, raíces y tallos contienen alcaloides alucinógenos que pueden utilizarse en el tratamiento de diversos trastornos mentales, aunque también pueden ser tóxicos según la dosis ingerida. Se le atribuyen también, otras propiedades tales como: purgante, tratamiento de la sífilis, infertilidad, reumatismo, infecciones fúngicas, protección hepática, infección urinaria, diarrea, estreñimiento, purificación de la sangre <sup>76</sup>. A pesar de ello, no cuenta en la actualidad con ensayos clínicos regulados y rigurosos para una eventual aprobación como opción terapéutica.

#### **4.5 Legalización y despenalización de drogas psicodélicas en el mundo**

Los psicodélicos experimentan una mayor legalización y despenalización a nivel mundial a medida que se expanden sus usos terapéuticos. Múltiples investigaciones continúan avanzando sobre los posibles beneficios para la salud mental y física de los psicodélicos utilizados en un entorno terapéutico. Sin embargo, las sustancias psicodélicas siguen siendo ilegales en gran parte del mundo, aunque cuenta también con notables excepciones <sup>149</sup>.

A partir de 2024, algunos psicodélicos han obtenido un punto de apoyo legal o despenalizado en: ciertas partes de África Central como Guinea Ecuatorial, Camerún y República del Congo, Sudáfrica, Australia, Bahamas, Brasil, Islas Vírgenes Británicas, Canadá, República Checa, Costa Rica, Israel, Jamaica, México, Nepal, Países Bajos, Panamá, Perú, Portugal, Samoa, España, Suiza y Estados Unidos <sup>155</sup>.

Los psicodélicos que se incluyen son la psilocibina, el MDMA (éxtasis o Molly), el LSD, la ayahuasca, el peyote y la ibogaína, entre otros. El escenario legal de estas sustancias está cambiando a nivel mundial en medio de la continua investigación emergente sobre los diversos beneficios de su uso terapéutico. Se ha demostrado que los psicodélicos ayudan con afecciones de salud mental, como la depresión resistente al tratamiento y el trastorno de estrés postraumático (TEPT). También se están estudiando para el alivio de afecciones de salud física, como las relacionadas con el dolor crónico <sup>149</sup>.

En ciertos países, diversas sustancias psicodélicas están completamente legalizadas, en otros, ciertos psicodélicos se han legalizado solo en contextos específicos. Y en otras zonas, algunas sustancias psicodélicas han sido despenalizadas. La "despenalización" puede tener diferentes connotaciones; por lo general implica que las personas pueden poseer o consumir

una cantidad personal de la sustancia a pesar de ser ilegal, sin embargo, a veces se aplican multas menores <sup>149</sup>.

### **Reino Unido**

Los psicodélicos como el LSD y la psilocibina siguen estando en la Lista 1 de Medicamentos, definida como sustancias que “no tienen ningún beneficio terapéutico” y que requieren una licencia del Ministerio del Interior (gobierno), además de implicancias considerables en términos de seguridad y costos para realizar investigaciones <sup>149</sup>.

### **África Central**

La ibogaína, que actualmente se está estudiando para el trastorno por consumo de opioides y el TEPT, proveniente de la planta sagrada iboga, donde las comunidades indígenas la emplean con fines ceremoniales en Gabón, Guinea Ecuatorial, Camerún y la República del Congo. En dichas zonas, la ibogaína generalmente carece de un marco legal que se encargue de su regularización, aunque, es legal en Gabón, donde está protegida <sup>149</sup>.

### **Australia**

En el año 2023, la Administración de Productos Terapéuticos de Australia (TGA), organismo responsable de la regulación de los medicamentos, tomó la decisión de permitir que psiquiatras autorizados prescriban algunos psicodélicos para ciertos trastornos de salud mental. La TGA autorizó la prescripción de MDMA para el TEPT y de psilocibina para la depresión resistente al tratamiento. La ibogaína también se puede recetar para tratar la adicción en este país. "La decisión reconoce la actual falta de opciones para pacientes con enfermedades mentales específicas resistentes al tratamiento", dictaminó la TGA en un comunicado de prensa <sup>149</sup>.

### **Las Bahamas**

La psilocibina es legal poseerla y utilizarla, pero no está permitida su venta <sup>149</sup>.

### **Perú**

La ayahuasca también es legal en Perú, que en 2008 declaró a este psicodélico parte del patrimonio indígena <sup>149</sup>.

### **México**

En México, los psicodélicos por lo general se consideran ilegales. Aunque, existe una excepción que ha convertido al país en un foco de retiros psicodélicos: el Artículo 195 bis del Código Penal Federal establece que no se puede procesar a las personas por el uso espiritual o ceremonial de psilocibina o 5-MeO-DMT. Esta última es secretada por una glándula del sapo del desierto de Sonora y también se puede encontrar en algunas plantas. La ibogaína no está regulada en México, lo que convierte al país en un lugar donde las personas buscan tratamiento. El caso del peyote, es legal en México únicamente para ceremonias y tradiciones indígenas <sup>149</sup>.

## **Costa Rica**

Aunque no es legal, el consumo personal de drogas no está penalizado en Costa Rica <sup>149</sup>.

### **4.6 Psicodélicos en Costa Rica**

La Asociación Psicodélica de Costa Rica (APCR), es una organización multidisciplinaria cuyo objetivo es fomentar la investigación, y buscar minimizar los riesgos asociados, promoviendo un diálogo social informado y constructivo con la finalidad de informar y educar a través de la ciencia, el uso responsable y seguro de sustancias psicodélicas, considerando las políticas públicas. Buscan liderar en la generación de conocimiento acerca de la reducción de daños y los usos terapéuticos y sociales de los psicodélicos, impulsando la divulgación de información basada en evidencia a través de programas de investigación, educación y reducción de riesgos <sup>150</sup>.

Como parte de su visión, está el ser una organización referente a nivel nacional e internacional con respecto a temáticas del uso responsable, seguro, ético e integral de las sustancias psicodélicas en ámbitos terapéuticos y de investigación para el desarrollo del bienestar y el potencial humano, así como sus beneficios a nivel social. Trabajan en colaboración con diversas instituciones y organizaciones para el fortalecimiento del campo de estudio, brindando programas educativos sobre la reducción de daños y colaborando en el desarrollo de nuevas políticas públicas <sup>150</sup>.

Se estima que en Costa Rica existen aproximadamente 80 centros de retiros de sanación que involucran psicodélicos, principalmente psilocibina y ayahuasca, posicionando al país como el segundo destino más popular del mundo para estas prácticas, sólo después de Perú.

Dichos centros por lo general combinan las ceremonias con yoga, meditación y terapias holísticas en entornos naturales <sup>151</sup>.

Como parte de los ejemplos de estos sitios se encuentran: Soltara Healing Center, Rythmia Life Advancement Center, los cuales son reconocidos internacionalmente; el segundo cuenta además con supervisión médica. También hay opciones que ofrecen más intimidad como Casa de la Luz con psilocibina y Behold Retreats. Al mismo tiempo, existen plataformas virtuales de búsqueda, las cuales permiten comparar entre las distintas opciones, leer reseñas de otros participantes en sitios web con la finalidad de ayudar al usuario en la escogencia del lugar de más conveniencia de acuerdo con sus intereses y presupuesto como Tripaneer o Retreat Guru <sup>152,153</sup>.

### **Limitaciones de la revisión bibliográfica**

Podría haber un sesgo en cuanto a las publicaciones, las cuales constituyen una limitante, puesto que la literatura científica analizada tiende a publicar resultados positivos predominantemente, que podrían estar influenciados por el fenómeno del desenmascaramiento funcional, por lo que puede conducir a una sobreestimación de la eficacia y una subnotificación de efectos negativos o bien, estudios fallidos. Así mismo, existe una variabilidad en la Psicoterapia, que a pesar de que los estudios mencionan el apoyo psicológico, la calidad, el enfoque y la intensidad de la terapia poseen variaciones entre centros con respecto a otros, dificultando el entendimiento y diferenciación de cuánto del efecto es netamente farmacológico y cuánto es psicoterapéutico.

El período de seguimiento representa otra limitante que, aunque algunos estudios abarcan un periodo de doce meses, muchos finalizan a las pocas semanas, impidiendo conocer la durabilidad real del tratamiento a largo plazo en condiciones de cotidianidad entre las personas que participan del estudio. Mientras que las exclusiones clínicas conforman restricciones importantes dentro la revisión, puesto que, los ensayos suelen excluir a personas con comorbilidades graves, por lo que los resultados no son aplicables y extrapolables a toda la población con trastornos mentales. Una limitación de la presente revisión radica en el potencial sesgo de generalización, el cual es derivado de los estrictos criterios de elegibilidad empleados en la mayoría de los ensayos clínicos analizados, por lo que pudo presentarse la exclusión de ciertos estudios científicos que permitieran responder a la pregunta de investigación, así como a los objetivos planteados al inicio de la investigación.

## **CAPÍTULO V- CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

## 5. Conclusiones

A continuación, se presentan las conclusiones de la revisión bibliográfica, elaboradas a partir de la revisión exhaustiva de fuentes científicas analizadas en el periodo comprendido entre 2015-2024 con base a los objetivos planteados al inicio de la investigación.

La evidencia reciente sugiere que, las drogas psicodélicas pueden producir potenciales cambios positivos y sostenidos en cuanto al estado de ánimo, cognición y conducta, posicionándose como alternativas terapéuticas con indicios de eficacia clínica para distintos trastornos, como depresión, ansiedad, TEPT y adicciones cuando se administran en entornos clínicos controlados, particularmente cuando se combinan con apoyo psicoterapéutico.

Los efectos terapéuticos documentados y analizados, permiten caracterizar a las drogas psicodélicas por su eficacia clínica y seguridad, así como también, por las tasas de remisión diagnóstica, lo que constituye el criterio fundamental para la autorización del uso terapéutico de un fármaco, resultando de gran importancia a nivel clínico.

La evidencia científica, permite establecer la diferenciación entre los diferentes tipos de drogas psicodélicas en relación con los trastornos de salud mental a abordar. Los estudios analizados permitieron la identificación y aplicabilidad que diferencian a los compuestos psicodélicos, como el MDMA para el tratamiento del TEPT, con capacidad para procesar los recuerdos traumáticos y con ello, el fortalecimiento de la adherencia terapéutica.

En cuanto a la depresión destacan la esketamina, que se distingue por la rapidez de acción y psilocibina, que, por otro lado, ofrece mayor durabilidad, incluso de meses, la dimetiltriptamina y el, LSD empleados (DMT) para trastornos de ansiedad, donde la DMT poseen una respuesta de acción breve a diferencia del LSD que puede abarcar hasta doce horas. Lo que sugiere que la escogencia de la opción terapéutica va más allá del diagnóstico, donde se consideran las necesidades de la respuesta clínica con respecto al tiempo.

Cabe destacar que el grado de éxito de estas terapias no dependen únicamente de la farmacología propiamente dicha, sino de los protocolos de apoyo psicológico dentro de las cuales se incluye fases de preparación, dosificación e integración, que, con la ausencia de acompañamiento profesional, el uso potencial de los psicodélicos se ve bastante limitado, lo que aumenta el riesgo de experiencias que pueden llegar a ser difíciles de abordar o manejar.

## **6. Recomendaciones**

Se recomienda, hacer una evaluación en el marco regulatorio y legal acerca del uso de las sustancias psicodélicas como opción terapéutica para el tratamiento y abordaje de trastornos de salud mental, esto en el contexto internacional, pero más que todo, en el ámbito nacional, de modo que pueda surgir una tendencia de apertura condicionada hacia políticas que deben centrarse en el bienestar del individuo y su entorno, desde un abordaje multisectorial y multidisciplinario.

Se sugiere avanzar hacia protocolos estandarizados de eficacia y seguridad, lo que representa un reto en cuanto a la continuidad de investigaciones que deben ser llevadas a cabo dentro de un marco de seriedad, responsabilidad, respeto y ética, tomando en consideración las raíces culturales-étnicas-religiosas que representan algunas de ellas.

