

Trabajo Fin de Grado

Psilocibina: revisión farmacológica y potencial
uso clínico

Psilocybin: pharmacological review and potential
clinical use

Trabajo de revisión e investigación bibliográfica

Autor/es

Carlos Estebas Armas

Director/es

Jorge Vicente Romero

Facultad de Medicina / Universidad de Zaragoza

2020

RESUMEN

Se ha revisado la literatura científica sobre la farmacología y los posibles usos clínicos de la psilocibina, un psicodélico típico con una amplia historia de consumo por parte de la humanidad y actualmente prohibido. Ha suscitado un gran interés en los últimos años al demostrar en varios ensayos clínicos aleatorizados doble ciego su eficacia como fármaco para tratar la depresión y la ansiedad relacionada con el cáncer, la depresión resistente al tratamiento y el abuso de sustancias con una o dos sesiones de una sola dosis. La psilocibina puede ser considerada como un profármaco, ya que tiene descritas múltiples variables farmacocinéticas y farmacodinámicas y su comportamiento es dosis-dependiente -aunque influido por variables no farmacológicas-. Sus efectos somáticos, perceptuales y psicológicos pueden ser muy intensos -desde un “mal viaje” hasta una experiencia mística- y radicalmente distintos al resto de psicofármacos, pudiendo producir cambios permanentes en la personalidad. Hasta la fecha no se ha descubierto la relación exacta entre el mecanismo de acción de la psilocibina (agonista sesgado del receptor heterodimérico 5-HT_{2A}/mGLU₂) y sus efectos fenoménicos, aunque se ha demostrado por diferentes métodos de neuroimagen y magnetoencefalografía que su consumo se correlaciona con un aumento de la entropía global cerebral y la conectividad entre diferentes redes neuronales, así como con una disgregación temporal de la conectividad dentro de la red neuronal por defecto (DMN), las eferencias amigdalares y el filtro talámico, que posteriormente pueden reconstituirse renovados. Tiene un perfil muy seguro en entornos controlados respetando el *set and setting* y con una intención clara, una preparación previa y una integración posterior. Su toxicidad somática es muy baja y no puede ser considerada una sustancia de abuso, aunque es necesaria más investigación para determinar su perfil de seguridad a medio-largo plazo y está contraindicada en pacientes con factores de riesgo psicóticos. Numerosos ensayos clínicos ya registrados intentarán replicar los resultados experimentales en el futuro, así como ampliarlos a otras patologías. Sin embargo, antes de que la psilocibina tenga la oportunidad de demostrar su efectividad en entornos clínicos reales, varios problemas metodológicos, conceptuales, de salud pública y éticos deben ser abordados.

ABSTRACT

The scientific literature on the pharmacology and possible clinical uses of psilocybin, a typical psychedelic with a long history of use by humans and currently banned, has been reviewed. It has aroused great interest in recent years as it has demonstrated in several double-blind randomized clinical trials its efficacy as a drug for treating depression and anxiety related to cancer, treatment-resistant depression and substance abuse with one or two single-dose sessions. Psilocybin can be considered as a prodrug, as it has multiple pharmacokinetic and pharmacodynamic variables described and its behaviour is dose-dependent - although influenced by non-pharmacological variables-. Its somatic, perceptual and psychological effects can be very intense -from a "bad trip" to a mystical

experience- and radically different from the rest of psychopharmaceuticals, being able to produce permanent changes in personality. To date, the exact relationship between the mechanism of action of psilocybin (it is a 5-HT_{2A}/mGLU2 heterodimeric receptor biased agonist) and its phenomenal effects has not been discovered, although it has been demonstrated by different methods of neuroimaging and magnetoencephalography that its use correlates with an increase in global brain entropy and connectivity between different neuronal networks, as well as with a temporary breakdown of connectivity within the default neural network (DMN), the amigdala efferences and the thalamic filter -which can subsequently be reconstituted renewed-. It has a very secure profile in controlled environments while observing the set and setting and with a clear intention, previous preparation and later integration. Its somatic toxicity is very low and it cannot be considered a substance of abuse, although further research is required to determine its safety profile in the medium to long term, being contraindicated in patients with psychotic risk factors. Numerous clinical trials already registered will try to replicate this experimental results in the future, as well as to extend them to other pathologies. However, before psilocybin is given the chance to demonstrate its effectiveness in real clinical settings, several methodological, conceptual, public health and ethical issues need to be addressed.

Palabras clave: *psilocybin, psychedelics, psilocin, 5-HT_{2A} receptor, default mode network, entropic brain hypothesis, REBUS hypothesis, antidepressants, cancer-related depression, cancer-related anxiety, treatment resistant depressive disorder, obsessive-compulsive disorder, cluster headaches, pain*

ÍNDICE

1. Introducción.....	5
2. Material y métodos.....	11
3. Resultados.....	12
3.1. Farmacocinética.....	12
3.2. Farmacodinámica y fenomenología.....	15
3.3. Hipótesis neurocientíficas.....	19
3.4. Toxicidad y efectos adversos.....	25
3.5. Aplicaciones clínicas.....	31
3.6. Futuro y nuevas perspectivas.....	37
4. Discusión.....	40
5. Conclusión.....	47
6. Bibliografía.....	48
7. Anexos.....	59

INTRODUCCIÓN

¿Puede la investigación científica farmacológica y clínica transformar una droga alucinógena peligrosa y prohibida en un prometedor fármaco? En el presente trabajo se pretende responder a esta pregunta a través de la revisión de la literatura científica sobre la farmacología y los posibles usos clínicos de la **psilocibina o 4-PO-DMT**.

En primer lugar, se quisiera aclarar el porqué de la terminología que se va a utilizar. En el lenguaje coloquial, y muchas veces entre los profesionales, se habla indistintamente de drogas “alucinógenas”, “psicoactivas” y “psicodélicas”. Sin embargo, cada expresión encierra un significado completamente diferente. La palabra “**droga**” se suele utilizar como sinónimo de sustancia de abuso, debiendo tener las siguientes **8 características** para ser enlistada en la *Controlled Substances Act* de EEUU (o la lista equivalente de cada país de sustancias prohibidas): (1) potencial de abuso, tolerancia; (2) evidencia de su efecto farmacológico, toxicidad; (3) conocimiento científico sobre la droga; (4) patrón de abuso actual e histórico y (5) el alcance, duración e importancia del abuso; (6) riesgo para la salud pública; (7) dependencia, síndrome de abstinencia; y/o (8) ser un precursor de una sustancia controlada. La psilocibina, como se argumentará en este trabajo, no puede ser considerada una sustancia de abuso, ya que los cumple de la siguiente manera: tiene tolerancia pero con un potencial de abuso muy bajo o nulo -(1), (4) y (5)-, se conoce su efecto farmacológico, pero su toxicidad es baja -(2) y (3)-, posee más potenciales beneficios que riesgos demostrados-(6)- y no tiene síndrome de abstinencia -(7)-. Sí que cumple el punto (8), ya que la psilocibina es un profármaco de la psilocina.¹

También existen diferencias en los adjetivos propuestos. La **alucinación** es una percepción tomada como real de un objeto que no existe en el mundo, como por ejemplo ocurre en la fase alucinatoria del *delirium tremens*. En la literatura científica se suele utilizar el término “alucinógeno” para sustancias como la psilocibina y el LSD. Sin embargo, este término no caracteriza de forma total ni precisa la experiencia psicodélica, ya que la distorsión de la percepción que producen estas sustancias no se concibe como real en términos generales. Además, los efectos principales y distintivos ocurren en las facultades cognitivas, emocionales y físicas. Como se verá, y aunque a altas dosis sí que se puedan producir verdaderas alucinaciones, se trata de un término que no es útil ni descriptivo.²

La diferencia entre “psicoactivo” y “psicodélico” reside en que el primer término engloba al segundo. Las **sustancias psicoactivas** son aquellas que tienen efectos psicofarmacológicos (es decir, con mecanismo de acción en el sistema nervioso central) en la percepción, conciencia, memoria, estado de ánimo y comportamiento. Las **sustancias psicodélicas** (adaptación del inglés “psychedelic”, neologismo formado por las palabras griegas ψυχή, “alma”, y δῆλομαι, “manifestar”) son un tipo especial de sustancias psicoactivas que inducen **cambios cualitativos** en estas esferas. No solo se limitan a potenciar o inhibir las funciones mentales, sino que crean una forma de percepción y conciencia diferente. Un **cambio cuantitativo** se traduciría en un cambio

de intensidad o grado en una función mental común. Por ejemplo, una alerta aumentada ante un antagonismo de receptores de adenosina al tomar café, una disminución de la ansiedad por activación de los receptores GABA al consumir una benzodiazepina o una motivación extrema por efectos dopaminérgicos al consumir cocaína. Por el contrario, un **cambio cualitativo** produce un **estado alterado de conciencia**, como ocurre por ejemplo durante el sueño REM. Otros términos que se utilizan son el peyorativo **sustancias psicomiméticas** (“que imitan la psicosis”) y el de **enteógenos** (del griego éntheos (ἔνθεος), "que tiene a un dios dentro", "inspirado por los dioses" y génos (γένος), "origen", “engendrar”). El primer término no es muy descriptivo, útil ni discriminativo, ya que estas sustancias no provocan un efecto que pueda servir -como se argumentará- como modelo realista de la psicosis a largo plazo. El último término es utilizado fuera de los círculos científicos, principalmente en la contracultura de Internet y el movimiento New Age. En el presente trabajo se utilizará el término **sustancia psicodélica** por ser considerado el más correcto según la revisión realizada.

Entre las **sustancias psicoactivas** se encuentran fármacos como los antidepresivos, los barbitúricos, los antipsicóticos, las benzodiazepinas y los estimulantes y depresores del sistema nervioso central. Las sustancias psicodélicas engloban a su vez dos tipos: los **psicodélicos clásicos** (LSD, mescalina, 5-MeO-DMT, psilocibina...) y los **atípicos** (disociativos como la ketamina, agonistas cannabinoides como el THC, antagonistas muscarínicos como la escopolamina y entactógenos como el “éxtasis”-MDMA-).³

Entre todas estas sustancias se encuentra una que en los últimos años ha suscitado el interés de un número creciente de investigadores y medios de comunicación: la psilocibina. En 2010, la palabra clave “*psilocybin*” arrojaba 11 resultados de búsqueda en PubMed. En **2018 habían ascendido a 75 (figura 1)**. Este aumento de interés se debe principalmente a la publicación en 2011 del primer ensayo clínico aleatorizado doble ciego de la psilocibina comparada con placebo para el tratamiento de la ansiedad y depresión graves relacionadas con el cáncer terminal.⁴



FIG.1 Resultados por año de la búsqueda “psilocybin” en la base de datos PubMed (1974-2020)



FIG.2 Resultados por año de la búsqueda “psilocybin” en la base de datos PubMed (1958-2004)

Sin embargo, esta no se trata de una sustancia nueva sintetizada en un laboratorio. De hecho, ya había tenido el foco de la atención investigadora anteriormente. Concretamente, en los **años 60'** se realizaron un gran número de trabajos que estudiaron su potencial uso en la psicología clínica (**figura 2**). No obstante, muy pocos estudios se publicaron entre los años 1970 y 2010. ¿Cómo es posible que se perdiera repentinamente el interés en una

sustancia con **potencial de investigación**, de la que **no conocemos completamente su mecanismo de acción** y que provoca **efectos psicológicos radicalmente distintos** a los de cualquier otra sustancia?

La historia de las sustancias psicoactivas y su peculiar empleo por el ser humano pueden arrojar algo de luz sobre el porqué de estos ciclos investigadores. La **psilocibina** está presente en cientos de especies de **hongos** comestibles distribuidos por zonas tropicales y subtropicales de todo el mundo (aunque principalmente en el continente americano), lo que demuestra una evolución convergente que parece indicar que la producción de estas sustancias tiene una función adaptativa. En el caso de la psilocibina destacan las propiedades insecticidas de su grupo químico, las **triptaminas**, lo que sugiere una función defensiva compartida con otras plantas psicoactivas como la planta de coca.⁵ Este efecto psicodélico no sería mortal para los primates, sino disuasorio. Se cree, sin embargo, que en épocas de escasez los humanos los comerían a pesar de los efectos psicoactivos por el alto valor nutricional -**el triptófano es un aminoácido esencial**- y la ubicuidad de la gran mayoría de estos hongos, lo que llevaría a una competición interespecie por alcanzar la mayor concentración posible de alcaloide que evitara su consumo. El efecto de la psilocibina en animales se ha investigado, por ejemplo, en el cambio de patrones de construcción de las redes de araña tras su consumo.⁶ Cómo llegó el ser humano a reincidir en su consumo e incluso a disfrutarlo sigue siendo motivo de controversia, aunque se podría investigar si la élite chamánica los cultivó y realizó una selección artificial de aquellos con las propiedades más “visionarias” o que les permitieran cohesionar mejor los grupos y mantenerse en el poder. En China ya se cultivaban hongos *Auricularia aurícula* en el 600 a.C.⁷

De hecho, los registros antropológicos nos ofrecen pruebas del **consumo de sustancias psicodélicas desde la prehistoria** y su relación con la **experiencia religiosa**.⁸ La experiencia mística y la psicodélica son objetivamente indistinguibles² y llevan a cambios cognitivos y conductuales similares.⁹ Así, el consumo grupal aumentaría la **cohesión social** a través de rituales mediados por la música y estas sustancias, lo que llevaría al mantenimiento de ritos religiosos que favorecerían la creación de grupos humanos más grandes que la familia. Teniendo en cuenta que el comportamiento prosocial explica en gran medida el éxito de nuestra especie, supone una gran ventaja competitiva cualquier herramienta que proporcione un grupo unido. Esto explica que encontremos este tipo de rituales en **sociedades tan lejanas y diferentes** como la griega (rituales de Eleusis donde probablemente se quemaba el cornezuelo del centeno), la azteca (el “teonanácatl”, la *Psilocybe mexicana*, era la “carne de dios”), las tribus amazónicas (con el uso de la ayahuasca), la India antigua (el “soma” de los himnos Védicos era probablemente *Amanita muscaria*), Egipto (DMT presente en el loto azul, el “árbol de la vida”) o las tribus bálticas. Existe evidencia de representaciones muy similares de figuras con “cabeza de hongo” pintadas tras el consumo de psilocibina en culturas tan lejanas entre sí como la Sandawe de la región Kolo, en el este de Tanzania, y la Bradshaw de la región Kimberly, en Australia (**figura 3**).¹⁰ En España encontramos el mural de Selva Pascuala, en Cuenca, que probablemente representa psilocibes de la zona (**figura 3**).¹¹

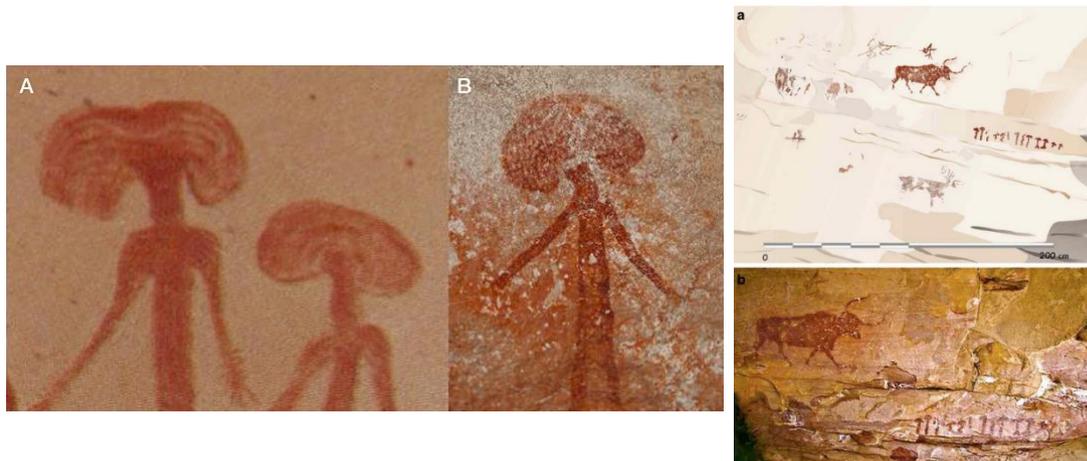


FIG. 3 La imagen A corresponde a la cultura Sandawe y la B a la cultura Bradshaw. A la derecha, el mural de Selva Pascuala, Cuenca.