Se recomienda incentivar a la comunidad científica y personas afines del sector salud, a estudiar con más profundidad otras sustancias psicodélicas con gran valor terapéutico como el caso de la ibogaína para trastornos por consumo de sustancias, y la planta Glorieta de la mañana, conocida en territorio costarricense como churrystate, para una posible implementación clínica como parte del tratamiento de trastornos mentales.

## **CAPÍTULO VI- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Lowe H, Toyang N, Steele B, Grant J, Ali A, Gordon L, et al. Psychedelics: Alternative and Potential Therapeutic Options for Treating Mood and Anxiety Disorders. *Molec* [Internet]. 2022;27(8):2520. [consultado el 01 de junio del 2025]. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/molecules27082520>
2. Vollenweider F, Komater, M. The neurobiology of psychedelic drugs: implications for the treatment of mood disorders. *Nat Rev Neurosci*. [Internet]. 2010 [consultado el 01 de junio del 2025]; 11(9): 642-651. Disponible en: DOI: [10.1038/nrn2884](https://doi.org/10.1038/nrn2884)
3. Garfield L, Leivant M. Psychedelics and mental health: a review of current research. *RGA* [Internet]. 2023 [citado el 01 de junio del 2025]. Disponible en: <https://www.rgare.com/knowledge-center/article/psychedelics-and-mental-health---a-review-of-the-current-research>
4. Rucker J, Iliff J, Nutt D. Psychiatry and psychedelic drugs. Past, present, and future. *Neuropharmacol* [Internet]. 2018 [citado el 01 de junio del 2025];(142):200–218. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.12.040>
5. Carhart-Harris L, Bolstridge M, Rucker J, Day C, Erritzoe D, Kaelen M et al . Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study. *Lancet Psychiatry* [Internet]. 2016 3(7):619-27. [consultado el 01 de junio del 2025].doi: 10.1016/S2215-0366(16)30065-7.
6. Beliveau V, Ganz M, Feng L, Ozenne B, Højgaard L, Fisher P, Svarer C et al. A High-Resolution In Vivo Atlas of the Human Brain's Serotonin System. *J Neurosci*. [Internet]. 2017 4;37(1):120-128. [Consultado el 01 de junio del 2025]. Disponible en: doi: 10.1523/JNEUROSCI.2830-16.2016. PMID: 28053035; PMCID: PMC5214625
7. Rojas Campos M. Trastorno de Estrés Postraumático. *Psicología. Rev Med de Costa Rica y Centroamérica* [Internet]. 2016; LXXIII (619): 233 - 240. [consultado el 01 de junio del 2025]. Disponible en: <https://www.binasss.sa.cr/revistas/rmcc/619/art07.pdf>
8. Phelps J, Shah R, Lieberman J. The Rapid Rise in Investment in Psychedelics-Cart Before the Horse. *JAMA Psychiatry* [Internet]. 2022 [consultado el 01 de junio del 2025]; 79(3), 189–190. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/JAMAPSYCHIATRY.2021.3972>

9. Baca N. La ciencia psicodélica del siglo XXI. [Internet]. Vertex Rev Argent de Psiquia [Internet]. 2023 [consultado el 01 de junio del 2025]; 34(160), 79–86. Disponible en: <https://doi.org/10.53680/vertex.v34i160.461>.
10. Taborda A. Percepción de un grupo de personas con diagnóstico de ansiedad y depresión acerca de la efectividad de las terapias psicodélicas: estudio de caso [Monografía presentado como requisito para optar al título de Psicólogo]. Medellín, Colombia: Corporación Universitaria Minuto de Dios; 2024.
11. Thase M, Mahableshwarkar A, Dragheim M, Loft H, Vieta E. A meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials of vortioxetine for the treatment of major depressive disorder in adults. *Europ Neuropsychopharm* [Internet]. 2016 [consultado el 01 de junio del 2022]. 26(6), 979-993. DOI: [10.1016/j.euroneuro.2016.03.007](https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2016.03.007)
12. Psiuk D, Nowak E, Cholewa K, Łopuszańska U, Samardakiewicz M. The potential role of serotonergic hallucinogens in depression treatment. *Life* [Internet]. 2021 [consultado el 01 de junio del 2025]; 8(11):765. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2075-1729/11/8/765>
13. Barrera J, Contero F, Miranda A. Eficacia de psilocibina en el tratamiento de trastornos depresivos mayores: metaanálisis. [Internet]. *Dominio de Las Ciencias*, 10(1), 32– 52. 2024. [consultado el 01 de junio del 2022]. Disponible en: <https://doi.org/10.23857/dc.v10i1.3697>
14. Ona G, Ríos F, Aguirre J, Bouso J, Tartakowsky I, Maqueda A et al. Configuration of Psychedelic-Assisted Psychotherapy. *Jour of Transp Res* [Internet]. 2015 [consultado el 01 de junio del 2025]; 7 (1): 95-103. Disponible en: [https://www.transpersonaljournal.com/pdf/vol7issue1/7.%20Ona%20et%20al.%20%20JTR%207\(1\)%20Configuracion%20de%20la%20psicoterapia%20asistida%20con%20psicodelicos.pdf](https://www.transpersonaljournal.com/pdf/vol7issue1/7.%20Ona%20et%20al.%20%20JTR%207(1)%20Configuracion%20de%20la%20psicoterapia%20asistida%20con%20psicodelicos.pdf)
15. Espin O. Plantas sagradas y salud mental en latinoamérica. *Jour of the Eur Inst for Multidisci Stud on Hum Righ & Sci* . [Internet]. 2019 [consultado el 01 de junio del 2025]; 2 (1): 1-6. Disponible en: <https://knowmadinstitut.org/>
16. Chernoff T, Kliger B, Venturini D. Experiencias psicodélicas: fenomenología, potenciales terapéuticos y modelos explicativos. *Vertex Rev Argen de Psiq.*, 34(160), 100-112. [consultado el 01 de junio del 2022]. Disponible en: <https://doi.org/10.53680/vertex.v34i160.46>

17. Nadeem Z, Parker S, McGovern H, Sebben B, Oestreich LK. Attitudes toward psychedelics and psychedelic-assisted psychotherapy among Australian mental health professionals. *Aust NZJ Psychiatry* [Internet]. 2025;59(9):798–809. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/0004867425134667>
18. Lozano L. Revisión bibliográfica de la evidencia científica que respalde el uso de la terapia asistida por psicodélicos en pacientes con depresión [Tesis para optar al grado y título de Especialista en Psiquiatría]. San José, Costa Rica : Universidad de Costa Rica; 2023.
19. Ramos A, Galindo D, Bastidas G. Tratamiento de la depresión mediante la psilocibina. *Revista Dilemas Contemporáneos: Educación, Política y Valores* [Internet]. 2022 [consultado el 01 de junio del 2025]; 64, 1-10. DOI: <https://doi.org/10.46377/dilemas.v10i18.3437>
20. De Gregorio D, et al. Dietilamida del ácido d-lisérgico, psilocibina y otros alucinógenos clásicos: mecanismo de acción y posibles aplicaciones terapéuticas en trastornos del estado de ánimo. *Prog Brain Res* [Internet] 2018 [consultado el 01 de junio del 2025];(242):69–96 DOI: [10.1016/bs.pbr.2018.07.008](https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2018.07.008)
21. Gilbody S, Bower P. Depression in Primary Care: Evidence and Practice [Internet]. Capítulo 3. Cambridge University Press;2011. Capítulo 3; Depression in Primary Care; páginas31-54. [consultado el 01 de junio del 2025]. Disponible en: [https://assets.cambridge.org/97805218/70504/excerpt/9780521870504\\_excerpt.pdf](https://assets.cambridge.org/97805218/70504/excerpt/9780521870504_excerpt.pdf)
22. Ministerio de Salud [Internet]. San José: Minsa/ Gobierno de Costa Rica 2024 [consultado el 01 de junio del 2025]. Política Nacional de Salud Mental 2024-2034 y sus anexos técnicos de la política nacional de salud mental: 770. Disponible en: [https://www.pgrweb.go.cr/docsdescargar/Normas/No%20DE44839/Version1/politica\\_nacional\\_salud\\_mental.pdf](https://www.pgrweb.go.cr/docsdescargar/Normas/No%20DE44839/Version1/politica_nacional_salud_mental.pdf)
23. Cipriani A, Santilli C, Furukawa T, Signoretti A, Nakagawa A, McGuire H et al. Escitalopram versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database Syst Rev*. [Internet]. 2009 [consultado el 08 de junio del 2025];(2):CD006532. DOI: [10.1002/14651858.CD006532.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD006532.pub2)
24. Graeme Correll E ,Graham Futter E. Two case studies of patients with major depressive disorder who received low-dose (subanesthetic) ketamine infusions . *Pain Med* [Internet]. 2006

[citado el 08 de junio del 2025]; 1(7):92–95. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2006.00101.x>

25. Kolp E, Friedman H, Young, M, Krupitsky, E. Ketamine Enhanced Psychotherapy: Preliminary Clinical Observations on Its Effectiveness in Treating Alcoholism. *The Humanistic Psychologist*, [Internet]. 2006 [consultado el 08 de junio del 2025]; 34(4), 399–422. Disponible en: [https://doi.org/10.1207/s15473333thp3404\\_7](https://doi.org/10.1207/s15473333thp3404_7)

26. Halpern J, Sherwood A, Passie T, Blackwell K, Ruttenber A. Evidence of health and safety in American members of a religion who use a hallucinogenic sacrament. *Med. Sci. Monit* [Internet]. 2008 14 [consultado el 08 de junio del 2025]; (8): SR15–SR22. Disponible en: <https://medscimonit.com/abstract/index/idArt/865802>

27. McKenna D. Clinical investigations of the therapeutic potential of ayahuasca: rationale and regulatory challenges. *Pharmacol. Ther.* [Internet]. 2004 [consultado el 08 de junio del 2025]; (102): 111–129. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2004.03.002>

28. Moreno F, Wiegand C, Taitano E, Delgado P. Safety, tolerability, and efficacy of psilocybin in 9 patients with obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 2006 [citado el 08 de junio del 2025]; 67(11), 1735-1740. Disponible en: [https://www.psychiatrist.com/wp-content/uploads/2021/02/17488\\_safety-tolerability-efficacy-psilocybin-patients-obsessive.pdf](https://www.psychiatrist.com/wp-content/uploads/2021/02/17488_safety-tolerability-efficacy-psilocybin-patients-obsessive.pdf)

29. Gaynes B. Identifying difficult-to-treat depression: Differential diagnosis, subtypes, and comorbidities. *J of Clin Psychiatry*. [Internet]. 2009 [consultado el 08 de junio del 2025]; 70 (6): 10–15. Disponible en: <https://doi.org/10.4088/JCP.8133su1c.02>

30. Yehuda R, Lehrner A. Psychedelic Therapy-A New Paradigm of Care for Mental Health. *JAMA*. [Internet]. 2023 . [Consultado el 01 de junio del 2025]; 5,330(9):813-814. Disponible en: doi:10.1001/jama.2023.12900

31. Velásquez M. Evidencias y perspectivas del potencial antidepresivo del “alcaloide mágico” psilocibina: una revisión narrativa. *Cultura Y Droga* [Internet]. 2023 [consultado el 06 de junio del 2025] 28(35), 91–113. Disponible en: <https://doi.org/10.17151/culdr.2023.28.35.5>

32. Kurzbaum E, Páleníček T, Shrchaton A, Azerbaiyán S, Dekel Y. Exploring *Psilocybe cubensis* Strains: Cultivation Techniques, Psychoactive Compounds, Genetics and Research Gaps. *Rev. MDPI*. [Internet]. 2025 . [consultado el 06 de junio del 2025]; 11.(2) 99. 2025. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/jof11020099>