Aunque las sustancias psicodélicas, y más concretamente la psilocibina, tienen un largo historial de uso por parte de muy diversas sociedades, la medicina occidental no se interesó por ellas como fármacos hasta los **años 50'**. Albert Hofmann descubrió por accidente la forma de sintetizar dietilamida de ácido lisérgico (LSD) en 1943 y ya conscientemente la psilocibina a partir de la *Psilocybe mexicana* en 1958. Fue a partir de los **años 60'** cuando se comenzaron a realizar varios estudios en la Universidad de Harvard, dirigidos por **Timothy Leary y Richard Alper**, con unos pocos pacientes psiquiátricos con psilocibina comercializada por la compañía farmacéutica suiza Sandoz como Indocybin®.¹ Los resultados fueron prometedores en el tratamiento de la adicción y el sufrimiento psicológico relacionado con el final de la vida. Un metaanálisis realizado en 2012, principalmente de artículos de estos años, con un total de 536 participantes, concluyó que del uso de una sola dosis de LSD para el tratamiento del alcoholismo era eficaz (OR, 1.96; 95% CI, 1.36-2.84; $p = 0.0003$), aunque con advertencias de los autores de la posibilidad de no poder extrapolar los resultados a la población actual.¹² Se calcula que entre 1950 y mitad de los años 60' se publicaron unos **1000 artículos sobre 40000 pacientes**, se publicaron docenas de libros y se realizaron 6 conferencias internacionales sobre terapias con sustancias psicodélicas. Probablemente, el descubrimiento de la propia molécula de serotonina en 1953 tuvo mucho que ver con el descubrimiento del LSD.¹³ Mientras tanto, la CIA tenía proyectos abiertos de investigación (MK Ultra) para uso militar del LSD, realizando experimentos secretos que fueron revelados parcialmente a finales del siglo XX. Se usó en 80 instituciones de EEUU como método de interrogatorio y tortura, llegando a producir muertes como la de Frank Olson y Harold Blauer. Otros proyectos que no se llegaron a realizar incluían intoxicar las aguas de ciudades enteras y utilizar LSD contra líderes políticos de países comunistas.¹⁴

Sin embargo, en EEUU, a **principios del siglo XX**, ya habían comenzado a prohibirse sustancias que, hasta hace pocos años, podían comprarse en las farmacias -como la cocaína, el opio o las anfetaminas-. En **1961** se firmó en Nueva York la **Convención Única de Estupefacientes**, un tratado internacional que solo prohibía sustancias parecidas al cannabis, la coca y el opio. Pero el gobierno estadounidense, quien veía con preocupación la contracultura *hippie*, opuesta a la guerra de Vietnam y al presidente

Nixon, presionó para que en **1971** casi todos los países del mundo firmaran el **Convenio sobre Sustancias Psicotrópicas**. Mientras tanto, el propio Timothy Leary instaba a los jóvenes a tomar LSD y luchar contra el sistema bajo el lema *turn on, tune in, drop out*. Para el gobierno estadounidense esto supuso una oportunidad perfecta para criminalizar fácilmente a un enemigo interno. Tenían las pruebas que relacionaban el consumo de sustancias alucinógenas con el comportamiento antiamericano de los estudiantes. Solo necesitaban la justificación para incluir a la psilocibina y al LSD en esta lista. Así, se aseguró que provocaban **peligros inespecíficos** -no demostrados ni demostrables- como el suicidio por psicosis, el daño cerebral crónico y el daño cromosómico, junto a otros graves como cáncer o deformaciones fetales -demostrados falsos en todos los estudios de seguimiento a largo plazo-.¹⁵ Se elaboraron varias listas según el peligro estimado de cada sustancia. La psilocibina y el LSD se incluyeron en **la lista I**, quedando prohibidas su manufactura, importación, posesión y distribución para cualquier uso (incluido el médico) por considerar que tenían las siguientes características: un gran potencial de abuso, ningún uso médico aceptado y falta de seguridad en su uso bajo supervisión médica.¹⁶ Como argumentará este trabajo, para la psilocibina el primer criterio es altamente cuestionable, el tercero probablemente falso y el segundo se está tambaleando.¹

Estas leyes respondieron principalmente a motivos electorales -grupos de presión fundamentalistas cristianos- y sociales, en gran parte xenófobos (la marihuana se asociaba a los mexicanos, la cocaína a los afroamericanos y el opio a los chinos), pero poco a motivos químicos, médicos o farmacológicos.¹⁷ Esto explica que encontremos sustancias con una **toxicidad extrema** (anfetaminas y análogos como la efedrina o la catinona) junto a otras cuyo **potencial terapéutico está en investigación**, sin toxicidad grave aguda, pero con considerables efectos secundarios a medio-largo plazo (THC-tetrahidrocannabinol-) y otras sin toxicidad aguda conocida, con potenciales terapéuticos aún por investigar y con pocos efectos adversos a medio y largo plazo (como el LSD o la psilocibina).¹⁸ A pesar de todas estas medidas, se calcula que unas 30 millones de personas han consumido alguna vez LSD, psilocibina o mescalina a lo largo de sus vidas.¹³ Actualmente, en España, las “setas mágicas” -cuyo componente activo es la psilocibina-, también son consideradas como una droga prohibida, por lo que su posesión o consumo en lugares públicos puede conllevar una multa de 601 a 10.400 euros y su tráfico una multa aún mayor con penas de cárcel de entre 3 y 6 años.¹⁹

Por todas estas razones, su uso con fines investigadores se vio muy limitado entre los años 70' y 2011. Sin embargo, cada vez más países comienzan a **despenalizar** sustancias como el cannabis y se comienzan a investigar potenciales usos terapéuticos de sustancias que, legalmente, hasta ahora, no debían siquiera existir. Recientemente, la FDA ha comenzado a otorgar un mayor número de autorizaciones para realizar ensayos clínicos fase II, lo que ha venido en parte motivado por la selección de la psilocibina para estos estudios en lugar del LSD. Este trabajo ha seguido los mismos argumentos que los investigadores para seleccionar la psilocibina entre todas las sustancias psicodélicas: un efecto más breve que el LSD (4-6 horas de la psilocibina frente a 5-12 en el LSD) pero más largo que el DMT (minutos) ², mucha menor potencia relativa que el LSD (este es

activo a dosis de microgramos, lo que lo hace difícil de dosificar), biodisponibilidad oral (al contrario que el DMT)¹³, otorgar una experiencia más introspectiva según sus usuarios, una menor incidencia de efectos adversos²⁰, un consumo extendido entre diversas poblaciones indígenas y, sobre todo, una menor carga histórica que el LSD, lo que ha ayudado a que los estudios fueran más fácilmente aprobados por la FDA.

El propósito principal de este trabajo es responder a la pregunta que encabeza esta sección. Para lograrlo, se han establecido una serie de **objetivos** que son:

1. **Revisar** la farmacocinética, farmacodinámica, toxicidad y efectos adversos de la psilocibina, considerándola como un fármaco más.
2. **Relacionar** la experiencia fenoménica que surge al consumir la psilocibina con las diferentes hipótesis neurocientíficas que intentan explicar sus efectos.
3. **Analizar** el potencial efecto terapéutico de la psilocibina a través de la revisión de los diferentes ensayos clínicos realizados y las futuras perspectivas que se prevén para los próximos años.
4. **Comparar** la psilocibina con otras sustancias.
5. **Discutir** diferentes problemas metodológicos, conceptuales, de salud pública

MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado una revisión de artículos que aparezcan en bases de datos como PubMed, Cochrane o la Biblioteca Virtual de la Salud (BVS) sobre la psilocibina, su farmacología y sus posibles aplicaciones clínicas. Se han utilizado términos MeSH en la búsqueda como *psilocybin*, *hallucinogens*, *antidepressive agents*, *depression*... con diversos subtítulos como *pharmacology*, *adverse effects*, *toxicity*, *therapeutic use*... En la **tabla 1** se presentan el número de artículos encontrados en PubMed con algunos de los términos buscados.

AND	Psilocybin
Mechanism of action	594
Pharmacology	591
Effects	558
Tox [subset]	428
Treatment	349
Substance use disorder	171
Depression	160
Total (“psilocybin”)	996

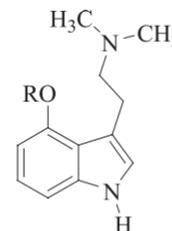
Tabla 1: Número de artículos encontrados en PubMed por término de búsqueda

El criterio de selección principal ha sido que sean artículos científicos publicados en revistas científicas con revisión por pares. Por otro lado, se han seleccionado revisiones sistemáticas y narrativas, apoyando el marco teórico con capítulos de libros. Por tratarse de una sustancia controvertida, se ha realizado una búsqueda especialmente exhaustiva sobre su posible toxicidad y efectos adversos, haciendo más laxos los criterios de inclusión y exclusión (se han reflejado casos encontrados en páginas webs o artículos no incluidos en las citadas bases de datos). En el caso de las aplicaciones clínicas los criterios de exclusión han sido más estrictos. En este apartado se ha evitado utilizar artículos publicados antes del año 2000 y se ha dado especial importancia a los ensayos clínicos doble ciego controlados con placebo. Fuera de estas bases de datos se han consultado páginas web, videos de conferencias internacionales, noticias y libros relacionados con el tema a tratar. Para la gestión bibliográfica se ha utilizado el programa Mendeley.

RESULTADOS

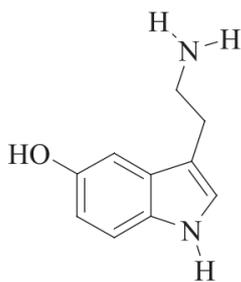
1. La molécula de la psilocibina y su farmacocinética

La **psilocibina** (**4-PO-DMT** o [3-(2-dimetilaminoetil)-1H-indol-4-il] dihidrógeno fosfato, **figura 4**) se trata de un alcaloide de la familia de las **triptaminas** que se encuentra en unas 200 especies de **hongos basidomicetos**, con una gran flexibilidad conformacional. Se trata de un derivado del triptófano del tipo indol (estructura bicíclica con un anillo de seis miembros -benceno- y otro de cinco -pirreno-), con una amina (etilamina) como radical sustituyente², siendo muy similar al neurotransmisor serotonina (**figura 5**), pero con un radical fosfato. Es soluble en agua, moderadamente soluble en etanol y metanol y es oxidada por la luz solar. Purificada, se trata de un polvo blanco, habiéndose descrito métodos para su fabricación a gran escala.²¹ Esta forma purificada es utilizada en el contexto de la investigación clínica, mientras que para su uso recreativo es



R = H; Psilocin
R = PO₃H; Psilocybin

Fig. 4 Molécula de psilocibina y su principio activo la psilocina.²



Serotonin; 5-HT

La **psilocibina** es más consumida en forma de *esclerotium* o “trufas mágicas” desecadas. Estas son una masa compacta del micelio, el conjunto de hifas subterráneas de determinadas especies de hongos *Psilocybe*. También se pueden consumir en forma de hongo fresco o seco (conocido entonces como “setas mágicas”), en forma de polvo o en té, siendo las más comunes la *Psilocybe Mexicana*, la *Psilocybe Atlantis* y la *Psilocybe semilanceata* (propia del hemisferio norte y conocida como “monguis”). Existen también cápsulas con microdosis menores a 0,5 g. Debido a su alto contenido en agua, tan solo el 1% del peso total de la *Psilocybe cubensis* corresponde a la psilocibina, más concentrada en el hongo que en el tallo y sin haberse encontrado en las esporas. En los hongos también se encuentran otros derivados triptamínicos en mucha menor concentración y de efectos similares como la beocistina (4-fosforiloxxi-N-metiltriptamina) y la norbeocistina (4- fosforiloxitriptamina), ambos di-N-dimetilados derivados de la psilocibina.

La vía de administración es **oral**, no siendo efectiva fumada. La psilocibina se trata de un **profármaco**, siendo necesaria su **desfosforilación** (cortar el éster O-fosforilo) para conseguir el compuesto activo: la **psilocina**. Esta ocurre de dos formas: a través del pH ácido del estómago y a través de fosfatasa alcalinas de yeyuno, colon, hígado, riñones y sangre. La inyección intravenosa de psilocibina es fosforilada también rápidamente. Sin el radical fosfato, que proporciona la hidrosolubilidad a la psilocibina, la psilocina se convierte en una molécula **liposoluble**. Esto explica su mayor biodisponibilidad y absorción intestinal, así como que pueda atravesar fácilmente la barrera hematoencefálica. 1,4 moles de psilocibina son equimolares a 1 mol de psilocina.²² No se ha

encontrado psilocibina en sangre u orina²³ y el bloqueo de la fosfatasa alcalina por inhibición competitiva con el sustrato β - glicerolfosfato previene los efectos, lo que demuestra que principalmente se absorbe y es activa la psilocina.²⁴ El 50% de la psilocina etiquetada con ¹⁴C es absorbida en ratas, distribuyéndose uniformemente por todo el cuerpo, incluido el cerebro.²⁵

Los efectos comienzan típicamente a los 20-40 minutos de la administración y **desaparecen entre 4 y 6 horas** después, pudiendo detectarse con las técnicas convencionales de análisis hasta las

24 horas (**figura 6**). Los efectos psicológicos mayores se suelen dar a los **80-100 minutos** y coinciden con el pico de concentración plasmática de la psilocina. En la **tabla 2** se muestran diferentes parámetros farmacocinéticos en dependencia de la dosis. La psilocibina sigue un **modelo linear dosis dependiente y bidireccional**²³, con un compartimento para el glucurónido de la psilocina -compuesto que describiremos posteriormente-.

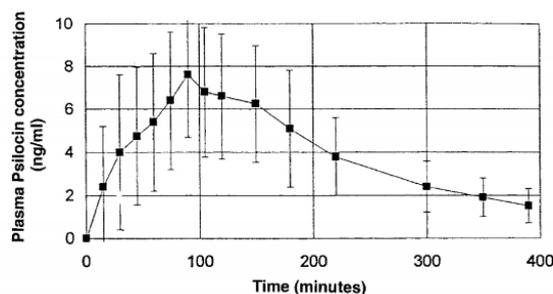


FIG 6 Curva dosis-tiempo psilocina (n=6).²⁶

Una concentración fija de 25 mg tendría una concentración máxima (C_{máx}) y un área bajo la curva de concentración-tiempo (AUC) similar a la de la dosis de 0,3 mg/kg que se utiliza normalmente en los ensayos clínicos²³. Esta dosis es la más utilizada en la mayoría de los estudios, por haber probado ser la que más efectos produce en las principales escalas a valorar (ver anexo 3) con el perfil de seguridad más aceptable. Sin embargo, dosis orales de 0,045-0,429 mg/kg e intravenosas de 1-2 mg ya suelen ser consideradas psicoactivas²⁷.

Dosis	0,3 mg/kg	0,6 mg/kg
Área bajo la curva (AUC)	140 μ g.h/L (102 -175)	267 μ g.h/L (201-175)
Tiempo para alcanzar la concentración máxima (T _{max})	2,03 h (1,15-2,07)	2,05 h (1,55-2,08)
Concentración máxima (C _{max})	16 μ g/L (14,5-17,2)	37,6 μ g/L (27,7-43,2)

Tabla 2 Parámetros farmacocinéticos según la dosis de psilocibina. Datos expresados en mediana y percentil 25 y 75.²³

La **vida media de eliminación en plasma (t_{1/2})** se describe en la **tabla 3**.²⁶ Un 4% de la psilocina se **metaboliza** por demetilación y deaminación del metabolito intermedio 4-hidroindol-3-acetaldehído (4-HIA), con una oxidación posterior por parte de la monoamina oxidasa (MAO) y la aldehído deshidrogenasa (ALDH) del hígado para formar ácido 4-hidroxi-indol-3-acético (4-HIAA) y 4-hidroindol-3-acetaldehído y 4-

hidroxitriptófano (4-HT). Esto explica que el consumo de psilocibina con inhibidores de la MAO o sustancias que disminuyan sus niveles -como el tabaco- hagan que se intensifiquen sus efectos²⁸. Se ha descrito una vía menor, catalizada por hidroxindol-oxidasas o, no enzimáticamente, por el Fe³⁺, donde se oxida la psilocina a un compuesto azul oscuro con estructura de o-quinona o imiquinona, lo que coincide con el color azul que presentan los hongos cuando se oxidan.

t_{1/2}, minutos Vía ORAL		t_{1/2}, minutos Vía IV	
<i>Psilocibina</i>	<i>Psilocina</i>	<i>Psilocibina</i>	<i>Psilocina</i>
163±64	50	Sin efecto	74,1±19,6
<i>Duración del efecto</i> (minutos)		<i>Duración del efecto</i> (minutos)	
4-6 horas comenzando a los 20-40 minutos		Sin efecto	15-30

Tabla 3 Vida de eliminación (t_{1/2}) en plasma por vía oral e intravenosa (IV) de la psilocibina y la psilocina, así como la duración del efecto según la vía.²⁶

Aproximadamente el 25% de la dosis inicial de psilocibina se **excreta** inalterada. El 67-80% de la psilocina absorbida en sangre se elimina en forma de psilocina-O-glucurónido. Este compuesto se forma al **glucuronizarse** el grupo por parte de la uridina difosfato-glucuroniltransferasa 1A9 (UGT1A9) y, en menor medida, por la UGT1A10 en el intestino delgado. No se ha observado N-glucuronidación. La psilocina-O-glucurónido se excreta principalmente por vía renal, pudiendo ser detectada en orina durante 24 horas (periodo que se puede extender incubando la muestra con β-glucuronidasa y teniendo la precaución de enfriarla, sin congelarla ni calentarla). Un 15-20% de la psilocina libre en sangre se excreta por heces a través de la bilis y un 10-20% se mantiene en el organismo hasta 7 días después del consumo. El **aclaramiento renal en forma de psilocina libre** supone menos de un 5% del aclaramiento total de psilocibina, no pudiendo ser predicho por el peso del paciente, lo que sugiere que no es necesaria la reducción de dosis para personas con insuficiencia renal moderada²⁵. El aporte relativo de cada vía de excreción se refleja en la **tabla 4**.

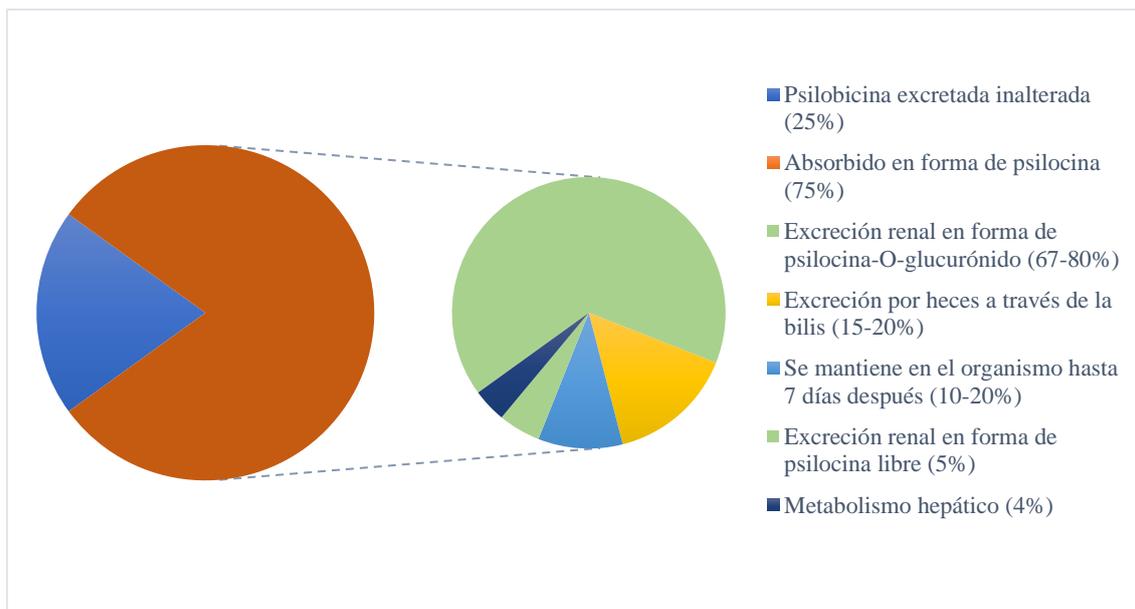


Tabla 4 Metabolismo y excreción de la psilocibina

A pesar de que la psilocibina tiene una farmacocinética lineal, existe una **gran variabilidad inter e intraindividual** (entre diferentes sesiones) en la concentración plasmática de psilocina en voluntarios sanos. Más investigación es necesaria para poder conocer los polimorfismos genéticos que influyen en su farmacocinética, ya que se ha descrito una fase de eliminación extendida en algunas personas, sugiriendo que puede existir hidrólisis de la psilocina-o-glucurónido. También es necesario investigar otros metabolitos que permitan analizar muestras de orina más allá de las 24 horas, así como las posibles interacciones farmacológicas con otros medicamentos. Se ha encontrado un mayor efecto de la psilocina en ratas macho.²⁹

2. Farmacodinámica y fenomenología

El **mecanismo de acción** de la psilocina se ejerce en el sistema nervioso central a través de la **activación de receptores de serotonina**, principalmente **5-HT_{2A}**, **5-HT_{2B}** y **5-HT_{1A}**. Se sabe que los receptores de serotonina engloban 14 subtipos, pero el efecto de la psilocina más allá del **5-HT_{2A}** ha sido poco estudiado. Ni siquiera sabemos si la psilocina se trata de un agonista total o parcial de estos receptores. A pesar de saber cómo ejerce su acción, estamos lejos de conocer cómo se traduce esta interacción bioquímica a la experiencia fenomenológica psicodélica. En este apartado se resumirán las principales teorías neurocientíficas que pretenden arrojar un poco de luz sobre esta cuestión.

Los **receptores 5-HT_{2A}** se encuentran repartidos por todo el sistema nervioso central, sobre todo en las células piramidales de la capa V en el neocórtex, pero también en el hipocampo, los núcleos talámicos, los cuerpos mamilares y el cuerpo estriado³⁰. La relación entre la psilocina y el receptor **5-HT_{2A}** es lineal, estando directamente relacionados la experiencia subjetiva, los niveles en sangre y la ocupación de los receptores -comprobada por tomografía por emisión de positrones (PET)-.³¹ Su activación

es necesaria para la experiencia psicodélica. Así, el uso de **ketanserina**, antagonista del receptor 5-HT_{2A}, y de risperidona, antipsicótico atípico antagonista de receptores 5-HT_{2A} y D2, evita la aparición de los efectos de psilocibina y psilocina de forma dosis dependiente. El haloperidol, sin embargo, aumenta los efectos visuales pero normaliza los síntomas eufóricos y de desrealización y despersonalización.³² Los ratones sin receptor 5-HT_{2A} no muestran sacudidas de cabeza (movimientos asociados con el equivalente de la experiencia psicodélica en ratas). La psilocina tiene mucha mayor afinidad por el receptor (constante de disociación K_d 107,2 nM) que la psilocibina (K_d es de >10000 nM), lo que apoya que sea esta la que ejerza principalmente el efecto psicodélico. Todavía queda por aclarar el papel del receptor **5-HT_{1A}**, aunque se sabe que su activación por psilocina en ratas inhibe la actividad del núcleo dorsal del rafe (al igual que ocurre durante el sueño REM) gracias a su papel de autoreceptor. Tampoco se conoce muy bien el papel que cumple el receptor **5-HT_{2C}** (aunque parece estar relacionado con la ansiedad y el pensamiento desorganizado)³³ ni la **dopamina**, la cual parece aumentar por liberación indirecta en la corteza estriada ventral²².

El receptor 5-HT_{2A} tiene acoplado un **sistema de transducción de señales de la proteína G-heterotrimérica**. Cuando se une la psilocibina, se disocian las subunidades β-γ y Gαq, siendo esta última la molécula capaz de estimular la actividad de la fosfolipasa C. Esta disocia el fosfoinositol 3 (PIP2) quinasa a diacilglicerol (DAF) e inositol trifosfato (IP3), lo que estimula la liberación de calcio a través de la proteinquinasa C (**PKC**). También se estimula la fosfolipasa A2 (**PLA2**), la cual hidroliza el ácido araquidónico activando una compleja señalización intracelular. La capacidad de la psilocina de activar la liberación de ácido araquidónico respecto al fosfoinositol es de 30 veces mayor¹³ (EC₅₀ en la liberación de PLA2-AA de 86 nM y EC₅₀ en la liberación de PLC-IP de 2300 nM)². Parece ser que la psilocibina se trata un “agonista sesgado” y que utiliza proteínas G y un **receptor heterodimérico 5-HT_{2A}/mGLU₂** específico

(**figura 7**), que debe estar acoplado, ya que ratas sin el gen para mGLU₂ no tienen sacudidas de cabeza. En ratas, se estimula la expresión temprana de **genes** (erg-1, erg-2, c-fos, jun-B, period-1, gpcr-26, fra-1, N-10, I-κBα) y se reduce la expresión de sty-quinasas. La expresión de c-fos parece propia de la actividad neuronal inespecífica, mientras que erg-1/erg-2 (relacionados con la reparación y plasticidad neuronal y la potenciación de la memoria a largo plazo³³) son específicos del efecto psicodélico²². Estas vías celulares específicas y su afinidad distinta por otros receptores explicarían el efecto diferente de los psicodélicos y otros agonistas del receptor 5-HT_{2A}. La **estimulación de**

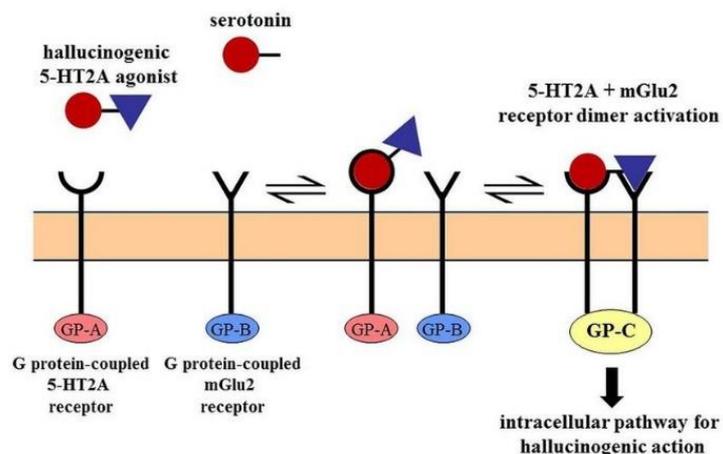


FIG. 7 Receptor heterodimérico 5-HT_{2A}/mGLU₂³⁴

los receptores produce una despolarización lenta y una inhibición posterior de la hiperpolarización activada por calcio en la capa V de las neuronas piramidales, aumentando su probabilidad de excitarse.³⁵ Esta estimulación puede ser tanto directa por parte de neuronas profundas corticales (5-HT_{2A}) como indirecta mediante la liberación de glutamato, que activa los receptores AMPA y NMDA (**figura 8**).³⁶ También reduce la inhibición lateral entre las mini columnas corticales.³³

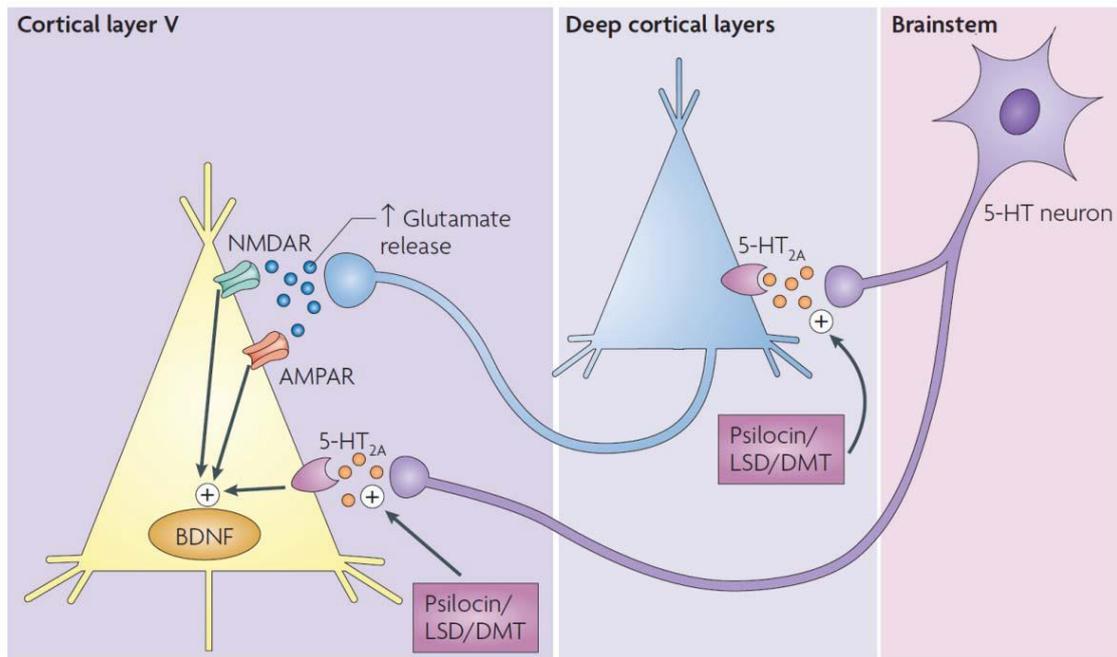


FIG. 8 Circuitos neuronales en los que se ve implicada la psilocibina³⁶

Normalmente, después de estudiar las relaciones moleculares de un fármaco, iríamos traduciendo estos mecanismos bioquímicos a procesos biológicos que, a través de una cadena de causa-efecto, nos llevaran a la respuesta en los tejidos y el organismo completo. Pero en este caso la naturaleza evasiva de la conciencia y el poco conocimiento que tenemos sobre cómo se produce la experiencia subjetiva hace difícil el poder traducir fielmente los cambios de los sustratos neuronales a los efectos psicológicos. Necesitaremos mucha investigación, en la que la psilocibina puede cumplir un rol preponderante, para lograr descifrar el misterio del problema difícil de la conciencia.³⁷ Por estas razones daré un salto y, en primer lugar, describiré los **efectos que produce la psilocibina en el ser humano**. Posteriormente expondré las diferentes teorías neurocientíficas que pretenden relacionar estos efectos con un **sustrato anatómico, funcional y bioquímico** -a través del receptor 5-HT_{2A}- del cerebro.

Debemos tener en cuenta que existe una **gran variabilidad inter e intraindividual en la fenomenología de la experiencia**, determinada principalmente por dos variables no farmacológicas: el *set* -el estado mental previo al consumo- y el *setting* -el entorno físico y de apoyo psicológico-. Sin embargo, en general, podemos resumir los efectos en tres grandes grupos: somáticos, perceptuales y psíquicos. Los primeros **síntomas somáticos** pueden ser de sensación de calor, malestar físico, náuseas o vómitos, astenia y somnolencia, a los que les pueden seguir **efectos simpáticos** (congestión facial, midriasis,

mareo, temblores, parestesias, visión borrosa, taquicardia, sudoración, hipertensión arterial, hiperreflexia). En general, son síntomas leves. En ambientes clínicos el aumento de la frecuencia cardíaca fue de 10-20 latidos por minuto (máximos de 140 lpm) y la tensión aumentó en 10-30 mmHg, sin ser clínicamente relevantes y no persistiendo tras la sesión³⁸. Aparecen perturbaciones en la **coordinación y el equilibrio**, alternándose etapas de disminución de la actividad motriz y verbal con otras de locuacidad y agitación. No se modifica la glucosa, el colesterol, el balance iónico, la LDH, la ALT ni la fosfatasa alcalina, aunque se puede objetivar un pequeño aumento de la AST, la GGT, la prolactina y, en dosis altas, el cortisol y la corticotropina, volviendo a los valores normales en unas 5 horas.²²

En la **percepción** se pueden alterar las **formas** (ondulaciones rítmicas y objetos que pulsan, micropsias, macropsias, telopsias y pelopsias), distorsionarse los **rostros y el propio cuerpo**, incrementarse la intensidad de la saturación del color, de la **definición** de las texturas y contornos, de la luz, del sonido, de la variación del timbre; aparecer fenómenos entópticos, sinestésicos, alucinosis, **alucinaciones elementales** -círculos luminosos, patrones geométricos caleidoscópicos en movimiento acelerado- y **complejas** a las dosis más altas -estructuras elaboradas como paisajes, ciudades, galaxias, seres vivos...-.^{2, 27}

Los síntomas **psíquicos** pueden incluir **alteraciones fluctuantes del ánimo** -en general mayor acceso consciente a las emociones, que son más intensas: euforia, satisfacción profunda, labilidad emocional... -, distorsión de la percepción del **tiempo** -dilatación del tiempo y *déjà vu*- y el **espacio**, aumento de la capacidad de evocar emociones e imágenes a través de la música, imaginación y recuerdos autobiográficos **vívidos**, alta **sugestibilidad**, **recuerdo** de memorias, experiencias y cogniciones olvidadas, dificultad para expresar los **pensamientos** -intuiciones delirantes, fuga del pensamiento-, aumento de la **creatividad** -mayor pensamiento divergente, uso de patrones de lenguaje inusuales-, predominio del **proceso primario de pensamiento** psicoanalítico (caracterizado por la fusión de imágenes, la combinación inusual de eventos y el pensamiento mágico -sentimientos, pensamientos y acciones contradictorias o ilógicas-), **despersonalización**, **desrealización**, sensación de estar en un sueño, estar flotando -el mundo se percibe como oniroide, raro, ideal- y ser un actor que cumple un *-divertido-* papel.^{13, 27, 39}

En entornos clínicos todos estos síntomas se objetivan a través de **escalas validadas** como la HRS, APZ, OVA, 5D-ASC, *Mysticism Scale*, *Spiritual Transcendence Scale*, etc. (ver anexo 3). Todos estos síntomas **varían en función de la dosis** en términos generales (**tabla 5**), aunque es posible encontrarlos todos a cualquier dosis.

Dosis	Efectos somáticos	Percepción y entorno	Efectos psíquicos y espirituales	"Mal viaje"
Baja (0,1-0,2 mg/kg)	Leves Inespecíficos	Aumenta sociabilidad e interacción con el entorno Distorsiones visuales y espaciotemporales	Exacerbación del estado emocional previo	Sensaciones físicas desagradables Inquietud motora
Media (0,2-0,3 mg/kg)	Más intensos (simpáticos)	Alucinaciones elementales Distorsión corporal Inhibición motora alternada con agitación	Predominio del proceso primario de pensamiento Fluctuación del estado de ánimo	Despersonalización Desrealización Ansiedad, pánico Deseo de escapar de la experiencia
Alta (>0,3 mg/kg)	Máximos Aumento de cortisol	Alucinaciones complejas Actividad motriz casi nula Deseo de falta de estímulos	Disolución del ego Éxtasis místico "Morirse y volver a la vida"	Sensación de sometimiento eterno a fuerzas y emociones negativas sin poder escapar

Tabla 5 Cambio cualitativo de los efectos en función del cambio cuantitativo en la dosis. Disolución del ego se define como la experiencia por la que el sujeto se convierte en objeto y los objetos se perciben como subjetivos, diluyéndose la línea que separa el yo y el mundo.⁴⁰

En **ambientes adecuados** con **preparación previa**, al **abandonarte a la experiencia**, predomina el sentirse pleno y lleno de sentido y el tener la certeza de haber entrado a un mundo nuevo: místico, trascendente, de revelaciones inefables, contemplaciones extáticas, conexión con la naturaleza, vida en los objetos, verdades fundamentales abrumadoras, paz y belleza pura.³⁹ Si por el contrario se **intenta racionalizar la experiencia** o se tiene miedo y aparecen resistencias, puede aparecer lo que comúnmente se denomina como “mal viaje” (ver anexo 2), caracterizado por ansiedad, pánico, angustia, paranoia, convulsiones o cuadros psicóticos (alucinaciones aterradoras, sensación de volverse loco para siempre, una inquietante hiperconciencia de los procesos fisiológicos, fuga de ideas, pensamientos problemáticos sobre sí mismo o la vida, percepción de “presencias”, terror a fuerzas malvadas...). Hasta **24 horas después** aparece una inactivación global, astenia, introversión, aturdimiento, ensoñación y sensibilidad y excitabilidad emocional aumentada.²² Hasta **2 semanas después** se suele encontrar aumentada la flexibilidad cognitiva y el optimismo.³⁹ A largo plazo la experiencia se recuerda intensamente, pudiendo aparecer *flashbacks* meses después de su consumo.

3. Hipótesis neurocientíficas

A continuación, se hará un breve recorrido por las diferentes teorías neurocientíficas que pretenden explicar estos síntomas tan peculiares. Los **efectos visuales** se encuentran entre los más llamativos de la **esfera perceptiva**. Una posible explicación de cómo ocurren se encuentra en la disminución tanto de las **ondas alfa parieto-occipitales pre-estímulo** -que traducen una disminución del potencial visual medial P1, relacionado con la corteza visual primaria- como de los potenciales evocados visuales N170 (relacionados con el procesamiento de caras y objetos familiares).⁴¹ En consonancia con la **teoría del procesamiento predictivo** (que asegura que el cerebro realiza inferencias activas sobre el mundo -como cuando tanteamos el terreno estando a oscuras- que luego enfrenta a los *inputs* perceptivos) los psicodélicos desensibilizarían la **capa V de neuronas piramidales** -reflejadas en las señales alfa-, encargadas de realizar las predicciones, en *feedback*, junto al resto de capas (**figura 9**).⁴² Las señales se harían más desincronizadas y con menores mínimos locales -conexiones neuronales más usadas y, por tanto, más probables de volver a ser usadas-, lo que se traduciría en un aumento de las correlaciones más lejanas y una menor caída en concepciones previas. Esto aumentaría tanto la diversidad de posibles modelos internos de la realidad como aspectos del mundo normalmente ignorados. Las predicciones serían menos detalladas, menos precisas -y por tanto generando menos confianza subjetiva-, lo que haría que menos datos externos se correspondieran con ellas. Así, muchos efectos -el continuo de distorsión-alucinación, la asignación de nuevos valores al yo y al mundo- se explicarían como un intento de compensar la sorpresa continua que supone tantos errores de predicción⁴³.