33. Strauss D, Ghosh S, Murray Z, Gryzenhout M. Psilocybin containing mushrooms: a rapidly developing biotechnology industry in the psychiatry, biomedical and nutraceutical fields. *3 Biotech*. [Internet]. 2022 [consultado el 06 de junio del 2025];12(12):339. Disponible en: doi: 10.1007/s13205-022-03355-4.
34. Pérez R, Kobayashi L, García M, Lamas M, Vargas M, Encarnación Martínez M et al. Ketamina, un nuevo agente terapéutico para la depresión. *Rev. Fac. Med. (Méx.)* [Internet]. 2020. [citado el 07 de junio del 2025];63(1):6-13. Disponible en: <https://doi.org/10.22201/fm.24484865e.2020.63.1.02>
35. Alberich S, Martínez M, López P, Zorrilla I, Núñez N, Vieta E, González-Pinto A. Efficacy and safety of ketamine in bipolar depression: A systematic review. *Rev Psiquiatr Salud Ment* [Internet]. 2017 [consultado el 7 de junio del 2025]; (10): 67-128. DOI: [10.1016/j.rpsm.2016.05.005](https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2016.05.005)
36. Meshkat S, Tello-Gerez TJ, Gholaminezhad F, Dunkley BT, Reichelt AC, Erritzoe D, Vermetten E, Zhang Y, Greenshaw A, Burbach L, Winkler O, Jetly R, Mayo LM, Bhat V. Impact of psilocybin on cognitive function: A systematic review. *Psychiatry Clin Neurosci*. [Internet]. 2024 [citado el 07 de junio del 2025];78(12):744-764. DOI: [10.1111/pcn.13741](https://doi.org/10.1111/pcn.13741)
37. Timmermann C. Neurociencias y aplicaciones psicoterapéuticas en el renacimiento de la investigación con psicodélicos. *Rev. chil. neuro-psiquiatr* [Internet]. 2014 [citado 07 de junio del 2025]; 52(2): 93-102. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S071792272014000200005&lng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S071792272014000200005&lng=es). <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-92272014000200005>
38. Kemal K, de Booy E, Lusher J. Regulatory Challenges of Integrating Psychedelics into Mental Health Sector. *Rev. Psicoactiv* [Internet]. 2025 [consultado el 07 de junio del 2024]; 4 (2): 11. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/psychoactives4020011>
39. Mitchell J, Bogenschutz M, Lilienstein A, et al. MDMA-assisted therapy for severe PTSD: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. [Internet]. *Nat. Med.* 2021; 27(6):1025-1033. [consultado el 07 de junio del 2025]. Disponible en: doi:10.1038/s41591-021-01336-3
40. Dos Santos R, Bouso J, Rocha J, Rossi G, Hallak J. The Use of Classic Hallucinogens/Psychedelics in a Therapeutic Context: Healthcare Policy Opportunities and

Challenges. Risk Manag Healthc Policy. [Internet].2021[consultado el 07 de junio del 2025]; (2021)14:901-910. doi: 10.2147/RMHP.S300656.

41.Olejníková L, Fujáková M, Šíchová K, Danda H, Surová K , JHoráček J, Páleníček T. Behavioral pharmacology of mescaline - the role of serotonin 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2B</sub>, 5-HT<sub>2C</sub> and 5-HT<sub>1A</sub> receptors. bioRxiv [Internet]. 2024 [citado el 07 de junio del 2025]. doi: <https://doi.org/10.1101/2024.08.28.610032>

42. Organización Mundial de la salud, Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito [Internet]. Ginebra: UNODC Y OMS; 2023 [consultado el 07 de junio del 2025] Normas internacionales para el tratamiento de trastornos por consumo de drogas: edición revisada con los resultados de las pruebas sobre el terreno Licencia: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Catalogación (CIP); [20 pantallas apróx]. Disponible en: [https://www.unodc.org/documents/drug-prevention-and-treatment/ES\\_UNODC-WHO\\_International\\_Standards\\_Treatment\\_Drug\\_Use\\_Disorders.pdf](https://www.unodc.org/documents/drug-prevention-and-treatment/ES_UNODC-WHO_International_Standards_Treatment_Drug_Use_Disorders.pdf)

43.Mackey K, Anderson J, Williams B, et al. Department of Veterans Affairs (US). [Internet]. Washington (DC):2022 [citado el 08 de junio del 2025]. Resumen de evidencia: Medicamentos psicodélicos para la salud mental y los trastornos por consumo de sustancias. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK586533/>

44.Carhart-Harris R, Giribaldi B, Watts R, Barker-Jones M, Murphy-Beiner A, Murphy R et al. Trial of Psilocybin versus Escitalopram for Depression. N Engl J Med [Internet]. 2021[citado el 08 de junio del 2025];15(384):1402–1411. DOI: 10.1056/NEJMoa2032994

45. Millán-González R. La implementación del abordaje colaborativo en Costa Rica: hacia una integración entre la psiquiatría y la atención primaria. Acta méd. costarric [Internet]. 2014. [citado el 06 de junio del 2025]; 56 (4):150-157. Disponible en: [http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S000160022014000400003&lng=en](http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S000160022014000400003&lng=en)

46.Arce L, Gómez I, Monge M, Prado J. Metabolitos secundarios con actividad medicinal extraídos de hongos provenientes de Centroamérica Rev. Trimes Tecnol Marcha [Internet].

2020 [citado el 06 de junio del 2025]; (33) 3. Disponible en: DOI: <https://doi.org/10.18845/tm.v33i3.4416>

47. Sequeira A, Blanco M, Brenes J. Dependencia de sustancias psicoactivas en Costa Rica: aspectos epidemiológicos y neurobiológicos de una enfermedad incomprendida. PSM.[Internet]. 2022[citado el 08 de junio del 2025 ]; 19(2): 531-552. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.15517/psm.v0i19.48064>

48. Quirce Balma C, Dadilla , Badilla S, Martínez Herrera M, , Rodríguez J. Los Alucinógenos: su historia, Antropología, química y farmacología. Psicog [Internet]. 2010 [consultado el 08 de junio del 2025];13(23):174-192. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=497552355013>

49. Orrelle E. Identifying iconographic evidence for a mushroom cult in the preliterate Southern Levant. Time and Mind [Internet] 2022 [consultado el 12 noviembre del 2022]; 15(3–4): 77–296. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/1751696X.2022.2119096>

50. Arce M, Rodríguez J. Consumo de plantas y hongos psicoactivos en las culturas precolombinas de Costa Rica Publicado blog Drogas, Política y Cultura. [Internet]. 2018 [consultado el 16 de junio del 2025]. Disponible en: [https://www.academia.edu/36288208/Consumo\\_de\\_Plantas\\_y\\_Hongos\\_Psicoativos\\_en\\_las\\_culturas\\_precolombinas\\_de\\_Costa\\_Rica](https://www.academia.edu/36288208/Consumo_de_Plantas_y_Hongos_Psicoativos_en_las_culturas_precolombinas_de_Costa_Rica)

51. Kelmendi B, Kaye A, Pittenger C, Kwan A. Psicodélicos. Current Biolog [Internet]. 2022 [citado el 13 de noviembre del 2025]; 2 (32): 63-67. DOI: [10.1016/j.cub.2021.12.009](https://doi.org/10.1016/j.cub.2021.12.009)

52. Trejo B, Silva R. LSD y sus Efectos en el Tálamo. 12ª Ed. México: Universidad Anáhuac Querétaro; 2023 [citado el 24 de setiembre del 2025]. Disponible en: <https://anahuacqro.edu.mx/escuelacienciasdelasalud/wpcontent/uploads/2022/01/EVIDENTI A13VA-EDICION-16-20.pdf>

53. Lozano Sánchez F. Epidemias por ergotismo o fuego de San Antonio. Historia, ciencia y arte. Rev. Med. Cine [Internet]. 2020 [consultado el 24 de setiembre del 2025]; 16 207-236. <https://doi.org/10.14201/rmc202016e209238>

54. Nichols D. LSD and Its Lysergamide Cousins. *The Heffter Rev Psych Res* [Internet]. 2001 [citado el 25 de setiembre del 2025]; 2(2): 80-87. Disponible en: <https://www.heffter.org/wp-content/uploads/2020/04/chap6.pdf>
55. Okumus B, Metin A, Kariper A. Understanding the effects of lysergic acid diethylamide and the importance of its prevention. *Health Sci Rev* [Internet]. 2023 [consultado el 24 de setiembre del 2025]; (8): 100107. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.hsr.2023.100107>
56. Riaz K, Suneel S, Hamza Bin Abdul Malik M et al. MDMA-Based Psychotherapy in Treatment-Resistant Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD): A Brief Narrative Overview of Current Evidence. *Diseases. Enf* [Internet]. 2023 [consultado el 07 de octubre del 2025]; 3;11(4):159. Disponible en: doi: 10.3390/diseases11040159.
57. Vargas Torres E. Análisis médico legal de la toxicomanía por MDMA: reporte de caso. *Med. leg. Costa Rica* [Internet]. 2022 [citado el 8 de octubre de 2025]; 1(39): 37-75. Disponible en: [http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1409-00152022000100037&lng=en](http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00152022000100037&lng=en)
58. European Union Drugs Agency [Internet]. Lisboa: EUDA; [consultado el 08 de octubre del 2025]. Disponible en: <https://www.euda.europa.eu/publications/drug-profiles/mdmaen>
59. Martin D, Le J. Anfetamina. [Internet]. StatPearls. Treasure Island:FL; 2023 [consultado el 08 de octubre del 2025]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK556103/>
60. Jone D, Raghanti M. The role of monoamine oxidase enzymes in the pathophysiology of neurological disorders. *Journ of chemic neuroanat* [Internet]. 2021 [citado el 08 de octubre del 2025]; 114, 101957. Disponible en: <https://www.heffter.org/wp-content/uploads/2020/04/chap6.pdf>
61. Dai R, Larkin T, Huang Z, Tarnal V, Picton P, Vlisides P, et al. Classical and nonclassical psychedelic drugs induce common network changes in human cortex. *Neuroimag.* [Internet]. 2023 [consultado el 09 de octubre del 2025]; 273:120097. Disponible en: doi:10.1016/j.neuroimage.2023.120097

62. Pumas Rojas C. Efecto terapéutico de la Psilocibina para tratar la depresión: Una revisión sistemática [Tesis de Licenciatura de Químico Farmacéutico]. Arequipa, Perú: Universidad Católica De Santa María; 2024.
63. Lenz C, Wick J, Braga D, García-Altare M, Lackner G, Hertweck C, et al. Blue reactions triggered by lesions in *Psilocybe* “magic” mushrooms. *Angew Chem Int Ed Engl* [Internet]. 2020 [consultado el 09 de octubre del 2025];59(4):1450–4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/anie.201910175>
64. Lavinia Bolos G. El uso de la Ayahuasca como Método de manipulación en el interior de los grupos de manipulación cerquita [Trabajo de Fin de Grado en Criminología]. Alicante, España: Universidad de Alicante; 2022. [consultado el 09 de octubre del 2025]. Disponible en: <https://rua.ua.es/server/api/core/bitstreams/5f0536f3-aad7-40f2ad775b20f2b2622d/content>
65. da Silva Ponciano F, Cerqueira Gonçalves H. Ayahuasca: N, N-dimetiltriptamina (DMT) una Herramienta Psicodélica con Posibles Propiedades Psicoplastogénicas. *Rev. investig. cient. tecnol* [Internet]. 2022. [Citado el 09 de octubre del 2025]; 6 (2): 103 -118. DOI: [https://doi.org/10.36003/Rev.investig.cient.tecnol.V6N2\(2022\)12](https://doi.org/10.36003/Rev.investig.cient.tecnol.V6N2(2022)12)
66. Costa S, Carvalho K, Gomes I, Calazans C, Silva M, Miranda J et al. Potential therapeutic use of ayahuasca: A literature review. *Acta Amazonica* [Internet].2024 [consultado el 12 de noviembre del 2025]; 54(2): e54cp23182. <http://dx.doi.org/10.1590/1809-4392202301821>
67. Nashikkar R, Baokar S, Patil R. Ayahuasca: Pharmacological Composition and Potential Benefits. *Research J. Pharm. and Tech.* [Internet].2025 [citado el 12 de noviembre del 2025]; 18(10) . Disponible en: <https://www.rjptonline.org/AbstractView.aspx?PID=2025-18-10-70>
68. Tellez Mosquera J. Yagé y hongos alucinógenos, aspectos relacionados con su toxicidad [Internet]. 2a Ed. Colombia: Avances en Enfermería; 2005 [consultado el 10 de octubre del 2025]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/9125923.pdf>
69. Barker S. N, N-Dimethyltryptamine (DMT), an Endogenous Hallucinogen: Past, Present, and Future Research to Determine Its Role and Function. *Front Neurosci.* [Internet]. 2018 [citado el 09 de octubre del 2025]; 61(2):536. DOI: 10.3389/fnins.2018.00536.

70. Bouso J, Guimarães R, Sánchez C, Oña G, Grob G, da Silveira D et al. Ayahuasca: Informe Técnico. International Center for Ethnobotanical Education Research & Service. [Internet]. 2021. [citado el 09 de octubre del 2025]. Disponible en: [https://www.iceers.org/wpcontent/uploads/2020/05/Ayahuasca\\_Informe\\_Te%CC%81cnico\\_ICEERS\\_2021\\_ESP.pdf](https://www.iceers.org/wpcontent/uploads/2020/05/Ayahuasca_Informe_Te%CC%81cnico_ICEERS_2021_ESP.pdf)
71. Loizaga-Velder A. Perspectiva histórica de la psicoterapia asistida por psiquedélicos Elemen [Internet]. 2023. [consultado el 10 de octubre del 2025]; 30 (1): 55-62. Disponible en: <https://elementos.buap.mx/directus/storage/uploads/00000008648.pdf>
72. Ermakova A, Terry M, Trout K. Cultivation as a conservation tool for cacti: Review of the botanical evidence and a case study of *Lophophora williamsii*. [Internet]. Edición especial. Estados Unidos: George Thomson; 2022 [consultado el 12 de noviembre del 2025]; 2025 (43): 71-82. Disponible en: [https://cactusconservation.org/wp-content/uploads/2022/06/Ermakova\\_2022\\_Cultivation-as-a-conservation-tool-forcacti.pdf](https://cactusconservation.org/wp-content/uploads/2022/06/Ermakova_2022_Cultivation-as-a-conservation-tool-forcacti.pdf)
73. Doesburg-van K, Zimmermann-Klemd A, Gründemann C. An Overview on the Hallucinogenic Peyote and Its Alkaloid Mescaline: The Importance of Context, Ceremony and Culture. *Molec* [Internet]. 2023 [citado el 10 de octubre del 2025]; 28(24): 7942. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/molecules28247942>
74. Alistair G, Stuart M. Ketamine: Recent Evidence and Current Uses. *WFSA* [Internet]. 2020. [citado el 11 de octubre del 2025]; (36): 43-48. Disponible en: <https://resources.wfsahq.org/wp-content/uploads/Ketamine.pdf>
75. Tsui PY, Chu MC. Ketamine: an old drug revitalized in pain medicine. *Educ* [Internet]. 2017; 17(3): 84–7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/bjaed/mkw034>
76. Srivastava D, Rauniyar N, Medicinal Plants of genus *Ipomoea*. A glimpse of potential Bioactive compounds of genus *Ipomoea* and its details. Mauritius: Lambert Academic Publishing [Internet]; 2020 [11 de octubre del 2025]. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/342344636\\_Medicinal\\_Plants\\_of\\_genus\\_Ipomoea](https://www.researchgate.net/publication/342344636_Medicinal_Plants_of_genus_Ipomoea)

77. Monsalvo M, Fortunato R, Wagner M , Ricco R. Estudio farmacobotánico de *Ipomoea purpurea* (L.) Roth (Convolvulaceae). Doming. [Internet]. 2018. [citado el 11 de octubre del 2025]; 34(2). Disponible en: <https://www.dominguezia.org/volumen/articulos/34203.pdf>
78. Janzen D.H. Specificity of Seed-Attacking Beetles in a Costa Rican Deciduous. Forest.J. Ecol [Internet]. 1980 [citado el 16 de octubre del 2026]. 68(3): 929-52 Disponible en: DOI: [10.2307/2259466](https://doi.org/10.2307/2259466)
79. Nowak J, Woźniakiewicz M, Klepacki P, Sowa A, Kościelniak P. Identification and determination of ergot alkaloids in Morning Glory cultivars Anal Bioanal Chem [Internet]. 2016 [citado el 27 de setiembre del 2025]; 408 (12): 3093-102. DOI 10.1007/s00216-016-9322-5
80. Bei Z, Lu L Amar Z, Zhang X. Light Adaptations of *Ipomoea purpurea* (L.) Roth: Functional Analysis of Leaf and Petal Interfaces. Plants [Internet]. 2025 [12 de noviembre del 2025]; 14(6): 862. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/plants1406086>
81. Cymit Química S.L [Internet]. Pamplona Barcelona, España; Cymit Quimica 2025 [consultado el 13 de noviembre del 2025]. Disponible en: <https://cymitquimica.com/es/cas/478944/?srsltid=AfmBOoqeIbfMurPOT9mTplPBLdadzCFhFtq5C8Pvx6jcmpWgdlyXB7lv>
82. Koenig X, Hilber K. Ibogaine, an anti-addiction drug, and the heart: a delicate relationship. Molec [Internet].2015 [citado el 04 de febrero del 2026]; 20 (2), 2208-2228. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/molecules20022208>
83. Chacruna. Iboga conservation [Internet]. 2021 [citado el 30 de noviembre del 2025]. Disponible en: [https://chacruna.net/iboga\\_conservation/](https://chacruna.net/iboga_conservation/)
84. Gallo D, Rodríguez P, Castro S, Scorza C, Torterolo P. Ibogaína: un psicodélico atípico con potencial antiadictivo. Rev Psiquiatr urug [Internet]. 2023;87(1). Disponible en: [http://spu.org.uy/sitio/wp-content/uploads/2023/10/02\\_Rev.pdf](http://spu.org.uy/sitio/wp-content/uploads/2023/10/02_Rev.pdf)

85. Asociación Americana de Psiquiatría. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales DSM-5[Internet]. 5° Ed. Arlington,VA: Editorial Médica Panamericana; 2014 [consultado el 11 de octubre del 2025]. Disponible en: <https://fmed.uba.ar/sites/default/files/2019-03/Trastornos%20ps%C3%ADquicos.pdf>
86. Luna T, Vilchez E. Depresión: Situación actual. [Artículo de Revisión]. Rev. Fac. Med. Hum [Internet] 2017 [citado el 11 de octubre del 2025]; 17(2):78-85. Disponible en: DOI 10.25176/RFMH.v17.n3.1197
87. National Institute of Mental Health. [Internet]. United States:Department of Health and Human Services (NIH Publication No. 21-MH-8079); 2024 [11 de octubre del 2025]. Depression;1-8. Disponible en: <https://www.nimh.nih.gov/sites/default/files/health/publications/depression/depression.pdf>
88. Chacón E, Xatruch D , Fernández M , Murillo R. Generalidades sobre el Trastorno de Ansiedad. Rev Cúp [Internet]. 2021 [12 de octubre del 2025]; 35 (1): 23-36. Disponible en: <https://www.binasss.sa.cr/bibliotecas/bhp/cupula/v35n1/art02.pdf>
89. Zegarra J, Chino B. Neurobiología del trastorno de estrés postraumático. Rev. mex. neurocienc. [Internet]. 2019 [citado el 12 de octubre del 2025]; 20(1):21-28. Disponible en: [https://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S1665-50442019000100021&script=sci\\_arttext](https://www.scielo.org.mx/scielo.php?pid=S1665-50442019000100021&script=sci_arttext)
90. San Juan Sanz P. Trastorno por consumo de sustancias. Trastorno por consumo de sustancias (Actualización). Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado [Internet]. 2019. [citado el 12 de octubre del 2025]; 85(12):4984-4992. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.med.2019.09.003>
91. Ulate I, Vargas E. Metodología para Elaborar una Tesis. [Internet]. 2014 San José; Costa Rica : EUNED: <https://repositorio.usam.ac.cr/xmlui/bitstream/handle/11506/2662/LEC%20MET%200027%202021.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

92. Hernández A, Rangel-Alavarado M, Torres-García L, Hernández- Martínez G, Castillo Pierre, Olivares- Moreno L, Sánchez- Morales A. Proceso para la realización de una Revisión Bibliográfica en Investigaciones Clínicas. [Internet]. 2022 [Consultado el 11 de octubre del 2025]; 1(15): 50-61. Disponible en: <https://revistas.uaq.mx/index.php/ciencia/article/view/686>
93. Mitchell J, Bogenschutz M., Lilienstein A et al. MDMA-assisted therapy for severe PTSD: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Nat Med* 27 [Internet]. 2021[consultado el 30 de junio de 2025]. 1025–1033. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01336-3>
94. van der Kolk B, Wang J, Yehuda R, Bedrosian L, Coker A, Harrison C et al. Effects of MDMA-assisted therapy for PTSD on self-experience. *PLoS One* [Internet]. 2024 [consultado el 30 de junio del 2025];10(1):19:e0295926.doi:10.1371/journal.pone.0295926
95. Mithoefer M, Mithoefer A, Feduccia A, Jerome L, Wagner M, Wymer J, Holland J, Hamilton S, Yazar-Klosinski B, Emerson A, Doblin R. 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA)-assisted psychotherapy for post-traumatic stress disorder in military veterans, firefighters, and police officers: a randomised, double-blind, dose-response, phase 2 clinical trial. *Lancet Psychiatry*. [Internet]. 2018 [consultado el 30 de junio del 2025];5(6):486-497. Disponible en: doi: 10.1016/S2215-0366(18)30135-4.
96. Zeifman R, Kettner H, Ross S, Weiss B, Mithoefer MC, Mithoefer A, Wagner A. Preliminary evidence for the importance of therapeutic alliance in MDMA-assisted psychotherapy for posttraumatic stress disorder. *Eur J Psychotraumatol*. [Internet]. 2024 [consultado el 30 de junio del 2025];15(1):2297536. Disponible en: doi: 10.1080/20008066.2023.229753.
97. Ot' alora G, Grigsby J, Poulter B, et al. 3,4-Methylenedioxyamphetamine-assisted psychotherapy for treatment of chronic posttraumatic stress disorder: A randomized phase 2 controlled trial. *J Psychopharmacol* [Internet]. 2018 [consultado el 30 de junio del 2025];32(12):1295-1307. Disponible en: doi:[10.1177/0269881118806297](https://doi.org/10.1177/0269881118806297)
98. Wolfson P, Andries J, Feduccia, A et al. MDMA-assisted psychotherapy for the treatment of anxiety and other psychological disorders related to life-threatening illnesses: a randomized pilot study. *Sci Rep* [Internet]. 2020 [consultado el 28 de noviembre del 2025];(10), 20442 .Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-75706-1>

99. Straumann I, Ley L, Holze F, Becker A, Klaiber A, Wey K et al. Acute effects of co-administration of MDMA and LSD in a double-blind, placebo-controlled study in healthy participants. *Neuropsychopharmacol.* [Internet]. 2023 [consultado el 28 de noviembre del 2025]; (48): 1840–1848. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41386-023-01609-0>
100. Straumann I, Avedisian I, Klaiber A, Varghese N, Eckert A, Rudin D et al. Acute effects of R-MDMA, S-MDMA, and racemic MDMA in a randomized, double-blind, crossover trial in healthy participants. *Neuropsychopharmacol.* [Internet] 2024. [citado el 02 de diciembre del 2025]; (50): 362–371. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41386-024-01972-6>
101. Goodwin G, Croal M, Feifel D, Kelly J, Marwood L, Mistry S, et al. Psilocybin for treatment resistant depression in patients taking a concomitant SSRI medication. *Neuropsychopharm.* [Internet]. 2023 [citado el 02 de diciembre del 2025]; 48(10):1492-1499. doi: 10.1038/s41386-023-01648-7.
102. Rosenblat J, Meshkat S, Doyle Z, Kaczmarek E, Brudner R, Kratiuk K et al. Psilocybin-assisted psychotherapy for treatment resistant depression: A randomized clinical trial evaluating repeated doses of psilocybin. *Med* [Internet]. 2024. [consultado el 07 de julio del 2025]; 3 (5):173-270/2024. DOI: [10.1016/j.medj.2024.01.005](https://doi.org/10.1016/j.medj.2024.01.005)
103. Davis A, Barrett F, May D, et al. Effects of Psilocybin-Assisted Therapy on Major Depressive Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psy.* [Internet]. 2021 [consultado el 02 de diciembre del 2025]; 78(5):481–489. DOI:10.1001/jamapsychiatry.2020.3285
104. Cavanna F, Muller S, de la Fuente L, Zamberlan F, Palmucci M, Janeckova L et al. Microdosing with psilocybin mushrooms: a double-blind placebo-controlled study. *Transl Psy* [Internet]. 2022 [consultado el 03 de diciembre del 2025]; 12 , 307. <https://doi.org/10.1038/s41398-022-02039-0>
105. Bogenschutz M, Ross S, Bhatt S, Baron T, Forchimes A, Laska E et al. Percentage of Heavy Drinking Days Following Psilocybin-Assisted Psychotherapy vs Placebo in the Treatment of Adult Patients With Alcohol Use Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psy.* [Internet]. 2022 [citado el 28 de noviembre del 2025]; 79(10):953-962. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2022.2096.
106. Gukasyan N, Davis A, Barrett F, Cosimano M, D Sepeda N, Johnson M et al. Efficacy and safety of psilocybin-assisted treatment for major depressive disorder: Prospective 12-month

follow-up. *J Psy*. [Internet]. 2022[consultado el 02 de diciembre del 2025];36(2):151-158. DOI:[10.1177/02698811211073759](https://doi.org/10.1177/02698811211073759)