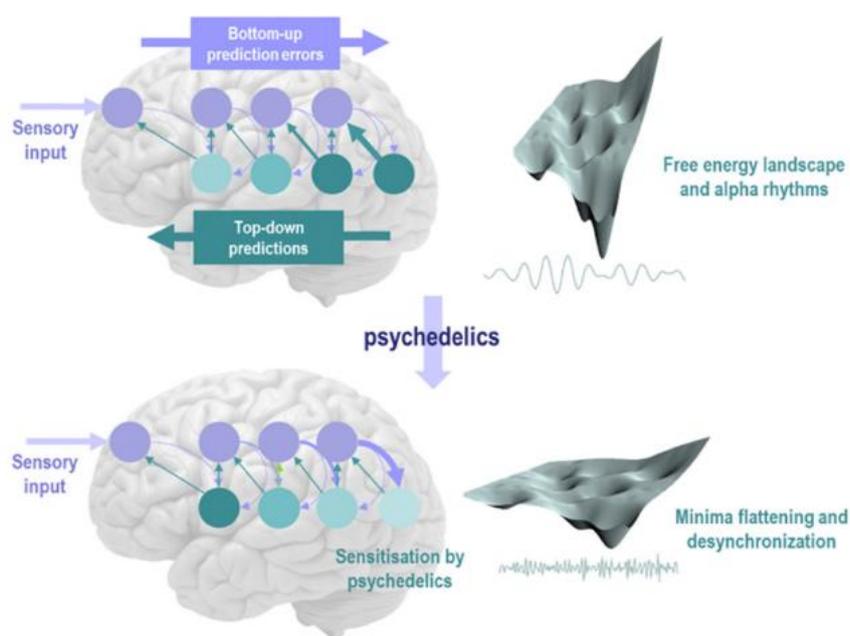


FIG. 9 Modelo según la teoría del procesamiento predictivo. Se puede observar cómo disminuyen las predicciones de arriba-abajo (*top-down predictions*) y hay menos mínimos locales (*mínima flattening*).³⁶

También se ha propuesto una disminución del **filtrado de las aferencias sensitivas** por parte del tálamo, lo que justificaría la disminución de flujo sanguíneo observada en el mismo. El filtrado sensoriomotor se puede estimar por la inhibición prepulso (IPP) -

reacción menor a un fuerte estímulo si previamente se da un pre-estímulo débil-, que se encuentra alterada: disminuida para intervalos cortos (30 ms) y aumentada para intervalos largos (120-2000 ms). Además, se conserva el **procesamiento local del movimiento** (regulado a un nivel bajo -V1- en la corteza visual primaria) y se afecta el procesamiento global, reflejado en un tiempo de reacción aumentado en tareas memorísticas de respuesta retardada (que evalúan las representaciones internas más que los estímulos externos).² En resumen, una incapacidad para filtrar la información innecesaria²² junto a unas predicciones distorsionadas garantizarían experimentar una percepción nueva, no precondicionada por el aprendizaje. Además, la **disolución del ego** permitiría que el sujeto no solo usase la atención para las percepciones útiles del mundo, sino que fuera consciente de lo que está más allá de sus objetivos egocéntricos.³⁹ Cabe destacar que se ha encontrado una mayor densidad de receptores 5-HT_{2A} en pacientes con **enfermedad de Parkinson** que tenían alucinaciones visuales¹³, y, de hecho, la lisurida, agonista de este receptor, es un fármaco antiparkinsoniano.³⁰ La **rivalidad binocular** (al presentar una imagen diferente a cada ojo, esta no se suele fusionar, sino que se alterna la percepción entre una y otra) se encuentra también alterada, aumentando el tiempo en el que se percibe una de las dos imágenes y la fusión de las mismas. Esto se ha observado también en estados meditativos.⁴⁴

Se ha estudiado cómo la **percepción del tiempo** cambia de forma dosis-dependiente al ingerir psilocibina, afectando en un grupo de voluntarios sanos a la capacidad de golpetear fielmente con el dedo en intervalos de más de 2,5 segundos, de sincronizarse a ritmos de más de 2 segundos y disminuyendo su ritmo preferido. Se ha propuesto que tiene relación con cambios en la **atención y la memoria de trabajo**.⁴⁵ El LSD afecta estos campos, disminuyendo funciones ejecutivas y la flexibilidad cognitiva, aunque no modifica la calidad de la toma de decisiones ni de la asunción de riesgos.⁴⁶

Los efectos más importantes de la psilocibina se dan en la **esfera psicológica**. Se han construido varios modelos que pretenden explicar los estados mentales radicalmente nuevos que surgen tras su consumo. A continuación se diseccionarán desde el nivel de las áreas y redes neuronales hasta el efecto en el cerebro completo.

Para intentar correlacionar el mecanismo de acción de la psilocina con la experiencia fenomenológica, se vienen utilizando herramientas de imagen típicas de los estudios neurocientíficos como el flujo sanguíneo cerebral medido a través de la **resonancia magnética funcional (fRM)** - con buena resolución espacial pero poca temporal-, que se considera relacionado con la actividad neuronal. Así, se ha observado en varios estudios un **flujo disminuido** (lo que traduciría una menor actividad) en el giro prerrolándico (corteza motora), el **giro angular** (relacionado con el lenguaje), el **precúneo**, el **tálamo** y el **putamen** (control motor fino)⁴⁷. Algunas de estas zonas ya se han comentado y el resto están correlacionadas con la **Default Mode Network (DMN)**, o red neuronal por defecto. Esta red tiene su actividad asociada a la corteza prefrontal medial, al giro cingulado posterior, al precúneo y al giro angular (en conjunto informan sobre el ser) y al subsistema dorsal medial (pensar sobre los otros) y medial temporal (memoria autobiográfica y simulaciones futuras); todas conectadas entre ellas y asociadas al estado

mental de ensoñamiento o “mind-wandering”, cuando los pensamientos giran en torno al yo (información autobiográfica, autoreferencia y reflexión sobre el estado emocional propio) sin que realmente se expresen de forma completamente consciente. También se activa cuando se piensa sobre otros (teoría de la mente, emociones de los otros, razonamiento moral, evaluación y categorías sociales) y se recuerda el pasado o se imaginan situaciones futuras (memoria episódica y comprensión narrativa). Cuando la DMN se inhibe se activa la red neuronal orientada a tareas (RNOT), utilizada cuando usamos la atención para resolver una tarea concreta (atención visual o uso de la memoria de trabajo). Se ha asociado la **falta de inhibición** de la DMN cuando se va a iniciar una tarea con la dificultad para mantener la atención en el TDAH y se ha observado **menor conectividad** en trastornos del espectro autista y el trastorno de estrés postraumático y una **actividad aumentada** en el dolor crónico y en la rumiación de pensamientos propia de la depresión.⁴⁸

Al estudiar la **conectividad funcional en reposo (RSFC)**, que mide la conectividad tanto *dentro* de las redes neuronales como *entre* ellas, se observa que tras la administración de psilocibina la conectividad entre la corteza prefrontal y el giro cingulado posterior (**dentro de la DMN**) disminuye drásticamente, mientras que la RSFC aumenta **entre diferentes redes**. La psilocibina aumenta así mismo la interconectividad entre la DMN y la RNOT, disminuyendo su relación inversamente proporcional. Estas son características que también se han observado en estados psicóticos tempranos y meditativos.⁴⁹ A través de **magnetoencefalograma** -de gran resolución temporal pero poca espacial- se ha descrito una disminución del poder oscilatorio alfa y theta por debajo de los 20 Hz *dentro* del territorio de la DMN, lo que traduciría una actividad menor o más desorganizada.⁵⁰ Por otro lado, se encuentra aumentada la sincronización de fase retardada de las ondas delta, lo que traduciría una conectividad funcional aumentada, *entre* la corteza retrosplenica, el parahipocampo y el área lateral orbitofrontal, correlacionándose específicamente con la experiencia espiritual y la introspección.⁵¹

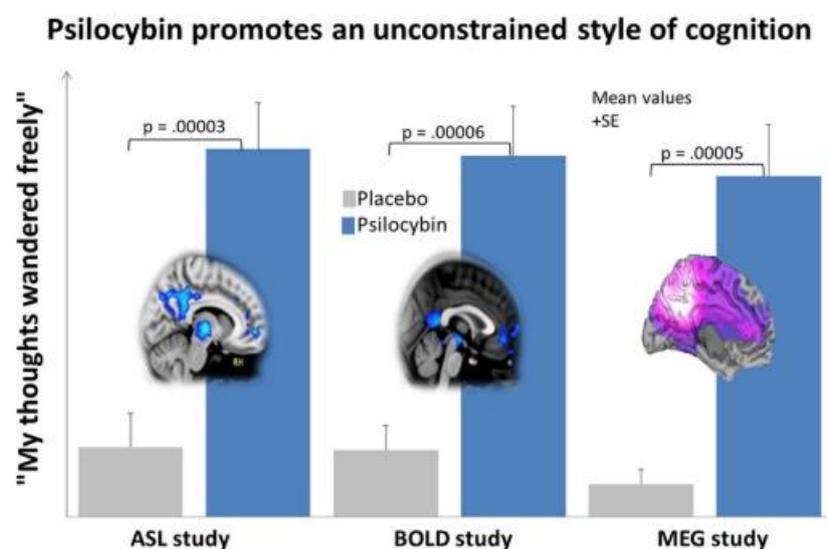


FIG. 10 La disminución en la irrigación de la DMN (ASL y BOLD, tipos de fRM, en la imagen) y disminución de ondas alfa en la DMN (MEG en la imagen) asociado al momento: “mis pensamientos vagaban libremente”.⁵²

En resumen (**figura 10**), se entraría en un **estado de cognición nuevo** (con menor flujo sanguíneo y menor oscilación alfa en la DMN sin aumento de la RNOT) y **sin barreras** (integración *entre* las redes y disgregación *dentro* de ellas, disminuyendo la compartimentalización) que permitiría **remodelar principalmente la DMN** después de entrar en un estado caótico que daría menos peso a las conexiones aprendidas y crearía otras nuevas de forma integrada y global con todo el cerebro.⁵³

En cuanto a la **amígdala**, estructura relacionada con la modulación de las cogniciones por parte de las emociones -principalmente negativas-, se ha descrito una menor conectividad con la corteza prefrontal medial justo tras el tratamiento, pero con un aumento de la conexión posterior.⁵⁴ Se ha observado una disminución de la influencia arriba-abajo de la amígdala hacia la corteza visual a la hora de evaluar la agresividad de varios rostros después de administrar psilocibina. Se conservaba la capacidad de distinguir entre caras con emociones positivas y neutras, pero no entre negativas y neutras, objetivando además un cambio putativo (un cambio considerado como propio sin serlo) hacia afectos más positivos.⁵⁵ Esto coincide con el cambio hacia actitudes más prosociales -auto-informado por pacientes y consumidores y confirmado por su entorno social- observado durante y después de las sesiones con psilocibina; lo que ayudaría a pacientes con ansiedad y depresión a reconectar con su entorno social y a restaurar el procesamiento de recompensa social en trastornos adictivos.⁵⁶

A nivel **global cerebral** se ha estudiado la **entropía de Shannon**, que mide el desorden o la peculiaridad de ciertas combinaciones. Esta se estudia a través de la relación entre la media y la varianza de señales neuronales en el tiempo. Así, se ha descrito cómo la entropía aumenta mientras duran los efectos, lo que significaría una mayor diversidad de estados metaestables colectivos -donde las ondas oscilatorias de cada parte funcional del cerebro se coordinarían cooperativamente fuera de su estado de equilibrio durante un periodo largo de tiempo- (**figura 11**). En resumen, el cerebro -concretamente el hipocampo y la corteza cingulada anterior- buscaría un **repertorio mayor de estados posibles**. También se observa una mayor “**criticalidad**”, un estado justo en el cambio de fase entre la actividad completa del cerebro de todas las neuronas despolarizadas -una crisis epiléptica- y la inactividad con todas hiperpolarizadas -la muerte-. En este estado la actividad neuronal sigue una distribución de ley potencial. Los estados mentales humanos actuales estarían comúnmente en el rango subcrítico -que favorece la conservación a la adaptación-, mientras que el estado mental psicodélico sería crítico o ligeramente supercrítico⁵². La **Teoría de la Información Integrada**, que describe la conciencia de forma cuantitativa (a través del valor Φ) como aquellas redes con causa-efecto intrínseca que determinan los estados pasados que dan lugar a la red y los futuros que siguen, sugiere que otra forma de representar al cerebro entrópico es a través de la disminución de la capacidad de causa-efecto, aumentando la probabilidad de eventos de probabilidad baja o incluso nula.³⁹ A nivel psicológico, se ha demostrado un **aumento de las asociaciones remotas entre palabras**, medidas a través del primado semántico indirecto: palabras como limón influyen en reconocer más rápidamente palabras más lejanas -como dulce-, mientras que en los controles limón influye solamente en palabras como amarillo.⁵⁷

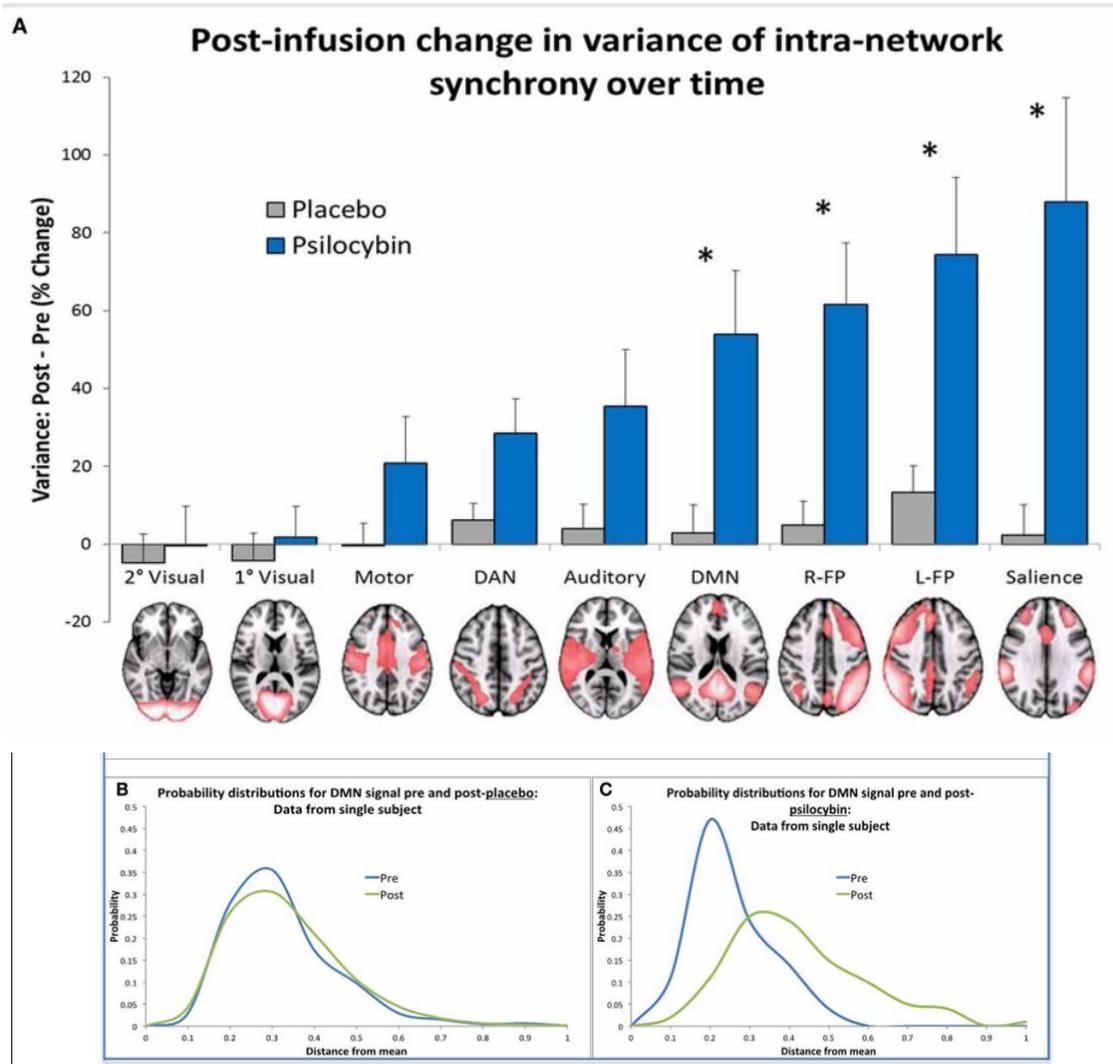


FIG. 11 Aumento en la entropía cerebral en diferentes áreas cerebrales de la psilocibina frente a placebo, medida según el cambio en la varianza de sincronía en el tiempo de las señales dentro de las redes. La imagen inferior muestra la distribución de probabilidad de que una señal se encuentre a una distancia determinada de la media, resultando una gráfica más dispersa en la psilocibina (verde).⁵²

Como **resumen**, se ha propuesto como teoría general la **hipótesis REBUS** (creencias relajadas bajo los psicodélicos), un intento de integración de las teorías del cerebro entrópico y predictivo. A **nivel predictivo** se propone que los psicodélicos provocarían una **desintegración temporal de las predicciones** -cuyo peso se encontraría aumentado en estados obsesivos y depresivos- y, por tanto, una menor confianza en las creencias preestablecidas sobre el mundo y la propia identidad, sumado a un aumento de las señales abajo-arriba (cerebro anárquico o de entropía alta) por **falta de inhibición talámica**. Las dosis bajas producirían este efecto en la percepción, mientras que las dosis más altas afectarían incluso la integridad del yo. A **nivel entrópico**, el cerebro pasaría más tiempo en un estado crítico o supercrítico -costoso metabólicamente- de coherencia e integración global que eclipsaría el resto de funciones específicas y rompería la integridad dentro de las redes en favor de una dinámica global cerebral con un **repertorio mayor de conectividades funcionales posibles**.³⁵ Este estado sería incompatible con la vida diaria,

pero los psicodélicos permitirían que se diera durante solo unas horas, para que después el cerebro, a largo plazo, retornara reconfigurado a su estado normal de preeminencia predictiva. Este “reset” se realizaría principalmente en la **DMN** y las **proyecciones de la amígdala**, que después del efecto agudo de desorganización aumentarían su actividad y conectividad de una manera nueva.⁵⁸ Se ha comparado con el temple de un metal, que debe calentarse para que al enfriarse tome otra forma, o con los caminos que se crean en un campo nevado, que se borran cuando nieva para después crearse otros.⁴³ Caben destacar **importantes limitaciones** a todos estos hallazgos: el movimiento de los participantes debido a su estado, la variabilidad en la experiencia que dificulta hacer inferencias generales, la alteración del flujo cerebral por la alteración de la frecuencia cardíaca y la tensión arterial⁴⁷ y, sobre todo, los pocos estudios y la pequeña muestra que hay sobre esta cuestión. Existe todo un campo abierto por descubrir y todas las teorías son nuevas, por lo que es de esperar que en unos años este paradigma cambie.