107.Aaronson S, van der Vaart A, Miller T, LaPratt J, Swartz K, Shoultz A et al. Single-Dose Synthetic Psilocybin With Psychotherapy for Treatment-Resistant Bipolar Type II Major Depressive Episodes: A Nonrandomized Open-Label Trial. *JAMA Psy*[Internet]. 2024 [consultado el 03 de diciembre del 2025];81(6):555–562.DOI:10.1001/jamapsychiatry.2023.4685

108.Stoliker D, Novelli L, Vollenweider F, Egan G, Preller K, Razi A et al. Neural Mechanisms of Resting-State Networks and the Amygdala Underlying the Cognitive and Emotional Effects of Psilocybin. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2024 [consultado el 03 de diciembre del 2025]; 1,96(1):57-66. DOI: 10.1016/j.biopsych.2024.01.002.

109.Swanson L, Jungers S, Varghese R, Cullen K, Evans M, Nielson J et al. Enhanced visual contrast suppression during peak psilocybin effects: Psychophysical results from a pilot randomized controlled trial. *J Vis* [Internet]. 2024 [consultado el 03 de diciembre del 2025];4,24(12):5. DOI: 10.1167/jov.24.12.5.

110.Raison C, Sanacora G , Woolley J. Single-dose psilocybin treatment for major depressive disorder: a randomized clinical trial. *JAMA*. [Internet] 2023 [ consultado el 28 de noviembre del 2025];330(9):843–853. doi:10.1001/jama.2023.14530

111.Goodwin G, Aaronson S, Alvarez O, Arden P, Baker A, Bennett J, et al. Single-dose psilocybin for treatment-resistant major depressive disorder. *N Engl J Med* [Internet]. 2022 [consultado el 03 de diciembre del 2005];387(18):1637–48. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2206443>

112.Back A, Freeman-Young T, Morgan L. Psilocybin Therapy for Clinicians With Symptoms of Depression From Frontline Care During the COVID-19 Pandemic A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open*. [Internet]. 2024 [consultado el 03 diciembre del 2025];7(12):e2449026. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.49026

113.Ross S, Bossis A, Guss J, Agin-Liebes G, Malone T, Cohen B et al Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with life-threatening cancer: a randomized controlled trial. *J Psychopharmacol*. [internet].2016 [consultado el 03 diciembre del 2025];30(12):1165-1180. doi: 10.1177/0269881116675512.

114. Carhart-Harris R, Kaelen M, Bolstridge M, Williams T, Williams L, Underwood R, et al. The paradoxical psychological effects of lysergic acid diethylamide. *Psychological Med* [Internet]. 2016 [consultado el 03 de diciembre del 2025];46(7):1379–90. DOI: [10.1017/S0033291715002901](https://doi.org/10.1017/S0033291715002901)
115. Holze F, Gasser P, Müller F, Dolder P, Liechti M. 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. *Biol Psychiatry*. [Internet]. 2023 [consultado el 04 de diciembre del 2025]; 1,93(3):215-2. DOI: [10.1016/j.biopsych.2022.08.025](https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2022.08.025)
116. Murphy R, Sumner R, Evans W, Ponton R, Ram S, Godfrey K et al. Acute Mood-Elevating Properties of Microdosed Lysergic Acid Diethylamide in Healthy Volunteers: A Home-Administered Randomized Controlled Trial. *Biol Psy*. [Internet] 2023 [consultado el 28 de noviembre del 2025]; 15;94(6):511-521. doi: 10.1016/j.biopsych.2023.03.013.
117. Hutten N, Mason N, Dolder P, Theunissen E, Holze, F, Liechti M, Kuypers. Mood and cognition after administration of low LSD doses in healthy volunteers: A placebo controlled dose-effect finding study. *Europ Neuro* [Internet]. 2020 [consultado el 28 de noviembre del 2025]; (41):81-91. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2020.10.002>
118. Schmid Y, Liechti, ME Long-lasting subjective effects of LSD in normal subjects *Psychopharm* [Internet]. 2018 [consultado el 28 de noviembre del 2025];(235) ,535–545. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00213-017-4733-3>
119. Liechti M, Dolder P, Schmid Y. Alterations of consciousness and mystical-type experiences after acute LSD in humans. *Psychopharm*[Internet].2016 [consultado el 04 de diciembre del 2025];234(9-10):1499-1510. doi: 10.1007/s00213-016-4453-0.
120. Reckweg J, Mason N, van Leeuwen C, Toennes S, Terwey T, Ramaekers J. Phase 1 dose range study to evaluate the safety and psychoactive effects of a vaporized formulation of 5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine (GH001) in healthy volunteers. *Front Pharmacol* . 2021 [consultado el 28 de noviembre del 2025]; (12):760671. doi: 10.3389/fphar.2021.760671
121. Rucker J, Roberts C, Seynaeve M, Young A, Suttle B, Yamamoto T, Ermakova A, Dunbar F, Wiegand F. Phase 1, placebo-controlled, single ascending dose trial to evaluate the safety, pharmacokinetics and effect on altered states of consciousness of intranasal BPL-003 (5-

methoxy-*N,N*-dimethyltryptamine benzoate) in healthy participants. *J Psychopharmacol.* [Internet]. 2024 [consultado el 05 de diciembre del 2025];38(8):712-723. doi: 10.1177/02698811241246857.

122. Meling D, Egger K, Aicher H, Jareño J, Mueller J, Dornbierer J, et al. Meditating on psychedelics. A randomized placebo-controlled study of DMT and harmine in a mindfulness retreat. *J Psychopharmacol.* [Internet]. 2024 [consultado el 05 de diciembre del 2025];38(10):897-910. doi: 10.1177/02698811241282637.

123. Palhano-Fontes F, Barreto D, Onias H, et al. Rapid antidepressant effects of psychedelic ayahuasca in treatment-resistant depression: a randomized placebo-controlled trial. *Psychol Med* [Internet]. 2019 [consultado el 06 de diciembre del 2025];49(4):655-663. doi:10.1017/S0033291718001356

124. Mueller M, Aicher H, Dornbierer D, Marten L, Suay D, Meling D et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of an innovative psychedelic *N,N*-dimethyltryptamine/harmine formulation in healthy participants: a randomized controlled trial. *Int J Neuropsychopharmacol.* [Internet]. 2024 [consultado el 06 de diciembre del 2025];28;1(28). doi: 10.1093/ijnp/pyaf001

125. Uthaug M, Mason N, Toennes S, Reckweg J, de Sousa Fernandes E, Kuypers K, van Oorsouw K, Riba J, Ramaekers JG. A placebo-controlled study of the effects of ayahuasca, set and setting on mental health of participants in ayahuasca group retreats. *Psychopharmacology* [Internet]. 2021 [consultado el 07 de diciembre del 2025];238(7):1899-1910. doi: 10.1007/s00213-021-05817-8.

126. Dakwar E, Nunes E, Hart C, Hu M, Foltin R, Levin F. A sub-set of psychoactive effects may be critical to the behavioral impact of ketamine on cocaine use disorder: Results from a randomized, controlled laboratory study. *Neuropharmacology* [Internet] 2018 [consultado el 07 de diciembre del 2025];142:270-276. doi: 10.1016/j.neuropharm.2018.01.005.

127. Wajs E, Aluisio L, Holder R, Daly E, Lane R, Lim P et al. Esketamine Nasal Spray Plus Oral Antidepressant in Patients With Treatment-Resistant Depression: Assessment of Long-Term Safety in a Phase 3, Open-Label Study (SUSTAIN-2). *J Clin Psychiatry.* [Internet]. 2020 28;81(3):19m12891. doi: 10.4088/JCP.19m12891. PMID: 32316080.

128. Fedgchin M, Trivedi M, Daly E, Melkote R, Lane R, Lim P et al. Efficacy and safety of fixed-dose esketamine nasal spray combined with a novel oral antidepressant in treatment-

resistant depression: results from a randomized, double-blind, active-controlled study (TRANSFORM-1). Intern Jour of Neuropsychopharm[Internet].2019 [Consultado el 03 de diciembre del 2025]; 10 (22);616–630. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyz039>

129.Popova V, Daly E, Trivedi M, Cooper K, Lane R, Lim P et al. Efficacy and Safety of Flexibly Dosed Esketamine Nasal Spray Combined With a Newly Initiated Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: A Randomized Double-Blind Active-Controlled Study. Am J Psychiatry. [Internet]. 2019 [citado el 03 de diciembre del 2025]; 1;176(6):428-438. Disponible en: doi:10.1176/appi.ajp.2019.19020172

130.Canuso C, Singh J, Fedgchin M, Alphs L, Lane R, Lim P et al. Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine for the Rapid Reduction of Symptoms of Depression and Suicidality in Patients at Imminent Risk for Suicide: Results of a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. Am J Psychiatry [Internet]. 2018 [citado el 03 de diciembre del 2025]; 1.175(7):620-630. DOI: [10.1176/appi.ajp.2018.17060720](https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2018.17060720)

131.Daly E, Trivedi M, Janik A, Li H, Zhang Y, Li X et al. Efficacy of esketamine nasal spray plus oral antidepressant treatment for relapse prevention in patients with treatment-resistant depression: A randomized clinical trial. JAMA Psychiatry [Internet]. 2019 [citado el 03 de diciembre del 2025];76(9):893–903. doi:10.1001/jamapsychiatry.2019.1189

132.Ochs-Ross R, Daly E, Zhang Y, Lane R, Lim P, Morrison R et al. Efficacy and Safety of Esketamine Nasal Spray Plus an Oral Antidepressant in Elderly Patients With Treatment-Resistant Depression-TRANSFORM-3. Am J Geriatr Psychiatry [Internet].2020 [citado el 04 de diciembre del 2025]; 28(2):121-141. DOI: [10.1016/j.jagp.2019.10.008](https://doi.org/10.1016/j.jagp.2019.10.008)

133.Klaiber A, Schmid Y, Becker A, Straumann, Erne L, Jelusic A et al. Acute dose-dependent effects of mescaline in a double-blind placebo-controlled study in healthy subjects. Transl Psychiatry [Internet].2024[consultado el 07 de diciembre del 2025] 14, 395. <https://doi.org/10.1038/s41398-024-03116-2>

134.Ley L, Holze F, Arikci D, Becker A, Straumann I, Klaiber A et al. Comparative acute effects of mescaline, lysergic acid diethylamide, and psilocybin in a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study in healthy participants. Neuropsychopharmacol. [Internet]. 2023 [consultado el 28 de noviembre del 2025]; 48, 1659–1667. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41386-023-01607-2>