A **nivel comparativo**, el estado psicodélico se debe diferenciar de estados como la sedación o la esquizofrenia. La principal diferencia entre el estado psicodélico y la **sedación** es que, a diferencia de la administración, por ejemplo, de propofol, la psilocibina conserva la conectividad tálamo-cortical. Como se ha destacado, no ha sido exitoso como modelo para la **esquizofrenia** ya establecida porque la experiencia carece de síntomas negativos, predominan las alucinaciones visuales y no las auditivas y no provoca déficits cognitivos. Sí se asemejaría a los momentos tempranos de los trastornos psicóticos, caracterizados por una sobrecarga de información que, mantenida, se ha propuesto que puede provocar la esquizofrenia como mecanismo adaptativo.²²

Por último, es de destacar los efectos que se producen en las **experiencias espirituales** de quien consume psilocibina. En un estudio aleatorizado doble ciego cruzado de 36 voluntarios que regularmente participaban en actividades espirituales o religiosas se evaluó el efecto a las 7 horas, a las 8 semanas y los 14 meses de 30 mg/70 kg de psilocibina comparado con 40 mg/70 kg de metilfenidato en una sesión de 8 horas, tumbados con los ojos vendados y escuchando música clásica. Se concluyó que 22 de las 36 personas habían tenido una experiencia mística completa con la psilocibina frente a 4 con el metilfenidato. A los 14 meses el 58% puntuó la experiencia como una de las 5 más significativas de sus vidas y la sesión de psilocibina se asoció con un cambio positivo en la actitud y comportamiento de los voluntarios, medido a través de la evaluación de observadores de la comunidad.⁵⁹ En un nuevo estudio con el mismo diseño se vio lo que los autores definieron como “**la primera vez que se demuestra un cambio de personalidad en adultos sanos tras un solo evento manipulado experimentalmente**”, ya que se asoció un aumento en el rasgo de la personalidad de apertura -asociado a una mayor sensibilidad estética, fantasía, bienestar subjetivo y tolerancia hacia los puntos de vista de los demás, aunque con mayor absorción, hipnotizabilidad, distorsiones cognitivas, carencia de reflexión e impulsividad- que se mantenía un año después.⁶⁰

Para explicar estos cambios a largo plazo en la personalidad se han propuesto diversos mecanismos, como la promoción de la supervivencia celular y la neuroprotección a través de cambios epigenéticos y de **expresión génica**, siendo los más estudiados los genes de

expresión rápida (que no requieren la síntesis de nuevas proteínas) como el *c-Fos*.⁶¹ Se han descrito también efectos de modulación del **sistema neuroinmune** -disminuyendo la inflamación cerebral-, pero solo se han constatado con otros psicodélicos, no con la psilocibina.⁶² Queda por dilucidar si los sistemas neuromoduladores que modifican la neuroplasticidad y la actividad cerebral se ven afectados directamente a nivel genético o inflamatorio por la sustancia o si, tomando una perspectiva más conductual, simplemente se tratan de consecuencias de una experiencia completamente diferente a los estados mentales habituales, igual que se transforma el cerebro tras un trauma psicológico en el trastorno de estrés postraumático. Sea como fuere, cabe preguntarse si una sustancia que provoca una experiencia tan nueva, con tales efectos cerebrales tan a largo plazo, no pueda ser perjudicial para quien la consume.

4. Toxicidad y efectos adversos

El factor principal que ha impedido que durante años se investigue la psilocibina ha sido la preocupación por el daño que pudiera producir. En este apartado se estudiará la evidencia actual sobre sus efectos adversos a corto, medio y largo plazo, para conocer su riesgo real. Principalmente se resumirán las **reacciones adversas tipo A** (relacionadas con la dosis y efecto del fármaco), puesto que no se han documentado reacciones **tipo B** (no relacionados con dosis ni efecto) ni se ha demostrado ninguna **tipo D** (a largo plazo, teratogénesis o carcinogénesis), que de ser evidentes y graves habrían impedido su uso extendido durante tanto tiempo¹⁵. No pueden tener efectos **tipo C** porque el tratamiento no es crónico.

A **corto plazo**, presentan un perfil que podemos considerar como seguro en términos **somáticos**. En modelos animales de cerdos y ratas no se ha encontrado toxicidad específica de órgano²² y en el caso de ratones y conejos la **dosis letal media (LD50)** de psilocibina es de 280-285 mg/kg y 12,5 mg/kg y de psilocina 75 mg/kg y 7 mg/kg respectivamente. La ratio entre LD50 y dosis efectiva media (ED50) es de 641, siendo de 4816 para el LSD y 9637 para la vitamina A. Pueden elevar la tensión arterial y la frecuencia cardiaca, pero como hemos explicado, no de forma clínicamente relevante. Produce tolerancia aguda por **taquifilaxis** al regular a la baja y desensibilizar los receptores 5-HT_{2A}, lo que explica su tolerancia cruzada con el LSD.⁶³ Esto garantiza que en la administración diaria, al cuarto día aproximadamente, no se alcance ningún efecto², lo que dificulta que pueda ser usada como sustancia de abuso. Sin embargo, en una revisión de 9437 **casos reportados** de efectos adversos de la psilocibina (5883) y el LSD (3554) a **centros toxicológicos** estadounidenses entre el año 2000 y el 2016, se concluyó que el 61% y el 62% respectivamente tuvieron efectos adversos moderados (**figura 12**). De ellos, entraron en coma 24 y 49 pacientes respectivamente, 9 y 33 en depresión respiratoria, sufrieron uno o varios ataques epilépticos 46 y 144, fueron admitidos en unidades de cuidados críticos 363 y 600 y se reportaron 3 y 5 muertes respectivamente. La mayoría de los síntomas duraron menos de 24 horas (84,4% y 77,9%) y los tratamientos más utilizados fueron benzodiazepinas, sedantes y fluidos intravenosos.

Como se ve, el LSD produjo más y peores efectos adversos.²⁰ En el estudio no se explicitaban las circunstancias concretas de los pacientes más graves ni si habían consumido otras sustancias. Cabe destacar que de las más de 12000 personas que afirmaron haber tomado psilocibina en la Global Drug Survey de 2017, el 0,2% afirmaron haber solicitado atención médica y el 5,2% haber tenido una experiencia desafiante.⁶⁴

Table 1. Common and serious effects related to psilocybin mushroom and lysergic acid diethylamide exposures.

Common clinical effects ^{a,b}		
Clinical effects	Psilocybin mushrooms n=5883 n (%)	LSD n=3554 n (%)
Agitated or irritable	1416 (24.1)	1506 (42.4)
Confusion	853 (14.5)	678 (19.1)
CPK elevated	57 (1.0)	178 (5.0)
Drowsiness or lethargy	412 (7.0)	227 (6.4)
Hallucinations or delusions	2697 (45.8)	1330 (37.4)
Hypertension	458 (7.8)	418 (11.8)
Mydriasis	1091 (18.5)	581 (16.4)
Nausea	676 (11.5)	85 (2.4)
Other	789 (13.4)	522 (14.7)
Tachycardia	1059 (18.0)	1371 (38.6)
Vomiting	773 (13.1)	126 (3.6)
Selected serious clinical effects ^a		
Clinical effects	Psilocybin mushrooms n=5883 n (%)	LSD n=3554 n (%)
Conduction disturbance	12 (0.2)	19 (0.5)
Coma	24 (0.4)	49 (1.4)
Creatinine increased	21 (0.4)	51 (1.4)
Fever or hyperthermia	116 (2.0)	136 (3.8)
Respiratory depression	9 (0.2)	33 (0.9)
Rhabdomyolysis	16 (0.3)	39 (1.1)
Seizures, single	34 (0.6)	86 (2.4)
Seizures, multi-discrete	12 (0.2)	43 (1.2)
Seizures, status	0 (0.0)	15 (0.4)

^aJudged as “related” to the exposure.

^bFrequency ≥5% in at least one group.

CPK: creatine phosphokinase; LSD: lysergic acid diethylamide

FIG. 12 Diferentes síntomas ante la exposición a LSD y psilocibina.²⁰

El principal efecto adverso de tipo A es la experiencia desafiante, difícil o “**mal viaje**”, descrita anteriormente. En 1985 se realizó una **revisión de todos los casos** que habían llevado a poner al LSD y otras sustancias psicodélicas en la lista I. Entre ellos se incluían casos de pánico que habían llevado al suicidio, varias hospitalizaciones por consumo de LSD y pacientes con síntomas “psicomiméticos” después de que pasara el efecto agudo (*acid-heads*). En ella se llegó a la conclusión de que la mayoría de los estudios tenían sesgos metodológicos, no describían bien los síntomas o clasificaban como patológicas, a personas excéntricas con vidas normales. También se destacaba que la gran mayoría de síntomas agudos negativos eran de baja intensidad y no eran seguidos por cambios patológicos a medio o largo plazo. Los casos más graves de suicidios o accidentes se habían dado, en general, en personas con patologías psiquiátricas previas o en circunstancias poco claras, así como con dosis de LSD de las que no se sabía nada de su

procedencia.⁶⁵ Obviamente, existen los casos de suicidios en el contexto de consumo de psicodélicos, aunque solo hay uno recogido en la literatura en relación a la psilocibina⁶⁶, y las malas experiencias no son infrecuentes.

Carbonaro et al.⁶⁸ realizaron una **encuesta online** en 2016 a 1993 participantes que habían consumido al menos una vez psilocibina en **entornos no controlados** -donde no se puede dilucidar la calidad de la sustancia- reflejando que el 11% se pusieron a ellos o a otros en peligro (2,6% de forma violenta o agresiva, 2,7% solicitaron ayuda médica) y un 39% calificó la experiencia como una de las 5 más desafiantes de sus vidas. Un 7,6% buscó tratamiento para síntomas psicológicos dentro del año posterior al consumo, aunque no se especificaba la gravedad de los mismos. A pesar de esto, un 84% aseguró que la experiencia le había enriquecido. Por otro lado, en 250 voluntarios a los que se les administró dosis medias-altas de psilocibina (20mg/70 kg o más) en el hospital Johns Hopkins en **ambientes controlados**, solo 3 tuvieron momentos en los que pudieran haberse puesto en peligro (agitados), siendo calmados rápidamente a través de un tono tranquilo y palabras de calma. Otros 3 tuvieron síntomas negativos psicológicos tras la



Tabla 6 Porcentaje de pacientes con varias valoraciones subjetivas tras una sesión de psilocibina en entornos experimentales (n=110).⁶⁷

experiencia, pero al año habían sido resueltos a través de la psicoterapia. En la **tabla 6** se muestra un resumen de las valoraciones subjetivas de 110 sujetos sanos que recibieron 227 dosis de psilocibina en estudios experimentales entre 1999 y 2008. Algunos tuvieron inestabilidad emocional durante los días posteriores a la experiencia, pero todas las situaciones se resolvieron a través de un fuerte apoyo interpersonal.⁶⁷ Ningún participante de estos dos estudios ha sufrido hasta la fecha abuso de

consumo, trastorno persistente de percepción alucinógena, psicosis o cualquier otro efecto negativo a largo plazo relacionado con el consumo. En el apartado de comparativa con otros fármacos se hablará sobre el síndrome serotoninérgico, ya que consumiendo la psilocibina sola no se ha reportado ningún caso.

Los “**malos viajes**” han sido considerados clásicamente como impredecibles. Sin embargo, la dosis de la sustancia y las variables no farmacológicas comentadas afectan de manera sustancial.⁶⁹ Por un lado, algunos factores que se asocian con una **experiencia mística y agradable** son un rasgo de la personalidad de apertura a la experiencia, estar en un estado emocional activo y excitable justo antes de tomarla y no haber tenido problemas psicológicos en las últimas semanas. Por otro lado, una gran excitabilidad emocional basal, ser joven y encontrarse en un entorno experimental que incluya una fRM

son los factores que mejor predicen **ansiedad y una experiencia poco agradable**.¹³ Se puede afirmar que los entornos no controlados, por ser imprevisibles en el *set & setting* y consumir sustancias de origen no claro, son menos seguros que los controlados.

Existen **guías** publicadas para el tratamiento en entornos experimentales que animan a seguir estos consejos. Recomiendan tener dos “monitores” (*sitters*) que nunca dejen solo al paciente y destacan la importancia de las **sesiones previas de psicoterapia** donde se discutan los aspectos más importantes de la vida del paciente y donde este entienda que a pesar de las sensaciones extremas que pueda experimentar no puede tener ningún problema físico real y que todo será pasajero. Es fundamental prepararse para los posibles efectos y familiarizarse con el entorno donde se tomará la sustancia, pero no debe ser una preparación demasiado exhaustiva que condicione la experiencia. Ante imágenes negativas, es preferible interactuar con ellas que intentar evitarlas. Se debe procurar prevenir que el paciente abandone el lugar seleccionado bajo los efectos -podría conducir, por ejemplo-, aunque se suele mantener un gran control motor y psíquico. Frases como: “¿Te gustaría decirnos dónde te encuentras ahora?” pueden ayudar a asegurarse del bienestar del paciente, aunque lo ideal es interactuar lo menos posible (se suelen utilizar mascarillas y cascos con música relajante). Dar la mano al paciente con firmeza sin mediar palabra y transmitir calma y seguridad suele ser de gran ayuda ante ataques de ansiedad. Como último recurso, se suele suministrar 10-30 mg/h de diazepam. Todavía no está aprobada como medicamento de rescate la Ketanserina. El tratamiento de los efectos adversos en las Urgencias de un hospital por parte de médicos no familiarizados con los síntomas puede agravar las crisis. Las **sesiones psicoterapéuticas posteriores** permiten integrar la experiencia y realizar el seguimiento de síntomas psicóticos o perceptuales.¹⁵

A **largo plazo**, el DSM-5 recoge como diagnósticos varios **trastornos relacionados con el consumo de alucinógenos**. En primer lugar, existe la posibilidad de especificar, dentro de cada “trastorno inducido por sustancias/medicamentos (psicótico, depresivo y ansiedad)”, un código en caso de que se consideren originados por alucinógenos. Además, existe un apartado propio de “trastorno por consumo alucinógenos” (el consumo de feniclidina da un trastorno propio), con los mismos criterios que otras sustancias de abuso, donde se recuerda que en este caso no aplica el apartado de la abstinencia porque no se han establecido signos ni síntomas de abstinencia en los alucinógenos. También se encuentra un “trastorno de intoxicación alucinógeno” (indistinguible del “mal viaje”) y un “trastorno relacionado con los alucinógenos no especificado”, que funciona como cajón de sastre. De forma diferencial a cualquier otra sustancia, encontramos categorizado, tanto en el CIE-10 como en el DSM-5, el “**trastorno perceptivo persistente por alucinógenos (flashbacks) -HPPD-**”, definido como “una reexperimentación, después del cese del consumo, de síntomas perceptivos propios de la intoxicación por el alucinógeno (...), que provoquen malestar clínicamente significativo (...) y que no se puedan explicar por otro trastorno (...)”.

En este trastorno se encuentran clasificados tanto pacientes que han experimentado alguna vez estos síntomas de forma breve (tipo 1, corresponde con la definición del CIE-

10) hasta el síndrome completo (tipo 2, más acorde al DSM-V). La prevalencia es difícil de calcular por los pocos datos disponibles (variable entre 4% y 1/50000). Curiosamente, este tipo 2 nunca fue diagnosticado en la década de los 60⁷⁰ y no existe el trastorno en entornos experimentales ni entre consumidores nativos Navajos.⁷¹ Es más prevalente entre consumidores de LSD, lo que puede explicarse por su consumo más extendido entre la población. Con relación a la psilocibina, existe un caso de un paciente que consumía diariamente cannabis, cuyo trastorno cesó al dejarlo. Un 11% del 1% de una encuesta web a consumidores de sustancias que aseguraban que los síntomas les estaban “volviendo locos” habían consumido psilocibina.⁷² Debido a lo limitado de los datos, **se necesita más investigación** para conocer el verdadero alcance de este trastorno.

En **Dinamarca** en 1986 se establecieron compensaciones económicas a 151 pacientes de los 400 aproximadamente que habían sido tratados con LSD en los años 60' para varios trastornos psiquiátricos. La ley invertía la carga de la prueba y era necesario demostrar que el daño no había sido causado por el LSD para no poder ser candidato a la compensación. La mayoría reportó tener flashbacks, haber empeorado sus trastornos psiquiátricos o haber desarrollado nuevos (depresión, ansiedad o esquizofrenia) durante el año después al tratamiento (31%), y hasta un 13% tenía síntomas 10-20 años después. La gran mayoría de los pacientes tenían patologías graves o múltiples, ya con pensiones estatales, y fueron tratados en un solo centro (hospital Frederiksberg), con tratamientos que en su mayoría involucraban entre 6 y 20 sesiones con LSD (algunos pacientes tuvieron más de 50) y con un consentimiento informado falso o directamente inexistente (ver anexo 2).⁷³

Anecdóticamente, se han descrito casos de miocardiopatía parecida a Tako-Tsubo⁷⁴, con un trasplantado de corazón fallecido.⁷⁵ Se han reportado algunos casos de pacientes que murieron tras ingerir psilocibina, pero la mayoría involucraba muertes accidentales y uso simultáneo de otras sustancias.²⁰ En cuanto a su **potencial abuso y dependencia**, como destaca el DSM-V, se considera que no produce ninguno. Su taquifilaxis, su falta de autoadministración en animales, la inexistencia de un síndrome de abstinencia (no afecta al sistema de recompensa de la vía mesolímbica dopaminérgica) y la falta de búsqueda compulsiva de la sustancia indican que no se trata de una sustancia de abuso.¹⁵

El principal efecto adverso a largo plazo consiste en la posibilidad de desencadenar **una primera crisis psicótica** que predisponga a patologías disociativas psiquiátricas del tipo de la esquizofrenia. En 1200 **voluntarios sanos** en entornos experimentales antes del año 1960 solo 1 paciente, con un hermano gemelo esquizofrénico, tuvo síntomas psicóticos permanentes. En aquellos que estaban en **psicoterapia** ocurrió en 1,8 de cada 1000 pacientes, con intentos de suicidio de 1,2/1000 y completados de 0,4/1000.¹⁵ El análisis biopatológico de estos casos sugiere que se trataron en realidad de psicosis agudas que manifestaron un trastorno disociativo oculto con predisposición genética.⁷⁶ Es imposible saber si estos pacientes hubieran manifestado en algún momento la enfermedad si nunca hubieran consumido la sustancia. Estos datos no han podido contrastarse en la actualidad, puesto que se excluye de los estudios a diagnosticados de esquizofrenia, trastornos

psicóticos o trastornos bipolares, sus familiares de primer y segundo grado y a pacientes con ideaciones suicidas.¹⁵

Debido a estos peligros a largo plazo, se han realizado varios **estudios analíticos** para intentar asociar el consumo de psicodélicos con una mala salud mental. Un **estudio casos- controles realizado con 130.152 participantes** (21,979 consumidores de psicodélicos) de la National Survey on Drug Use and Health de EEUU, no encontró que el consumo único o crónico de psicodélicos fuera un factor independiente para patologías mentales, HPPD u otros síntomas psiquiátricos, al realizar un análisis simple o estratificado por sexo, edad, consumo pasado de otras drogas o eventos vitales estresantes.⁷⁷ Por otro lado, un estudio de **casos- controles con 191,832 participantes** realizado también mediante la National Survey on Drug Use and Health, encontró que la psilocibina es un factor protector frente al no consumo de psicodélicos para el malestar psicológico, los pensamientos suicidas, el planeamiento suicida y el intento suicida (**tabla 7**).⁷⁸ No se han encontrado estudios de cohortes, y aunque en los ensayos experimentales no se han reportado problemas de este tipo, por el momento no se pueden hacer inferencias causales.

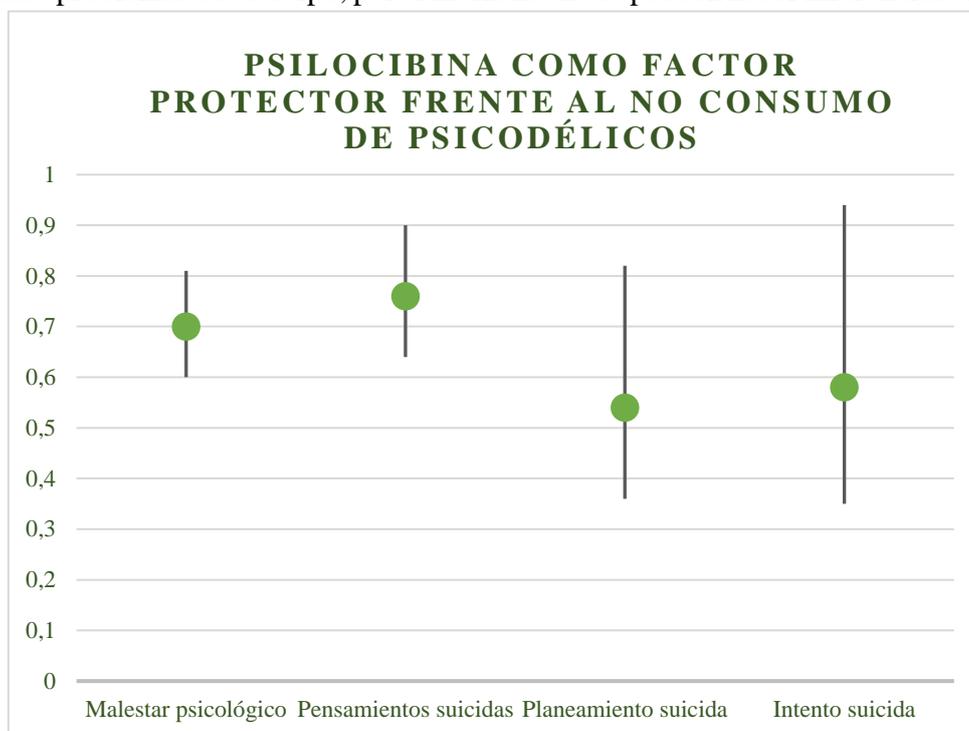


Tabla 7 Odds Ratio e Intervalo de Confianza al 95% del consumo de psicodélicos frente a no consumirlos.⁷⁸

No se conocen casos de hipersensibilidad. Tampoco se conoce su perfil de seguridad en niños, embarazos, ni en insuficiencia hepática, por lo que se **desaconseja su uso en estos pacientes**. No se debe tomar si se va a conducir, manejar maquinarias o realizar actividades peligrosas. Sería recomendable hacer un *screening* de antecedentes personales y familiares de enfermedades psicóticas y administrarlo en entornos seguros, tranquilos y familiares. Es difícil conocer la prevalencia real de estos trastornos relacionados con los psicodélicos por la falta de datos, pero el principio de precaución

dicta considerar **contraindicada** la psilocibina para pacientes con factores de riesgo psicóticos.¹⁵

No podemos sacar conclusiones fehacientes sobre la seguridad de estas sustancias, pero más allá de las series de casos, **no se han encontrado estudios que asocien el consumo de estas sustancias con mayor riesgo de patologías mentales de ningún tipo a nivel poblacional**. Es necesaria más investigación para aclarar el peso del subgrupo con mayor riesgo de desarrollar patologías mentales, ya que el resultado neutro poblacional podría ser una compensación entre estos y aquellos que ven mejorada su salud mental.⁷⁷ En todo caso, nos encontramos con una sustancia con un perfil de seguridad no muy diferente al de cualquier fármaco aprobado **si se controlan los factores de riesgo y las circunstancias de consumo**.¹ A continuación, veremos cuánto es el potencial beneficio para tener la imagen completa y poder sopesar adecuadamente el riesgo-beneficio.

5. Aplicaciones clínicas

El **impulso a la investigación** sobre aplicaciones clínicas de la psilocibina de los últimos años tiene como objetivo ampliar los estudios de los años 60' con LSD, cuya calidad es inaceptable para los estándares actuales. Como ya se ha destacado, el grueso de la investigación se dirigió al tratamiento de la **adicción a sustancias** como el alcohol, con resultados muy prometedores¹², y en la actualidad se ha comenzado a retomar este hilo perdido de la ciencia. En un **estudio prueba de concepto sin grupo control con 10 pacientes dependientes al alcohol**, se observó una reducción estadísticamente significativa en el consumo (de 42% de días en los que se bebía algo de alcohol, a 16 % a las 36 semanas de media) tras una sesión con psilocibina. La intervención psicoterapéutica de las 4 semanas previas a la sesión no había logrado una reducción significativa.⁷⁹ En otro **estudio piloto abierto** realizado a 15 pacientes para dejar de **fumar** con una media de 6 intentos de abandono tabáquico -19 cigarrillos/día de media-, se les trató con 3 sesiones de psilocibina a dosis moderadas y altas en el contexto de un curso de 15 semanas. A los seis meses 12 pacientes seguían sin fumar.⁸⁰ Al año seguían sin recaer 9 de los 11 pacientes que pudieron ser contactados.⁸¹ También se ha constatado en una **encuesta online** a 343 individuos autodefinidos como dependientes al alcohol -72% con criterios retrospectivos de trastorno grave por consumo de alcohol- que el 83% se mantenían abstemios tras el consumo de LSD o psilocibina (36%) en entornos no clínicos.⁸²

Entre 1961 y 1963 se realizó el **estudio de la prisión Concorde**, en el que se utilizó una combinación de terapia de grupo y psilocibina en 32 sujetos que iban a terminar sus penas de prisión. Aunque la media de **reincidencia** de la prisión era del 64%, en este caso solo violaron la condicional el 25% de los participantes. Estos resultados se vieron cuestionados por un estudio a largo plazo que encontró muchos fallos metodológicos, así como una falta de seguimiento con la terapia de grupo prometida. Los autores de esta trabajo, aun así, animaban a intentar replicar los resultados, ya que como mínimo no habían sido perjudiciales.⁸³ En un **estudio longitudinal retrospectivo de 2014** se

encontró una relación inversa entre el consumo de cualquier clase de alucinógeno y la reincidencia -OR=0,6 (0,46-0,79)- en 25.622 participantes, siendo mayor el efecto protector que ser caucásico, tener trabajo, estar casado, tener hijos o una ayuda del gobierno.⁸⁴ En 2017, en **480.000 encuestados de la National Survey on Drug Use and Health** se relacionó con menor riesgo de robo, robo con violencia, arresto por crimen a la propiedad y arresto por crimen violento, todos en el último año. El resto de drogas se asociaron a un mayor riesgo de reincidencia. Los autores creen que puede deberse al efecto protector de la psilocibina para el abuso de sustancias, así como por cambios en rasgos de la personalidad.⁸⁵

Durante la primera ola no solo se realizaron estudios sobre las adicciones. Ya en 1963 el Hospital Estatal de Maryland aseguraba que 2/3 de los pacientes con enfermedades amenazantes para la vida que habían recibido tratamiento con LSD habían mejorado su ánimo, ansiedad y miedo a la muerte.¹³ Pero hubo que esperar hasta **2011** para que **Grob et al.** obtuvieran el permiso para realizar un pionero estudio piloto de dosis medias (0,2 mg/kg) de psilocibina frente a placebo con niacina en 12 pacientes con ansiedad relacionada con cáncer de mal pronóstico, donde los pacientes mejoraron la ansiedad tras 3 meses y la depresión 6 meses tras la sesión, aunque sin alcanzar resultados significativos.⁸⁶

A pesar de su poca potencia estadística, estos resultados ayudaron a que se concedieran los permisos necesarios para poder realizar los estudios más potentes hasta la fecha en **pacientes con cáncer con depresión y/o ansiedad relacionada con angustia existencial al final de la vida**. En la **Johns Hopkins University (JHU)**, en **2016**, **Griffith et al.** realizaron un estudio controlado doble ciego con diseño cruzado en dos sesiones entre una dosis alta de psilocibina (22 mg/70 kg) frente a una dosis baja (1 mg/70 kg) en 51 pacientes diagnosticados con cáncer y diferentes tipos DSM-IV de depresión y ansiedad. Para enmascarar la expectación en ambos tratamientos, se usaron tácticas como asegurar que se daría un rango de dosis, que la sensibilidad a la sustancia varía mucho entre individuos o que las dosis en ambas sesiones podían ser o no las mismas. Antes de la sesión se realizó una sesión preparatoria de contenido similar a la guía discutida previamente y después de hizo una sesión para integrar la experiencia y abordar posibles malestares psicológicos. Se realizaron seguimientos 5 semanas después de cada dosis y 6 meses después. Para evaluar los resultados se utilizaron escalas tanto clínicas (HAM-D en depresión y HAM-A en ansiedad) como de autoinforme (BDI para depresión y STAI para ansiedad). En resumen, hubo una reducción estadísticamente significativa, medida tanto en **respuesta clínica** como en **remisión de los síntomas (78% y 83% de reducción en depresión y ansiedad respectivamente de media)**. Estos resultados fueron más altos en el grupo de la dosis elevada y se mantuvieron a los 6 meses (**figura 13**). También hubo mejora en la concepción y actitudes positivas sobre uno mismo, los otros y la espiritualidad, medido como autoinforme y de forma externa. La intensidad de la experiencia mística y lo personalmente significativa que fue la experiencia se correlacionó con los resultados clínicos. Para el 67,4% la experiencia estuvo entre las 5

más significativas de sus vidas y el 82,6% aseguró haber mejorado moderadamente o mucho su bienestar o satisfacción vital.⁴

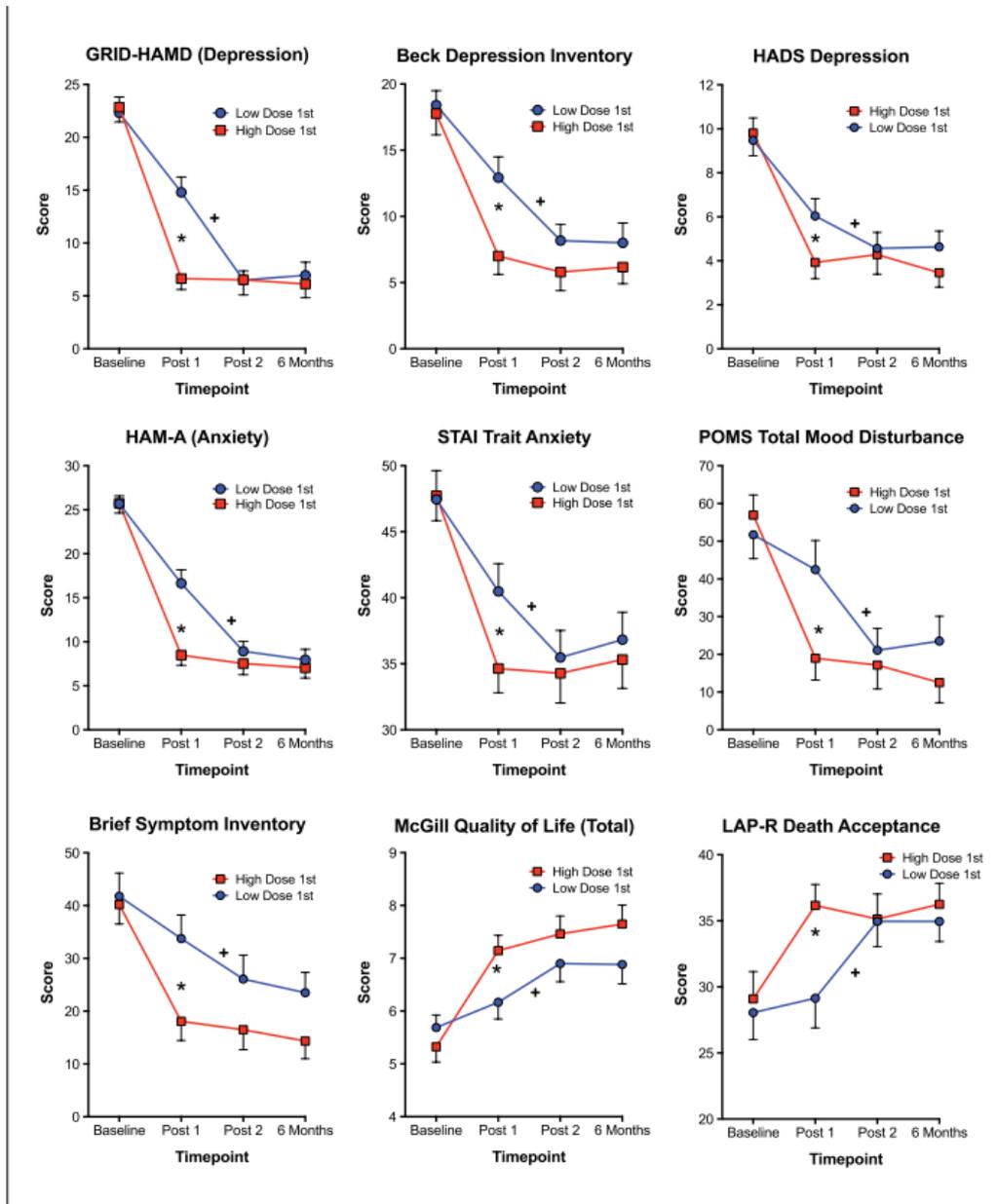


FIG. 13 Variación en diferentes escalas de medición de la ansiedad y la depresión en función del tiempo y haber tomado 1º o 2º la dosis alta de psilocibina en el estudio de Griffith et al. Se aprecia una importante reducción de los síntomas y una mayor calidad de vida y aceptación de la muerte.⁴

Este resultado se ha replicado en un segundo ensayo clínico en la **New York University** por parte de **Stephen Ross et al.** En él participaron 29 pacientes con una metodología similar, aunque en este caso el grupo control se trató con niacina (250 mg) frente a 0,3 mg/kg de psilocibina. En este caso, un día tras la experiencia, el 80% del grupo de la psilocibina tenían criterios de remisión, manteniéndose a las 7 semanas y 6 meses posteriores. Mientras, el grupo de placebo tuvo un descenso del 20%.⁸⁷ A los 4,5 años -

de media- el 60-80% de los 15 pacientes que aceptaron participar en otro seguimiento (solo 16 seguían vivos) se mantenían en remisión clínicamente significativa.⁸⁸

Otra indicación para la que se está estudiando es para la **depresión resistente a tratamiento**. En un **estudio abierto sin grupo control**, se trató en dos sesiones con 10 y 25 mg de psilocibina -la primera sesión sirve como prueba de seguridad- con apoyo psicológico a 20 pacientes con este trastorno. Respectivamente, 9 y 4 pacientes tuvieron criterios de respuesta y remisión a la semana y en total hubo un efecto alto de reducción de síntomas depresivos a las 5 semanas y a los 6 meses.⁸⁹ Estos pacientes, después del estudio y conforme a los 5 grandes rasgos de la personalidad, eran de media más extrovertidos, abiertos a la experiencia y responsables, igual de agradables y con menor neuroticismo. Estos cambios son equivalentes a los del tratamiento antidepresivo convencional.⁹⁰ En **otro estudio** se trató con las mismas dosis a 15 participantes con este trastorno y a 15 sanos. A la semana se encontró una gran mejoría (g de Hedge 1,9, siendo el efecto considerado como grande si es mayor de 0,8) tanto en los síntomas como en el sesgo pesimista de los participantes depresivos, medido a través de la tarea de predicción de eventos vitales futuros. Estas dos magnitudes se correlacionaron significativamente ($r=-0,57$). La exactitud de las predicciones de los pacientes mejoró, mientras que la de los sujetos sanos se mantuvo igual.⁹¹ A los 6 meses los pacientes reportaron un cambio hacia una mayor conexión y aceptación de las emociones, resaltando que en este aspecto habían tenido el cambio contrario al que habitualmente sentían tomando antidepresivos.⁹² Un meta-análisis reciente (N=117) ha confirmado el gran efecto intragrupo pre-post tratamiento (g de Hedge 1,16-1,47,) y entre placebo y psilocina (g de Hedge 0,82-0,83).⁹³

También, existen casos anecdóticos de remisión de síntomas en pacientes con **Trastorno Obsesivo Compulsivo**, así como estudios en ratones en los que la psilocibina fue eficaz disminuyendo el número de canicas que enterraron (un indicador indirecto extrapolable al TOC humano). Se ha realizado un **estudio piloto** con 9 pacientes en dosis escaladas (0,1-0,2-0,3 mg/kg) en el que se observó remisión sintomática de entre un 23 y un 100%, todos más allá de las 24 horas. Sin embargo, solo un paciente alcanzó remisión a los seis meses.⁹⁴