135. Montagud Rubio N. Psicología y Mente [Internet]. Argentina;2025 [19 de enero del 2026]. Estudio de doble ciego: características y ventajas de este diseño. Portal Psicología y Mente.[6 pantallas apróx]. Disponible en: <https://psicologiaymente.com/psicologia/estudio-de-doble-ciego>
136. Organización Panamericana de la Salud [Internet]. Washington DC: OMS; 2001[citado el 03 de febrero del 2026]. Red Panamericana Para La Armonización De La Regulación Farmacéutica (RED PARF) Grupo De Trabajo Buenas Prácticas Clínicas “Consideraciones Para La Utilización De Placebo” Paho.Org. [5 pantallas apróx]. Disponible en: <https://www.paho.org/sites/default/files/uso%20de%20placebo.pdf>
137. Buchanan B. NovoPsych [Internet]. Australia: NovoPsych,2024 [19 de enero del 2026]. Escala de calificación de Montgomery-Asberg (MADR5) [3 pantallas apróx]. Disponible en: <https://novopsych.com/assessments/depression/the-montgomery-asberg-rating-scale-madr5/>
138. International Society for Traumatic Stress Studies (ISTSS) [Internet]. Brentwood, EE. UU. Clinician Administered PTSD Scale Overview; [6 pantallas apróx]. Disponible en: <https://istss.org/clinical-resources/adult-trauma-assessments/clinician-administered-ptsd-scale>
139. Yao Y, Guo D, Lu T, Liu F, Huang S, Diao M et al. Efficacy and safety of psychedelics for the treatment of mental disorders: A systematic review and meta-analysis. Psychiatry Res [Internet]. 2024 [consultado el 04 de febrero del 2025];335(115886):115886. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.psychres.2024.115886>
140. Calin A, Burlec A, Mircea C, Macovei I, Hancianu M, Corciova A. Evolution and Comparative Analysis of Clinical Trials on Psilocybin in the Treatment of Psychopathologies: Trends in the EU and the US. J Clin Medic [Internet].2025 [citado el 15 de enero del 2025]; 18 (14), 6613. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/jcm14186613>
141. Arias M, Sangrador O. Fundamentos de medicina basada en la evidencia [Internet]. Evidenciasenpediatria.es. [citado el 29 de enero de 2026]. Disponible en: <https://evidenciasenpediatria.es/files/41-12468-RUTA/015Fundamentos.pdf>

142. Aguilera Barragán A. Efectos terapéuticos resistentes debido al consumo de psicodélicos serotoninérgicos ante la generación de la experiencia psicodélica-mística bajo condiciones del set y setting . [Tesis de licenciatura en psicología]. Pachuca, Hidalgo: Universidad Humanista Hidalgo;2021.

143. Lo D, Zia H, Rajkumar P, et al. Modern psychedelic microdosing research on mental health: a systematic review. *Prim Care Companion CNS Disord*. [Internet] 2024 [citado el 01 de noviembre del 2025]; 26(1):23r03581. Disponible en: <https://www.psychiatrist.com/pcc/modern-psychedelic-microdosing-research-mental-healthsystematic-review/>

144. Shahrour G, Sohail K, Elrais S, Khan MH, Javeid J, Samdani K, et al. MDMA-assisted psychotherapy for the treatment of PTSD: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs). *Neuropsychopharmacol Rep* [Internet]. 2024 [consultado el 31 de enero del 2026];44(4):672–81. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/npr2.12485>

145. Dutta A, McKie S, Deakin J. Ketamina y otros posibles antidepresivos glutamatérgicos. *Psychiatry Res* [Internet]. 2015 [citado el 01 de febrero del 2025]; 225(1-2):1-13. doi: [10.1016/j.psychres.2014.10.028](https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.10.028)

146. Vamvakopoulou I, Narine K, Campbell I, Dyck J, Nutt D. Mescaline: The forgotten psychedelic. *Neuropharmacol* [Internet]. 2023;(222): 109294. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2022.109294>

147. Polito V, Liknaitzky P. ¿Es la microdosificación un placebo? Una revisión rápida de la investigación sobre LSD y psilocibina en dosis bajas. *J Psychopharm* [Internet]. 2024 [citado el 01 de febrero del 2026];38(8):701–11. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/02698811241254831>

148. Catsigyanis A, Chernoff T, Kliger B. Com.ar. Argentina: Pangas Carolina [consultado el 28 de enero del 2026]. *Psicodélicos en psiquiatría*; [20 pantallas apróx]. Disponible en: <https://www.revistavertex.com.ar/ebooks/9Roemmers.pdf>

149. Chesak J. What psychedelics legalisation and decriminalisation looks like around the world. BBC [Internet]. 2024 [citado el 23 de febrero de 2026]; Disponible en: <https://www.bbc.com/future/article/20240320-legal-status-of-psychedelics-around-the-world>
150. Asociación Psicodélica de Costa Rica [Internet]. San José, Costa Rica; 2025 [consultado el 23 de febrero de 2026]. [20 pantallas aprox] Disponible en: <https://www.asociacionpsicodelicacr.org>
151. Evans J. Ecstatic Integration [Internet]. 2024. [citado el 23 de febrero del 2026]. Trouble in paradise [5 pantallas aprox]. Disponible en: <https://www.ecstaticintegration.org/p/trouble-in-paradise>
152. Retreat.guru [Internet]. Nelson Canadá; 2026 [consultado el 23 de febrero del 2026]. Disponible en: <https://retreat.guru/be/psilocybin-retreats/costa-rica>
153. Tripanner [Internet]. California Estados Unidos; 2026 [consultado el 23 de febrero del 2026]. Disponible en: <https://www.tripaneer.com/es/all/c/medicina-ancestral-retiros/d/costa-rica>

## **ANEXO A**

Autor / Revista / Año	Re	Título del artículo	Tipo de estudio	Nivel de evidencia	Población	Metodología	Resultados y Conclusiones
<b>3,4 METILENDIOXIMETANFETAMINA (MDMA)</b>							
Mitchell, J, Bogenschutz, M., Lilienstein, A. et al/ Nat Med/2021	93	MDMA-assisted therapy for severe PTSD: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study	Estudio fase 3 aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo.	1	90	Se realizó la evaluación de la eficacia y la seguridad de la terapia asistida con MDMA en personas con TEPT grave. Los participantes recibieron tres dosis de MDMA o placebo en un entorno clínico controlado.	Las medidas de resultado 1° y 2° fueron evaluadas por un grupo centralizado de evaluadores diagnósticos independientes y ciegos. La terapia asistida con MDMA para el TEPT recibió la designación de Terapia Innovador

<p>van der Kolk B, Wang J, Yehuda R et al/ PLoS ONE/2024</p>	<p>94</p>	<p>Effects of MDMA-assisted therapy for PTSD on self-experience</p>	<p>Ensayo clínico de fase 3 aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo y multicéntrico</p>	<p>1</p>	<p>90</p>	<p>Los participantes fueron asignados aleatoriamente a recibir terapia manualizada con MDMA o placebo durante tres sesiones experimentales. Los síntomas se midieron al inicio y dos meses después de la última sesión experimental mediante la Escala de Alexitimia de Toronto (TAS-20).</p>	<p>La terapia asistida con MDMA facilitó una mejoría estadísticamente significativa en la TAS-20, la SCS y a mayoría de los factores del IASC. En comparación con la terapia con placebo, la terapia asistida con MDMA tuvo efectos positivos significativos en los procesos mentales transdiagnósticos de la autoexperiencia.</p>
--	-----------	---	---	----------	-----------	---	--

<p>Mithoefer M, Mithoefer A, Feduccia A, Jerome L et al/ The Lancet Psychiatry/2018</p>	<p>95</p>	<p>3,4-methylenedioxymetamphetamine (MDMA)-assisted psychotherapy for post-traumatic stress disorder in military veterans, firefighters, and police officers: a randomised, double-blind, dose-response, phase 2 clinical trial</p>	<p>Ensayo aleatorizado, doble ciego, de dosis-respuesta, de fase 2</p>	<p>1</p>	<p>26</p>	<p>A la población elegida, se le asignó a recibir 30 mg (n=7), 75 mg (n=7) o 125 mg (n=12) de MDMA más psicoterapia.</p>	<p>Las dosis activas (75 mg y 125 mg) de MDMA con psicoterapia complementaria fueron eficaces y bien toleradas para reducir los síntomas de TEPT en veteranos y socorristas.</p>
---	-----------	---	--	----------	-----------	--	--

<p>Zeifman R, Kettner H, Ross S, Weiss B, Mithoefer M, Mithoefer A, Wagner A. Eur J Psychotraumatol. 2024.</p>	<p>96</p>	<p>Preliminary evidence for the importance of therapeutic alliance in MDMA-assisted psychotherapy for posttraumatic stress disorder.</p>	<p>Ensayo clínico de MDMA-AP que incluyó una fase aleatorizada MDMA frente a placebo) y una fase abierta</p>	<p>2</p>	<p>23</p>	<p>Los análisis se centraron en los participantes a los que se les administró MDMA durante las fases aleatorizada y abierta. La alianza terapéutica se evaluó en sesiones iniciales y en las sesiones 4 y 9.</p>	<p>Los resultados proporcionan la primera evidencia preliminar de la relación entre la alianza terapéutica y los resultados del tratamiento con MDMA-AP para el TEPT.</p>
<p>Ot'alora G, Grigsby J, Poulter B, et al/ J Psychopharmacol/ 2018</p>	<p>97</p>	<p>3,4-Methylenedioxymetamphetamine-assisted psychotherapy for treatment of chronic posttraumatic stress disorder: A</p>	<p>Estudio aleatorizado doble ciego de comparación dosis-respuesta</p>	<p>2</p>	<p>28</p>	<p>Comparación dosis-respuesta de dos dosis activas (100 y 125 mg) con una dosis baja (40 mg) de MDMA administrada durante sesiones de</p>	<p>Los grupos tuvieron la mayor reducción en Escala de TEPT. Los hallazgos respaldan la psicoterapia asistida con MDMA como un tratamiento innovador y eficaz para el trastorno de estrés postraumático</p>

		randomized phase 2 controlled trial				psicoterapia de ocho horas	
Wolfson, P, Andries, J, FeducciaA et al/ Scientific reports/2020	98	MDMA-assisted psychotherapy for the treatment of anxiety and other psychological disorders related to life-threatening illnesses: a randomized pilot study.	Estudio aleatorizado doble ciego	1	18	Investigar la psicoterapia asistida por MDMA para el tratamiento de la ansiedad en personas con una enfermedad potencialmente mortal. Recibieron MDMA (125 mg, n = 13) o placebo (n = 5) en combinación con dos sesiones de psicoterapia de 8 h.	Cambio en las puntuaciones del Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo (STAI) desde el inicio hasta un mes después de la segunda sesión experimental.