Así mismo, se han realizado **estudios descriptivos** sobre el uso de psilocibina en entornos no clínicos en pacientes con **cefaleas en racimos**, una patología de todavía difícil tratamiento. En 22 de 26 usuarios sirvió como tratamiento agudo para abortar los ataques, en 25 de 48 acabó con el periodo de racimos y en 18 de 19 se extendió el periodo de remisión. Debido a posibles sesgos como el de memoria y el de selección y por no tener controles, estos resultados deberían ser ampliados.⁹⁵ El mecanismo de acción de la psilocibina, por su efecto en el receptor 5-HT_{2A} y en la DMT, puede tener potencial como tratamiento para el **dolor**. Existen unos pocos casos individuales de efectividad similar al *mindfulness*, pero no estudios clínicos sobre el tema.⁹⁶ Se han **reportado casos** de tratamiento con múltiples sesiones en niños con autismo resistente al tratamiento o esquizofrenia²² y también se ha propuesto como posible tratamiento del trastorno de estrés postrumático.⁹⁷

Para intentar comenzar a dar razones que expliquen todos estos resultados, debemos entender los **efectos a largo plazo** que los psicodélicos producen en **sujetos sanos**. En general los estudios coinciden en que una mayor dosis produce una experiencia mística más profunda⁹⁸; y esta predice en gran medida cambios psicológicos hacia una personalidad con mayor cercanía interpersonal, propósito/sentido vital, capacidad de gratitud y perdón, trascendencia de la muerte y experiencia espiritual y de fe religiosa, así como una mejor calificación de observadores en la comunidad^{98,99}. También se tiende a observar un mayor bienestar, un ánimo más positivo¹⁰⁰ y menos sentimiento de exclusión y dolor social -en este caso estudiado en ensayo clínico frente a placebo-¹⁰¹ con mayor empatía emocional, menor sensibilidad al rechazo social y un comportamiento más altruista. Así, se **aumentaría la sugestión** tanto social como en la relación terapeuta-paciente.⁵⁶

En resumen, existe una **creciente evidencia de que la psilocibina puede ser beneficiosa para tratar diversos trastornos psiquiátricos**. De hecho, los primeros datos en ansiedad y depresión arrojan **efectos muy potentes**, superiores a los de cualquier otro tratamiento. Estos efectos pueden ser explicados tanto por el mecanismo de acción en los receptores 5-HT_{2A} como por los cambios cognitivo-conductuales que derivan de la fenomenología de la experiencia. Parece que ambos aspectos son esenciales en el efecto terapéutico, ya que, aunque los usuarios que consumen LSD de forma regular en dosis sin efectos psicológicos (**microdosis**) reportan mejoras cognitivas, de ánimo y de creatividad, estos resultados pueden ser explicados por el sesgo de expectativa¹⁰² y el efecto placebo; no pudiendo haber sido demostrados en ensayos clínicos¹⁰³.

5. Comparativa e interacciones con otros fármacos

Las **características farmacológicas, fenomenológicas y clínicas de la psilocibina son muy diferentes** a la mayoría de tratamientos psiquiátricos. Así, se parecerían más a los antibióticos, la cirugía o la terapia electroconvulsiva (donde una sola dosis o sesión es determinante para el curso clínico), que a fármacos como los antidepresivos, que necesitan semanas de latencia para que se comiencen a notar sus efectos. El equivalente más cercano sería el Crecimiento Postraumático -la pareja positiva del Trastorno de Estrés Postraumático- un cambio positivo que un individuo experimenta como resultado del proceso de lucha que emprende a partir de la vivencia de un suceso traumático.¹⁰⁴

Sin embargo, es indispensable compararla con el tratamiento más utilizado para las patologías que principalmente nos ocupan: la depresión y la ansiedad. Los **antidepresivos** son fármacos basados en la evidencia con amplia experiencia de uso y de eficacia -aparentemente, como se argumentará en la discusión- demostrada. Sin embargo, existen varios problemas que hacen que **disminuya la adherencia al tratamiento**, como el mencionado periodo de latencia y los efectos secundarios -ganancia de peso, diarrea, náuseas, disfunción sexual (70-80% pacientes con ISRS), alteraciones del sueño-, así como tratarse de tratamientos diarios a largo plazo. Además, aumentan el riesgo de suicidio entre los pacientes jóvenes, tienen riesgos en embarazadas, los pacientes mayores

tienen mayor riesgo de ataque vascular cerebral y aumentan la muerte por todas las causas. Parece que el 20% de los pacientes experimentan el síndrome de discontinuación de antidepresivos y existe mayor riesgo de recaer en la depresión que con placebo.¹⁰⁵ La tasa de recaída para el placebo, la terapia cognitiva y la terapia interpersonal son del 33-36%, mientras que para los antidepresivos es del 50%.¹⁰⁶ Pero estas terapias son largas y de difícil acceso para muchos pacientes, por lo que los antidepresivos son los fármacos más usados en la práctica clínica. La **psilocibina**, por otro lado, todavía se trata de una sustancia con poca evidencia y que se usa solo en entornos experimentales, aunque tenga una experiencia de uso muy extendida en contextos rituales. Por el contrario, al poder realizarse el tratamiento en una o pocas sesiones, no existe el riesgo de que no exista una buena adherencia al tratamiento. Existen hipótesis sobre el **diferente mecanismo de acción de ambas sustancias**: los antidepresivos actuarían principalmente sobre el sistema de adaptación pasiva del receptor 5-HT_{1A}R, aumentando la tolerancia a las fuentes de estrés, mientras que la psilocibina actuaría aumentando la adaptación activa del receptor 5-HT_{2A}, aumentando la capacidad de cambio para superar la fuente estresora. Futuras investigaciones deben determinar si ambos fármacos actúan de forma independiente, sinérgica o, como indican algunas teorías, antagónica.¹⁰⁷ En todos los estudios discutidos era un criterio de exclusión el estar en un tratamiento antidepresivo actual para evitar confundir los resultados, ya que se ha demostrado una **menor respuesta al LSD** por parte de pacientes con consumo crónico de antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS)¹⁰⁸ y una **respuesta aumentada** con la toma concomitante de inhibidores de la monoamina oxidasa (IMAOs). También se han descartado por la posibilidad de producir un síndrome serotoninérgico -aunque parece improbable-¹⁵, por el principio de precaución.

Otra comparación que se debe hacer es entre la psilocibina y **otras drogas o fármacos**. Como se ha comentado, el efecto secundario más preocupante de la psilocibina es el poder desatar un trastorno psicótico latente. Sin embargo, la FDA ya ha aprobado el Epidiolex (cannabidiol) como tratamiento de algunas epilepsias¹⁰⁹ y el **cannabis** ya se encuentra legalizado en muchas partes del mundo, a pesar de tener una fracción atribuida de riesgo del 8-13% de todos los casos de esquizofrenia, con el doble de riesgo relativo de producir psicosis y esquizofrenia en pacientes vulnerables de forma dosis-dependiente.¹¹⁰ La combinación entre ISRS y **ayahuasca** es mucho más probable que produzca un síndrome serotoninérgico que con la psilocibina.¹¹¹ El **Xanax (Alprazolam)** ya es la segunda “droga” más asociada a la conducción, tras el alcohol, en EEUU y ha despertado mucha preocupación su aumento como droga de abuso. La intoxicación por **Paracetamol** provocó 95668 ingresos en Australia entre 2007 y 2017, siendo solo 22997 por sobredosis intencionada, resultando en 205 muertes en total durante ese periodo.¹¹² Actualmente se vive también en EEUU una “**epidemia de opiodes**”, provocada en su mayor parte por la dependencia provocada por una mala prescripción y, sobre todo, una mala discontinuación y deprescripción con el subsecuente consumo ilegal posterior. Sin embargo, la psilocibina se viene consumiendo de manera generalizada -aunque no muy popular- sin grandes problemas públicos. El Centre for Crime and Justice Studies de UK realizó una **revisión** en 2010 del **daño global de una serie de drogas**, concluyendo que

en la escala de daño global -que incluye mortalidad, toxicidad, coste económico, crimen, pérdida de relaciones, daño medioambiental...- el **alcohol** (legalizado en casi todo el mundo, sin potencial clínico conocido y, principalmente, uso recreativo) puntuaba el más alto (72) frente a los *mushrooms* (setas), con una puntuación de 5 (**figura 14**).¹¹³ Todos estos ejemplos demuestran que la psilocibina no es una sustancia prohibida por su perfil de seguridad (todas estas tienen muchos más riesgos), sino por su contexto histórico y social.

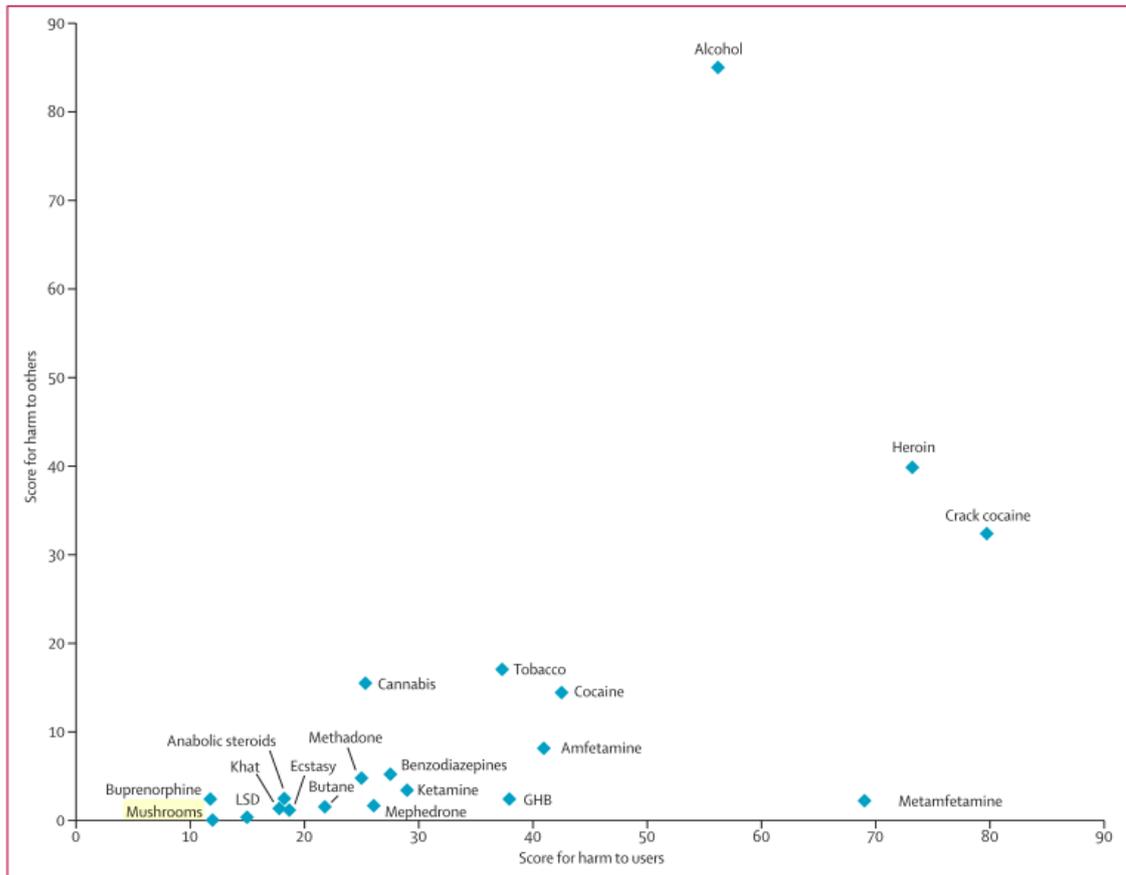


Figure 3: Drugs shown for their harm to users and harm to others
LSD=lysergic acid diethylamide. GHB=γ hydroxybutyric acid.

FIG. 14 Diferentes drogas clasificadas en función de su capacidad para hacer daño a los usuarios y a otros.¹¹³

6. Futuro y nuevas perspectivas

Los estudios clínicos descritos están abriendo las puertas a un **renacer en el estudio de los psicodélicos**, tanto en ámbitos de investigación básica como clínica.

Existen varios grupos de investigación que abogan por incluir a los psicodélicos como una **herramienta básica en el estudio neurocientífico de la conciencia** por su tiempo de acción rápido y breve y sus efectos novedosos y dosis-dependientes en esferas tan variables como la percepción, la emoción o el yo. Poco se sabe sobre el posible **papel endógeno de los psicodélicos**, aunque se cree que el DMT es sintetizado y tiene acción

en el SNC fisiológicamente.¹¹⁴ **Fuera del cerebro**, todavía queda mucho por saber sobre el efecto de la psilocibina. Se ha demostrado la implicación del receptor 5-HT_{2A} en la regeneración hepática a través de la serotonina derivada de las plaquetas, en el sistema cardiovascular y en las contracciones uterinas.¹¹⁵ También se sabe que participa en efectos **anti-inflamatorios**, con cambios epigenéticos que estimulan genes anti-inflamatorios y la supresión del TNF- α .⁶² De hecho, solo un 1-2% de la serotonina se encuentra en el cerebro.³⁰ Estudiar más profundamente los cambios somáticos y la representación cerebral de los mismos que se dan tras el consumo de psicodélicos aportaría mucho a la comprensión de sus efectos. Sería así interesante una perspectiva en la que tuvieran cabida las **teorías somáticas de la emoción**, que aseguran que estas son percepciones de los cambios somáticos o de la representación cerebral de los mismos.¹¹⁶ Se ha propuesto incluso que podrían tener un papel en tratamientos de trastornos de la percepción corporal como la anorexia.¹¹⁷ Se necesita **mayor información** para conocer el efecto de la psilocibina más a largo plazo, para poder establecer el intervalo ideal si se hicieran varias sesiones. Quizá la investigación se enriquecería uniendo las correlaciones de imagen de los estados cerebrales con un **estudio estructurado de las diferentes fenomenologías de cada experiencia**, relacionándolas con la propiocepción somática y la interpretación que de ella hace el cerebro.

A **nivel clínico**, dos estudios tienen el estatus de **Breakthrough Therapy de la FDA**. Este estatus permite acelerar los tiempos necesarios para pasar de la fase II a la fase III de estos ensayos clínicos. Para conseguirlo, la FDA debe considerar lo siguiente sobre el nuevo fármaco:

Un resultado clínicamente significativo en la mortalidad o morbilidad irreversible o en síntomas que suponen una seria consecuencia de la enfermedad, [...] [incluidos] un efecto en un resultado sustituto establecido, [...] un resultado intermedio que prediga un beneficio clínico probable y razonable, [...] y un perfil de seguridad aumentado significativamente comparado con la terapia disponible [...] con evidencia de eficacia similar.¹¹⁸

Uno de cada tres medicamentos con este privilegio es posteriormente aprobado para su uso clínico. El **Usona Institute** ha solicitado realizar ensayos en fase III y la posibilidad de usar la psilocibina para “uso compasivo”, como una herramienta más de cuidados paliativos, lo que ampliaría la cohorte de su estudio.¹¹⁹ La compañía **Compass Pathways** está realizando un ensayo clínico aleatorizado paralelo cuádruple ciego fase II para comparar la seguridad y la eficacia de tres dosis distintas de psilocibina en pacientes con depresión resistente al tratamiento. La empresa estima reclutar 216 participantes y terminar el estudio en diciembre de 2020.¹²⁰

Actualmente se encuentran **registrados como “clinical trials”** en la *U.S. National Library of Medicine* estudios de tratamiento fase I y II con psilocibina para el TOC, la cefalea postraumática, migraña (la ergotamina, fármaco usado en migrañas resistentes, es receptor del 5-HT_{2A})³⁰, cefalea en racimos, anorexia nerviosa, psicoterapia en SIDA y adicción al crack, opioides, tabaco y alcohol.¹²¹

Parece que nos encontramos a las **puertas de un gran cambio** en las terapias para los trastornos psiquiátricos. No solo la psilocibina, **otras muchas sustancias psicodélicas** han demostrado su eficacia en ensayos clínicos preliminares. Ya en marzo de 2019 la FDA aprobó la esketamina, un derivado de la ketamina -lista III- que se aplica en forma de spray nasal, como tratamiento de la depresión resistente en pacientes muy seleccionados y bajo supervisión estricta del médico prescriptor. Todavía no se conoce si el efecto de la esketamina es a través de receptores opiodes o inhibiendo la unión del glutamato al receptor NMDA. Que una sustancia con un perfil de seguridad mucho más peligroso y con un mecanismo de acción poco claro ya se encuentre en el mercado indica el alto interés que existe en estos nuevos tratamientos. Además, cuatro ensayos clínicos fase III que estudian el tratamiento del trastorno de estrés postraumático con MDMA están cerca de concluir. Los resultados prometedores de los estudios fase II hacen que sea probable que esté aprobado para 2021. En Denver y Oakland se han **descriminalizado** los “hongos mágicos”, no pudiendo gastar recursos en imponer procesos penales para las personas que se encuentren en posesión de la droga y en Canadá ya se ha utilizado la Sección 56 de excepción del *Controlled Drugs and Substances Act* para autorizar a una paciente el uso de psilocibina como analgésico.¹²² Los resultados plasmados en este trabajo sugieren que a **medio-largo plazo** la psilocibina se tratará de **una herramienta terapéutica más** en manos de los facultativos.