<p>Straumann I, Ley L Holze F et al/ Neuropsychopharmacol/ 2023</p>	<p>99</p>	<p>Acute effects of co-administration of MDMA and LSD in a double-blind, placebo-controlled study in healthy participants</p>	<p>Estudio utilizó un diseño cruzado, doble ciego y controlado con placebo</p>	<p>1</p>	<p>24</p>	<p>Se investigó si la coadministración de MDMA puede utilizarse para potenciar los efectos subjetivos agudos del LSD, en sesiones de prueba experimental para investigar las respuestas a I placebo, II 100 mg de MDMA, III 100 µg de LSD y IV 100 µg de LSD + 100 mg de MDMA.</p>	<p>El estudio fue que la coadministración de MDMA no alteró de manera relevante los efectos psicodélicos agudos del LSD mientras que produjo mayores efectos autonómicos en comparación con el LSD solo.</p>
---	-----------	---	--	----------	-----------	--	--

Straumann I, Avedisian I, Klaiber A Neuropsychopharmacology/2024	100	Acute effects of R-MDMA, S-MDMA, and racemic MDMA in a randomized, double-blind, crossover trial in healthy participants	Estudio con un diseño cruzado, doble ciego y controlado con placebo	1	24	Comparar los efectos agudos de la MDMA (125 mg), la S-MDMA (125 mg), la R-MDMA (125 mg y 250 mg) y el placebo.	Se encontró que el MDMA racémica, la S-MDMA y la R-MDMA indujeron efectos subjetivos y adversos cualitativos generales similares cuando se dosificaron de manera equivalente.
---	-----	--	---	---	----	--	---

PSILOCIBINA

Goodwin, G, Croal, M, Feifel, D et al Neuropsychopharmacology/ 2021	101	Psilocybin for treatment of resistant depression in patients taking a concomitant SSRI medication	Estudio de fase II, exploratorio, de dosis fija y abierto	2	24	Ensayo exploratorio de seguridad y eficacia de una dosis única de 25 mg de psilocibina sintética de optimizada para estabilidad y pureza, como complemento de un fármaco	En participantes con DRT, una administración única de 25 mg de psilocibina con apoyo psicológico, junto con un ISRS, demostró un perfil de seguridad y eficacia terapéutica favorables en diversas medidas clínicas y autoevaluadas.
---	-----	---	---	---	----	--	--

						antidepresivo en participantes con episodios de TDM resistente al tratamiento.	
Rosenblat J, Meshkat S, Doyle Z et al. / Med/2024	102	Psilocybin-assisted psychotherapy for treatment resistant depression: A randomized clinical trial evaluating repeated doses of psilocybin	Ensayo clínico aleatorizado	3	62	Se evaluaron la aceptabilidad, seguridad, tolerabilidad y eficacia con una, dos o tres sesiones de psilocibina con una dosis fija de 25 mg.	Los participantes fueron asignados aleatoriamente al tratamiento. se mantuvieron hasta el criterio de valoración primario de la segunda semana. Se observaron reducciones en la gravedad de la depresión medida por la Escala de Calificación (MADRS)

<p>Davis A, Barrett F, May D, et al/<i>JAMA Psychiatry</i>. 2021 (6)</p>	<p>103</p>	<p>Effects of Psilocybin-Assisted Therapy on Major Depressive Disorder: A Randomized Clinical Trial.</p>	<p>Ensayo clínico aleatorizado y controlado</p>	<p>3</p>	<p>27</p>	<p>Se administraron dos sesiones de psilocibina (1: 20 mg/70 kg; sesión // 2: 30 mg/70 kg). Los participantes fueron asignados aleatoriamente para comenzar el tratamiento inmediatamente o con un retraso de 8 semanas.</p>	<p>Los hallazgos sugieren que la psilocibina con terapia es eficaz en el tratamiento del TDM.</p>
--	------------	--	---	----------	-----------	--	---

Cavanna F, Muller, S, de la Fuente, L et al/ Transl Psychiatry/2022	104	Microdosing with psilocybin mushrooms: a double-blind placebo-controlled study	Estudio aleatorizado, a doble ciego, controlado con placebo e intra-sujetos	1	34	Para cada participante, el experimento se dividió en 2 semanas, una correspondiente a la dosis activa (0,5 g de hongos secos molidos y homogeneizados en una cápsula de gel) y la otra al placebo (mismo peso y preparación, pero utilizando un hongo comestible).	Los hallazgos sugieren que la psilocibina con terapia es eficaz en el tratamiento del TDM, ampliando así los resultados de estudios previos.
---	-----	--	---	---	----	--	--

Bogenschutz M et al/ JAMA Psychiatry/2022	105	Percentage of Heavy Drinking Days Following Psilocybin-Assisted Psychotherapy vs Placebo in the Treatment of Adult Patients with Alcohol Use Disorder: A Randomized Clinical Trial.	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego	1	95	Los medicamentos en estudio psilocibina (25 mg/70 kg) frente a difenhidramina (50 mg) (I sesión), y psilocibina (25-40 mg/70 kg) contra difenhidramina (50-100 mg) (II sesión).	La psilocibina administrada en combinación con psicoterapia produjo reducciones significativas en el porcentaje de días de consumo excesivo de alcohol, superiores a las obtenidas con placebo activo y psicoterapia.
Gukasyan N, Davis A, Barrett FS, et al/ Journal of Psychopharmacology 2022.	106	Efficacy and safety of psilocybin-assisted treatment for major depressive disorder: Prospective 12-month follow-up	Estudio aleatorizado controlado	3	27	Los participantes fueron asignados aleatoriamente a un tratamiento inmediato o diferido. Recibieron dos dosis de psilocibina con	Hubo importantes disminuciones en las puntuaciones GRID-HAMD con respecto al valor inicial a los 1, 3, 6 y 12 meses de seguimiento. antidepresivos de la terapia asistida con psilocibina.

						psicoterapia de apoyo.	
Aaronson S , van der Vaart A , Miller T, et al/JAMA Psychiatry / 2024.	107	Single-Dose Synthetic Psilocybin with Psychotherapy for Treatment-Resistant Bipolar Type II Major Depressive Episodes.	Ensayo abierto, no aleatorizado de 15 personas con depresión bipolar II	3	15	Realizar una medición principal de resultados fue el cambio en la Escala de Depresión de Montgomery-Åsberg (MADRS) a las 3 semanas del tratamiento.	La mayoría de los participantes cumplieron los criterios de remisión, 3 semanas después de una dosis única de 25 mg de psilocibina, y la mayoría permaneció en remisión 12 semanas después de la dosis

Stoliker et al/Bio Psychiatry/2024	108	Neural Mechanisms of Resting-State Networks and the Amygdala Underlying the Cognitive and Emotional Effects of Psilocybin	Estudio cruzado, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo.	1	24	A los participantes se les administró por vía oral psilocibina (0,2 mg/kg por vía oral) o placebo. Se analizaron imágenes de resonancia magnética funcional (IRMf)	Los hallazgos resultan prometedores para futuros estudios de imagenología psicodélica, sugiriendo vías corticales-amígdala para análisis en paradigmas pasados en tareas de adultos sanos e imagenología aguda de poblaciones clínicas.
Swanson L, Jungers S, Varghese R, Cullen K, Evans M, Nielson J, Schallmo M/ J Vis. 2024	109	Enhanced visual contrast suppression during peak psilocybin effects: Psychophysical results from a pilot randomized controlled trial	Ensayo clínico triple ciego, aleatorizado y controlado con placebo	1	6	Los participantes completaron dos sesiones de dosificación de fármacos: un día con el fármaco activo (25 mg), con dos semanas de diferencia para lograr	Los resultados sugieren que la psilocibina mejoró la supresión visual del entorno en una tarea psicofísica de comparación de contrastes.

						el lavado del fármaco.	
Raison C , Sanacora G, Woolley J, et al/ JAMA/2023	110	Single-dose psilocybin treatment for major depressive disorder: a randomized clinical trial	Ensayo aleatorizado fase II, controlado con placebo	2	104	Evaluar la eficacia de la psilocibina frente a la niacina (placebo activo) administrada con apoyo psicológico en pacientes con TDM.	Se asoció con una reducción estadística y clínicamente significativa de los síntomas depresivos en comparación con un placebo de niacina, evaluada como el cambio en la puntuación total de la MADRS y las tasas de respuesta sostenida.
Goodwin G, Aaronson S, Alvarez O et al/ The New England Journal of Medicine /2022	111	Single dose of psilocybin for an episode of treatment-resistant major depression	Ensayo clínico doble ciego de fase 2	2	233	A los participantes con DRT se les asignó de forma aleatoria una dosis de 25 mg, 10 mg o 1 mg (control), junto con apoyo psicológico. El	La psilocibina en una dosis única de 25 mg, pero no de 10 mg, redujo las puntuaciones de depresión significativamente más que una dosis de 1 mg durante un período de 3 semanas, pero se asoció con efectos adversos.

						<p>criterio de valoración principal fue el cambio desde el inicio hasta la semana 3 en la puntuación total de la Escala de MADRS.</p>
<p>Back A, Freeman-Young T, Morgan L, et al./ JAMA Netw Open/2024</p>	<p>112</p>	<p>Psilocybin Therapy for Clinicians with Symptoms of Depression from Frontline Care During the COVID-19 Pandemic: A Randomized Clinical Trial</p>	<p>Ensayo clínico aleatorizado</p>	<p>3</p>	<p>30</p>	<p>Investigar si la terapia con psilocibina podría mejorar los síntomas de depresión, agotamiento y TEPT en clínicos estadounidenses</p> <p>El estudio demostró que la terapia con psilocibina produjo una reducción significativa y sostenida de los síntomas de depresión</p>

Ross Psychopharmacol/2016	S/J	113	Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with life-threatening cancer: a randomized controlled trial	Ensayo cruzado, doble ciego y controlado con placebo,	1	29	Administración de tratamiento con una dosis única de psilocibina (0,3 mg/kg) o niacina, ambos en combinación con psicoterapia a pacientes con ansiedad y depresión.	La psicoterapia, la psilocibina en dosis única moderada produjo efectos ansiolíticos y antidepresivos rápidos, robustos y duraderos en pacientes con cáncer.
------------------------------	-----	-----	---	---	---	----	---	--

### DIETILAMIDA DEL ÁCIDO LISÉRGICO (LSD)

Carhart-Harris R, Kaelen M, Bolstridge M, Williams, et al/ Psychological Medicine/ 2016.		114	The paradoxical psychological effects of lysergic acid diethylamide (LSD)	Estudio cruzado, intrasujetos y controlado con placebo, con un diseño	3	20	Los participantes recibieron LSD (75 µg , vía intravenosa) en una ocasión y placebo (solución salina, vía intravenosa) en otra,	El LSD produce efectos psicológicos significativos, incluyendo un estado de ánimo más elevado, pero también puntuaciones altas en el PSI, un índice de síntomas similares a la psicosis.
--	--	-----	---	---	---	----	---	--

			de orden equilibrado.			en un orden equilibrado, con al menos dos semanas de separación entre las sesiones.	
Holze F, Gasser P, Müller F et al/ Biol Psychiatry/ 2023	115	Lysergic Acid Diethylamide-Assisted Therapy in Patients with Anxiety and Without a Life-Threatening Illness: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase II Study.	Ensayo clínico bicéntrico, con un diseño doble ciego, controlado con placebo, de dos periodos aleatorio y cruzado	2	42	Estudio de orden aleatorio, con dos sesiones de LSD oral (200 µg) o placebo. El criterio de valoración principal fueron los síntomas de ansiedad 16 semanas después de la última sesión, evaluados mediante la puntuación global del Inventario de	El tratamiento con LSD resultó en reducciones significativas de las puntuaciones globales del Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo hasta 16 semanas después del tratamiento. Los efectos subjetivos agudos positivos de la droga y las experiencias de tipo místico se correlacionaron con las reducciones a largo plazo en los síntomas de ansiedad.

						Ansiedad Estado- Rasgo de Spielberger	
Murphy R, Sumner R, Evans W et al/ Biol Psychiatry/ 2023	116	Acute Mood-Elevating Properties of Microdosed Lysergic Acid Diethylamide in Healthy Volunteers: A Home-Administered Randomized Controlled Trial.	Ensayo clínico aleatorizado doble ciego	2	80	Voluntarios sanos asignados aleatoriamente a grupos de LSD y placebo. Recibieron 14 dosis de 10 µg de base de LSD (en agua para inyección) o placebo inactivo	Se encontró evidencia de efectos agudos positivos en el estado de ánimo. No se encontró evidencia suficiente de cambios longitudinales en los rasgos, el estado de ánimo o la cognición.

						mediante una jeringa oral de 1 ml para administración sublingual cada 3 días durante 6 semanas.	
Hutten N, Mason N, Dolder P et al/ Europ Neuropsychopharmacol 2020	117	Mood and cognition after administration of low LSD doses in healthy volunteers: A placebo- controlled dose- effect finding study	Estudio doble ciego, controlado con placebo e intrasujeto	1	24	Evaluar los efectos agudos de tres dosis de LSD (5, 10 y 20 mcg) en las medidas de cognición, estado de ánimo y experiencia subjetiva, hasta 6 h después de la administración	El estudio mostró una variación individual en los efectos de las diferentes dosis de LSD sobre el estado de ánimo. El LSD aumentó el estado de ánimo positivo (20 mcg), pero también indujo efectos no deseados como aumento de la ansiedad (5 y 20 mcg) o confusión (10 mcg) en la mayoría de los casos

Schmid Psychopharmacology 2018	Y, 118	Long-lasting subjective effects of LSD in normal subjects.	Estudio aleatorizado, doble ciego y cruzado con dos sesiones de prueba experimental es en orden balanceado.	2	16	Investigación de los efectos a largo plazo de una dosis única de LSD (200 µg) administrada en un entorno de laboratorio a 16 participantes sanos.	El comportamiento y el bienestar/satisfacción vital aumentaron significativamente a los 1 y 12 meses.
Liechti Psychopharmacology (Berl)/2017	M/ 119	Alterations of consciousness and mystical-type experiences after acute LSD in humans. Psychopharmacology	Dos estudios cruzados, doble ciego y controlados con placebo	1	40	Medición de los efectos de alteraciones de tipo místico tras la administración vía oral 100 y 200 µg de LSD	El LSD indujo experiencias místicas comparables a las de pacientes sometidos a psicoterapia asistida con LSD, pero menos intensas que las reportadas con psilocibina en sujetos sanos o pacientes.

**DIMETILTRIPTAMINA (DMT) /AYAHUASCA**

Reckweg J, van Leeuwen C, Henquet et al/ Front Psychiatry/2023	120	A phase 1/2 trial to assess safety and efficacy of a vaporized 5-methoxy-N, N-dimethyltryptamine formulation (GH001) in patients with treatment-resistant depression.	Estudio de fase 1 estuvo compuesto de dos partes de un solo brazo	3	16	Se investigó la seguridad y los posibles efectos antidepresivos del psicofármaco serotoninérgico 5-MeO-DMT en una formulación vaporizada (GH001) en pacientes adultos con DRT.	La administración de GH001 a una cohorte de 16 pacientes con DRT fue bien tolerada y proporcionó efectos antidepresivos potentes y ultrarrápidos.
Rucker J/ Psychopharmacol/224	J 121	Phase 1, placebo-controlled, single ascending dose trial to evaluate the safety, pharmacokinetics and effect on altered states of	Estudio doble ciego, controlado con placebo y de dosis única ascendente (1-12 mg de BPL-003)	1	44	Determinación de las concentraciones de 5-MeO-DMT y su metabolito farmacológicamente activo, la bufotenina, en plasma y orina.	El 5-MeO-DMT se absorbió y eliminó rápidamente; el tiempo medio para alcanzar la concentración plasmática máxima.

		consciousness of intranasal BPL-003 (5-methoxy-N, N-dimethyltryptamine benzoate) in healthy participants					
Meling D/Journal of Psychopharmacology/ 2024	122	Meditating on psychedelics. A randomized placebo-controlled study of DMT and harmine in a mindfulness retreat	Un estudio aleatorizado controlado con placebo sobre DMT y harmina	3	40	Investigar el impacto de la DMT-harmina en meditadores en un retiro grupal de meditación de 3 días, recibiendo placebo o DMT-harmina.	En comparación con la meditación con placebo, los meditadores que recibieron DMT y harmina reportaron mayores niveles de experiencias de tipo místico

<p>Palhano-Fontes et al/ Psychological Medicine/ 2019</p>	<p>123</p>	<p>Rapid antidepressant effects of the psychedelic ayahuasca in treatment-resistant depression: a randomized placebo-controlled trial</p>	<p>Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, a de grupos paralelos, en pacientes con depresión resistente al tratamiento</p>	<p>1</p>	<p>29</p>	<p>Los pacientes recibieron una dosis única de ayahuasca o placebo. Se evaluaron los cambios en la gravedad de la depresión mediante la Escala de Depresión de Montgomery-Åsberg y la Escala de Depresión de Hamilton al inicio del estudio y 1 (D1), 2 (D2) y 7 (D7) días después de la administración.</p>	<p>Se observó efectos antidepresivos significativos de la ayahuasca en comparación con placebo en todos los puntos temporales.</p>
---	------------	---	---	----------	-----------	--	--

Muller M/Neuropsychopharmacol/ 2024	124	Pharmacokinetics and pharmacodynamics of an innovative psychedelic N, N-dimethyltryptamine/harmine formulation in healthy participants: a randomized	Ensayo doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo	1	31	Se evaluó la farmacocinética-farmacodinámica (PK-PD) mediante el seguimiento de las concentraciones plasmáticas del fármaco y sus metabolitos.	Se presentó perfiles farmacocinéticos consistentes con valores de Cmax de 22,1 ng/mL y efectos agudos similares a los efectos psicológicos de la ayahuasca, con una duración de 2 a 3 horas.
Uthaug M/Psychopharmacology 2021	125	A placebo-controlled study of the effects of ayahuasca, set and setting on mental health of participants in ayahuasca group retreats	Estudio controlado con placebo	3	30	Conocer los efectos de la ayahuasca y el entorno mental en participantes de retiros grupales de ayahuasca.	Los hallazgos actuales sugieren que las mejoras en la salud mental de los participantes en ceremonias de ayahuasca pueden deberse a factores no farmacológicos, como el efecto placebo.

**KETAMINA**

<p>Dakwar E, Nunes E, Hart C et al Neuropharmacology/2018</p>	<p>126</p>	<p>A sub-set of psychoactive effects may be critical to the behavioral impact of ketamine on cocaine use disorder: Results from a randomized, controlled laboratory study.</p>	<p>Ensayo cruzado</p>	<p>3</p>	<p>18</p>	<p>Se dispuso de datos completos sobre los efectos psicoactivos y la respuesta acumulativa de 18 participantes, quienes presentaron un consumo basal medio elevado.</p>	<p>El estudio demuestra que los fenómenos de tipo místico provocados por la medicación, considerados desde hace tiempo con potencial terapéutico.</p>
<p>Wajs E, Aluisio L, Holder R et al / The Journal of Clinical Psychiatry /2020</p>	<p>127</p>	<p>Esketamine Nasal Spray Plus Oral Antidepressant in Patients with Treatment-Resistant Depression: Assessment of Long-Term Safety</p>	<p>Estudio de fase 3, abierto, multicéntrico y a largo plazo (hasta 1 año)</p>	<p>3</p>	<p>802</p>	<p>Se administró esketamina en aerosol nasal (28 mg, 56 mg u 84 mg) más un nuevo antidepresivo oral para evaluar la seguridad y eficacia a</p>	<p>El aerosol nasal de esketamina a largo plazo más la nueva terapia con antidepresivo oral tuvo un perfil de seguridad manejable y las mejoras en la depresión parecieron mantenerse en pacientes con Depresión Resistente al Tratamiento.</p>

		in a Phase 3, Open-Label Study (SUSTAIN-2)				largo plazo en pacientes con depresión resistente al tratamiento (DRT).	
Fedgchin M, Trivedi M, Daly E et al/ International Journal of Neuropsychopharmacology/ 2019	128	Efficacy and safety of fixed-dose esketamine nasal spray combined with a novel oral antidepressant in treatment-resistant depression: results from a randomized, double-blind, active-controlled study (TRANSFORM-1)	Estudio multicéntrico, doble ciego, de fase 3	1	346	Mediante la aleatorización (1:1:1) a un tratamiento con aerosol nasal dos veces por semana (esketamina [56 u 84 mg] o placebo) más un antidepresivo oral de nuevo inicio, abierto, administrado diariamente durante 4 semanas. Para valorar la eficacia como criterio principal.	No se alcanzó la significación estadística para el criterio de valoración principal; sin embargo, el efecto del tratamiento (Escala de Calificación de Depresión de Montgomery-Asberg) para ambos grupos de esketamina/antidepresivos superó lo que se ha considerado clínicamente significativo para los antidepresivos aprobados frente a placebo.

<p>Popova V, Daly E, Trivedi M et al/American Journal of Psychiatry/2019</p>	<p>129</p>	<p>Efficacy and Safety of Flexibly Dosed Esketamine Nasal Spray Combined with a Newly Initiated Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: A Randomized Double-Blind Active-Controlled Study</p>	<p>Estudio multicéntrico de fase 3, doble ciego, con control activo</p>	<p>1</p>	<p>197</p>	<p>A los pacientes les fue asignado aleatoriamente a tratamiento con esketamina en aerosol nasal (56 y 84 mg dos veces por semana) y un antidepresivo, o a un antidepresivo y placebo en aerosol nasal durante 28 días.</p>	<p>El cambio en la puntuación MADRS con esketamina más antidepresivo fue significativamente mayor que con antidepresivo más placebo en el día 28. El estudio respalda la eficacia y seguridad del aerosol de esketamina.</p>
--	------------	--	---	----------	------------	---	--

<p>Canuso C, Singh J, Fedgchin M et al/American Journal of Psychiatry/2018</p>	<p>130</p>	<p>Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine for the Rapid Reduction of Symptoms of Depression and Suicidality in Patients at Imminent Risk for Suicide: Results of a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study.</p>	<p>Estudio aleatorio multicéntrico, doble ciego y de prueba de concepto</p>	<p>1</p>	<p>68</p>	<p>A los participantes se les asignó aleatoriamente a recibir esketamina (84 mg) o placebo dos veces por semana durante 4 semanas, además de un tratamiento estándar integral. El criterio principal de valoración de eficacia fue la variación en la puntuación de la Escala de Depresión de Montgomery-Åsberg (MADRS) desde el inicio.</p>	<p>Se observó una mejoría significativamente mayor en la puntuación MADRS en el grupo de esketamina en comparación con el grupo placebo a las 4 horas.</p>
--	------------	--	---	----------	-----------	--	--

<p>Daly E, Trivedi M, Janik A, et al/ JAMA Psychiatry/2019</p>	<p>131</p>	<p>Efficacy of esketamine nasal spray plus oral antidepressant treatment for relapse prevention in patients with treatment-resistant depression: A randomized clinical trial. JAMA Psychiatry</p>	<p>Estudio multicéntrico, doble ciego y aleatorizado de fase 3 sobre la retirada</p>	<p>1</p>	<p>455</p>	<p>Los participantes recibieron tratamiento con esketamina en aerosol nasal (56 u 84 mg) más un antidepresivo oral.</p>	<p>El tratamiento con esketamina y antidepresivos redujo el riesgo de recaída en un 51% entre los pacientes que lograron una remisión estable y en un 70% entre los que lograron una respuesta estable, en comparación con el tratamiento con antidepresivos y placebo.</p>
--	------------	---	--	----------	------------	---	---

Dohs-Ross et al/American Journal of Geriatric Psychiatry/2020	132	Efficacy and Safety of Esketamine Nasal Spray Plus an Oral Antidepressant in Elderly Patients with Treatment-Resistant Depression-TRANSFORM-3. Am J Geriatr Psychiatry	Estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y de fase 3	1	302	Se asignó aleatoriamente a los pacientes con depresión resistente al tratamiento (DRT) ≥65 años (1:1) a un aerosol nasal de esketamina con dosis flexible y un nuevo antidepresivo oral (esketamina/antidepresivo) o a un nuevo antidepresivo oral y un aerosol nasal placebo (antidepresivo/placebo).	Los pacientes recibieron inicialmente 28 mg de esketamina o placebo en aerosol nasal. La combinación de esketamina y antidepresivos no alcanzó significación estadística para el criterio de valoración principal. Se observaron mayores diferencias entre los grupos de tratamiento en los pacientes más jóvenes (65-74 años).
---	-----	--	--	---	-----	--	---

MESCALINA

<p>Klaiber A/Transl Psychiatry/2024</p>	<p>133</p>	<p>Acute dose-dependent effects of mescaline in a double-blind placebo-controlled study in healthy subjects</p>	<p>El estudio empleó un diseño cruzado, doble ciego y controlado con placebo</p>	<p>1</p>	<p>16</p>	<p>Investigar las respuestas al placebo, y distintas dosis de mescalina y ketanserina</p>	<p>Se observó que la mescalina produjo respuestas subjetivas agudas dosis-dependientes</p>
<p>Le L, Holze F, Arikci D, et al Neuropsychopharmacol/ 2023</p>	<p>134</p>	<p>Comparative acute effects of mescaline, lysergic acid diethylamide, and psilocybin in a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover</p>	<p>Estudio de diseño cruzado, doble ciego y controlado con placebo</p>	<p>1</p>	<p>32</p>	<p>Investigar las respuestas a 1)300 mg o 500 mg de mescalina, 2) 100 µg de LSD, 3) 20 mg de psilocibina y placebo. El orden de administración fue</p>	<p>Las sustancias mostraron diferencias relevantes en la duración de su acción. Este estudio apoya la búsqueda de dosis para la investigación y la terapia asistida con psicodélicos</p>

	study in healthy participants.				aleatorio equilibrado.	y	
--	-----------------------------------	--	--	--	---------------------------	---	--