DISCUSIÓN

Ahora ya se puede entender por qué en este trabajo se considera “**psicodélica**” la palabra más adecuada para describir a esta sustancia. Los padres de este término fueron Aldous Huxley¹²³ y Humphry Osmond¹²⁴, quienes consideraban que los estados mentales podían ser descritos según su posición en un **eje con dos extremos** (cada uno con sus ventajas e inconvenientes). Por un lado, existiría uno de **concepciones estructuradas**, inhibido, que permitiría aplicar la atención a tareas concretas para actuar de forma eficiente (*exploitaiton*), pero que sobreexpresado produciría fenómenos de comportamiento y pensamiento restrictivos y rígidos como la rumiación y la adicción, con estados metacognitivos de autoevaluación y autoconciencia excesivas propios de la depresión, la ansiedad y el TOC. Por otro lado, se encontraría otro más **exploratorio y aleatorio** (*exploration*), sin filtros al subconsciente, la percepción o las conexiones entre redes neuronales, que permitiría descubrir nuevas formas creativas de enfrentarse al mundo, pero que no sería eficiente ni preciso -de ahí la infabilidad difusa de la experiencia psicodélica- en las tareas más comunes adaptativas biológica y socialmente, siendo propio de patologías psicóticas como la esquizofrenia.¹²⁵

The entropic brain hypothesis

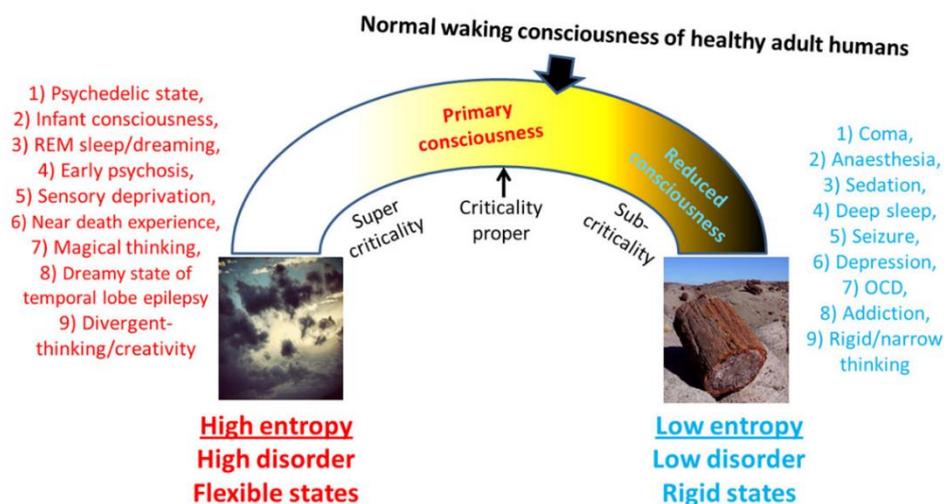


FIG. 15 Capacidad psicodélica de la psilocibina, describiendo diferentes estados mentales según cada extremo de entropía (en rojo, a la izquierda, alta; en azul, a la derecha, baja).⁵²

El **primer estado** se correspondería con el de procesamiento secundario psicoanalítico, relacionado con una baja entropía global del cerebro y una correlación inversa de la DMN y la RNOT, siendo propio de la mayoría de seres humanos en su día a día en el mundo moderno; mientras que el **segundo** sería de procesamiento primario, con una alta entropía, en el que predominaría la desintegración de la DMN y la falta de correlación inversa con la RNOT, junto con la disminución de la inhibición manifestada en las ondas α . Este estado sería propio de los estados psicodélicos, la mente de los niños, el sueño REM, las experiencias extremas, la privación sensorial, la epilepsia -las similitudes entre las características de la epilepsia y de las experiencias místicas han sido ampliamente estudiadas, un estado que Javier Álvarez denominó como “hiperia”¹²⁶- y el estado

exaltado de pensamiento mágico, divergente y creativo. Se trataría, pues, de una **dualidad fundamental (figura 15)** entre el orden y el caos, lo conocido y lo desconocido, lo predecible y lo nuevo, lo cierto y lo incierto, lo apolíneo y lo dionisiaco, la seguridad del ego de saber cómo es el yo y el mundo *para sí* frente a la aleatoriedad y la inseguridad que supone el mundo *en sí*. Así, el uso del término psicodelia o “manifestación de la mente” sería una forma de poner en relieve que la psilocibina consigue un **estado temporal** de la mente que es fisiológico pero que raramente se puede manifestar en el mundo moderno. Un estado de **inestabilidad perceptiva, flexibilidad cognitiva y gran conectividad**, con un rango más ancho de experiencias y una menor atadura a las concepciones previas que facilita tanto el **pensamiento nuevo, maleable y dispuesto al cambio** cognitivo y conductual como la posibilidad de fenómenos similares a la psicosis.³³

De momento, existen varios **problemas metodológicos** que invitan a la prudencia. Todos los estudios tienen una **muestra** menor a 100 participantes -aunque esto no ha impedido que alcancen la significación estadística-, con una mayoría de hombres y con criterios de inclusión bastante estrictos. Esto puede comprometer la **validez externa** de estos estudios, que pueden encontrar problemas en demostrar su efectividad en entornos clínicos más amplios y reales. Normalmente no se declaran **conflictos de interés**, sin embargo los autores de los estudios presentados son un número reducido de personas con vinculación directa con unas pocas instituciones: el Usona Institute, la Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies (MAPS) y el Heffter Research Institute, así como tan solo seis universidades: University of Alabama in Birmingham, Johns Hopkins University, Imperial College London, New York University, University of California-San Francisco y Yale.

Otros problemas son **intrínsecos** a la sustancia y sus posibilidades de estudio, siendo más difíciles de evitar. Casi todos los estudios descriptivos mostrados se ven afectados por el **sesgo de selección y de memoria**, ya que la mayoría de consumidores de psilocibina tiene un perfil concreto (hombre caucásico con apertura a la experiencia) y se basan en encuestas *online* sobre experiencias lejanas. Es difícil diseñar ensayos clínicos convencionales, ya que pocos pacientes están dispuestos a tomar psicodélicos -dificulta el **reclutamiento**- y no hay fármacos que puedan **compararse** de forma directa en una sola sesión y con efectos perdurables más allá del placebo. Los resultados se ven también afectados de forma ineludible por el **sesgo de atención** y el **set and setting**, por lo que resultará muy difícil llevar a cabo estudios multicéntricos y comparar los resultados entre diferentes centros de investigación. Puede que en un futuro se puedan crear diseños metodológicos que minimicen el efecto de estos sesgos, pero hay dos problemas aún más profundos y sutiles que hacen de los psicodélicos unas sustancias muy especiales.

En primer lugar, dentro de los **problemas intrínsecos**, parece que el papel fundamental de los psicodélicos es **eliminar las resistencias** - reiniciando patrones rumiativos de pensamiento y circuitos de recompensa- en personas **ya decididas a cambiar** y con **deseo y esperanza** de que la psilocibina funcione. Esto explicaría una alta eficacia en pacientes seleccionados con alto deseo de curación. Sin embargo, una vez más, no se sabe cuál sería

la efectividad en grupos más amplios de pacientes. Ahora bien, nos encontramos ante una **situación nueva** a la hora de **evaluar la efectividad** de un fármaco. Normalmente, la expectativa afecta en gran medida al resultado de un tratamiento, tanto que es el principio del efecto placebo. Sin embargo, en este caso no afecta solo en este sentido. La propia experiencia del tratamiento -su fenomenología- y, por tanto, el efecto del mismo, se ven **cualitativamente modificados por las expectativas**. Muchos de los cambios en la percepción parecen deberse a las concepciones previas sobre la sustancia y al entorno cultural, pudiendo incluso darse experiencias parecidas a las de altas dosis de psilocibina administrando un placebo.¹²⁷ Aunque, como hemos visto, puede tratarse de un fármaco eficaz y seguro, tomarlo con miedo o de forma indeseada pueden convertirlo en poco efectivo y con grandes efectos secundarios. Para bien o para mal, estas sustancias se ven especialmente afectadas por el fenómeno psicológico de la **profecía autocumplida**: “si los individuos definen las situaciones como reales, son reales en sus consecuencias”.¹²⁸ Así, de una “**concepción recreativa**” se suele derivar una “experiencia no desafiante” y de unas “**intenciones claras espirituales**” se suele derivar una “experiencia mística”.⁶⁹ Todo esto indica que más investigación llevaría a una concepción más real de la sustancia, que llevaría a resultados clínicos más reales y por tanto a una mejor investigación. Podría ser una explicación de por qué su estudio se ha dado en oleadas. En la **Global Drug Survey de 2019**, aquellos que habían consumido en alguna ocasión psilocibina estaban mucho más dispuestos a tratarse con ella que los que nunca lo habían experimentado (59% frente a un 18%).¹²¹ Queda mucho por recorrer hasta acabar con los prejuicios que lastran el progreso científico, y también muchas **preguntas metodológicas** -¿cómo medir el efecto farmacológico real de una sustancia con estas características?- y **éticas** -¿cuánta información hay que dar al paciente para no predisponer demasiado su experiencia, manteniendo su derecho a un consentimiento informado?, ¿es legítimo proponer un tratamiento que puede cambiar radicalmente la personalidad del paciente?, ¿- por hacernos.

En **segundo lugar**, existe un problema que no es exclusivo de la psilocibina. Como se ha mencionado, es muy difícil **no romper el ciego** en este tipo de estudios. Pero tampoco en los estudios del tratamiento estándar, los antidepresivos, es fácil, ya que muchos de los pacientes saben qué brazo de tratamiento están tomando por los efectos adversos descritos o por estar familiarizados con algunos efectos sutiles del fármaco. El efecto de un **placebo activo** se ha demostrado sustancialmente mayor que el de un inactivo¹⁰⁶, lo que sumado a una mayor confianza de los pacientes en la curación por saber que están tomando un antidepresivo (normalmente novedoso) en lugar de placebo podría explicar mucho -o todo- del efecto de los antidepresivos. ¿Cómo se explica entonces que sean fármacos aprobados con un gran número de estudios y años de uso clínico a sus espaldas? Si se tienen en cuenta los ensayos clínicos no publicados, el **efecto resultante es muy pequeño** en el mejor de los casos. La **media de disminución de los síntomas** en este análisis¹⁰⁶, si se descuenta el efecto del placebo, es de 1,62-2,56 puntos en la escala HAM-D, que tiene 53; y el efecto medido en diferencia de medias estandarizada (DME) es de 0,23-0,34 también al descontarlo. En el caso del tratamiento de la ansiedad con paroxetina el efecto es de 0,27. La guía NICE establece una diferencia de 3 puntos en la escala HAM-

D y un efecto de al menos 0,5 (moderado) como clínicamente significativo. Por otro lado, la FDA necesita tan solo dos ensayos clínicos para aprobar un fármaco, pero no existe un límite superior de ensayos que se puedan realizar, por lo que muchos en los que no se encuentran diferencias se repiten. El **75% del efecto de cualquier antidepressivo es atribuible al placebo**, ya sean ISRS, tricíclicos, ISRN, ISRSN, oprimamol -antagonista del receptor de histamina- o incluso la tianeptina -un potenciador de la recaptación de serotonina-, siendo el **efecto aislado de cualquiera del 26-28%**.¹⁰⁵ El efecto en ensayos clínicos es 4.59 (IC95% 2.61-6.56) veces mayor que en estudios observacionales, lo que pone **en duda la efectividad de los antidepressivos** en entornos clínicos reales más allá del efecto placebo activo.¹²⁹

Un meta-análisis de 2018, el más grande hasta la fecha, de estudios publicados y no publicados concluyó que los 21 antidepressivos estudiados eran más eficaces que el placebo. Sin embargo, también se obtuvo la siguiente información: el 73% de los estudios tenían sesgos moderados, los más recientes reportaban menos eficacia por analizarse por intención de tratar, en general el mismo fármaco daba mejores resultados si era nuevo que viejo, estaban financiados por las empresas farmacéuticas 409 de los 522 estudios analizados (y los que no, no declaraban cómo estaban financiados, reconociéndose que faltan muchos por hacerse públicos), todos tenían una respuesta similar comparada con placebo (y muy diferente comparada con otro antidepressivo), casi todos los estudios duraban tan solo 6-8 semanas, solo un 17,7% comunicó la tasa de respuesta concreta, no se comparó ninguno con psicoterapia, la calidad GRADE fue moderada para agomelatina, escitalopram, citalopram y mirtazapina (siendo el resto baja o muy baja) y los autores reconocen el efecto clínico como “leve” y en gran medida compartido con el placebo.¹³⁰

Se necesita mayor investigación sobre las sutilezas del efecto placebo y la capacidad de los pacientes y prescriptores para romper el ciego, para así saber realmente si los antidepressivos son **moderadamente efectivos** (como parece desprenderse de la lectura superficial de los datos), **poco efectivos** (lo más probable) o **no tienen efecto** más allá del placebo (una posibilidad controvertida pero que no se puede descartar). Por tanto, a la luz de estos datos, parece que la psilocibina podría verse afectada por el mismo efecto. Sin embargo, en el terreno psicofarmacológico, y en la medicina en general, los mayores avances se han producido de forma empírica, a base de ensayo y error. Por eso, en el peor de los casos, nos encontraríamos ante un **placebo activo** de **adherencia completa** y con **pocos efectos secundarios en entornos adecuados**, que se da **en una sola dosis** y con **efecto inmediato** en la **esfera psicológica** -donde se pretende que ejerza su mecanismo de acción-. El efecto sería radicalmente distinto al de los tratamientos clásicos -que en general se dirigen más al malestar que a la etiología- y más parecido al enfoque de la **terapia de aceptación y compromiso**, cuyo objetivo es mejorar la “flexibilidad psicológica” a través de **seis procesos**: interiorizar la voluntad de experimentar emociones dolorosas, “desfragmentar” los patrones de pensamiento rígidos, explorar/observar la experiencia, contactar con el momento presente, reflexionar sobre los valores y comprometerse con acciones al servicio de esos valores.⁹² Por último, ayudaría con el malestar asociado a la idea de la muerte, un tipo de miedo y depresión en

el que no son muy útiles los antidepresivos, ya que no se trata tanto de un trastorno del ánimo, sino existencial. Por tanto, y de momento, supone un gran potencial para conseguir una “buena muerte” en **cuidados paliativos**.

Nos encontramos ante un **momento crucial en la historia** de los psicodélicos y del resto de drogas. La reciente corriente cultural despenalizadora ha permitido realizar todos estos ensayos clínicos que han conseguido demostrar el alto potencial de uso clínico que tiene la psilocibina, lo que puede provocar dos problemas. En **primer lugar**, existe el riesgo de ir hasta el **otro lado de la balanza**, como ha ocurrido con la crisis de opioides en EEUU y empieza a ocurrir con el cannabis, y que la psilocibina se convierta en un problema de **salud pública**. A pesar de que la intensidad de la experiencia hace que se trate de una **sustancia poco atractiva** con un consumo estable y bajo en todos los países (2,4% de la población española de 15-64 años lo había consumido alguna vez en la vida, frente al 35,2% del cannabis)¹³¹, podría llegar un punto en el que aumentara enormemente su consumo, ya que el precio en la calle del equivalente de 1 gramo de psilocibina pura en forma de setas que la contengan es 13 veces menor.¹³² Por ello, es fundamental que la sociedad y la comunidad médica no se lleven la impresión de que la psilocibina es una panacea inocua. Según la Global Drug Survey, el 60% de aquellos que participaron en sesiones con “neo-chamanes” lo hicieron sin que antes se les preguntara nada por sus antecedentes.¹²³ Para evitarlo, debemos extremar el espíritu crítico y enfatizar todo lo posible los potenciales peligros, muchas veces imprevisibles, que puede tener la psilocibina. Y, sobre todo, cómo pueden prevenirse y en que grupos de riesgo son más probables.

En **segundo lugar**, en el caso de que se demostrara su eficacia, sería muy difícil implantarla como tratamiento disponible en un Sistema Nacional de Salud como el español. Sería necesario formar a psicólogos y psiquiatras especializados para poder llevar a cabo sesiones individuales de hasta 6 horas, sin incluir la preparación previa y la integración posterior, en entornos agradables y tranquilos, específicamente diseñados. Todo esto parece bastante lejano de conseguir, sobre todo teniendo en cuenta el fuerte debate que un tratamiento de este tipo despertaría. Además, no sería un tratamiento coste-efectivo -cada gramo de psilocibina usado en investigación cuesta entre 7000 y 10000 dólares¹²³- ni atractivo de producir para la industria farmacéutica -cada paciente consumiría muy pocas dosis-. Estamos ante la prueba de que la medicina no puede reducirse solamente al conocimiento basado en la evidencia, sino que está completamente determinada por el contexto social, económico y político. Así, llegaría un momento en el que se regularan de tal forma que solo pudieran ser **consumidas por gente de países desarrollados y con alto poder adquisitivo**. De hecho, ya existen empresas como la holandesa *Synthesis Retreat* que ofrece retiros de 3 días para crecimiento personal con psilocibina por 2000 dólares¹²³.

Éticamente, los **principios de autonomía** y de **beneficencia** se verían perjudicados si se mantiene la prohibición de la sustancia (los pacientes no podrían elegir un tratamiento eficaz), mientras que se menoscabaría el **principio de no maleficencia** si se desregulara inconscientemente y el de **equidad** si se regulara igual que en países como Holanda.

Evidentemente, no existe solución fácil a este dilema, que por otra excede los propósitos de este trabajo. De cualquier modo, los resultados muestran que lo ideal sería que la ciudadanía tomara la responsabilidad informada de volver a pensar en la psilocibina como una sustancia despenalizada a la que se debe acudir con **intenciones claras y mucho respeto** y que se debe acompañar de una **preparación previa**, un **acompañamiento psicoterapéutico** durante la experiencia (**figura 16**) que permita **aceptarla** y una **integración posterior en entornos regulados y accesibles**. Y es curioso atestiguar que este es exactamente el tipo de consumo que se ha venido realizando tradicionalmente a lo largo de miles de años y culturas: con un **ritual estructurado y guiado** -generalmente anual- en el que eran fundamentales unas **intenciones claras** -preferiblemente no recreativas- y el **respeto** a la sustancia -de origen divino-, con una serie de heurísticas evolucionadas durante siglos para evitar un “mal viaje”: **aceptación de la experiencia** -con acompañamiento musical y conocimiento de los posibles efectos-, **preparación previa** -con prácticas meditativas y conversaciones con el chamán-, **integración posterior**, así como un **entorno natural agradable y tranquilo**.¹³³



FIG. 16 A la izquierda, paciente en una sesión de psilocibina en el hospital John Hopkins.¹³⁴ A la derecha, María Sabina, conocida chamán mexicana, durante una sesión con setas con psilocibina consumidas por su hijo.¹³⁵

En este trabajo se han planteado varias teorías neuroanatómicas sobre el efecto de la psilocibina. Sin embargo, la última palabra la deberían tener los **resultados empíricos** y la **opinión de los pacientes** (ver anexo 1). Así, la farmacología de esta sustancia perdería importancia frente a su **experiencia fenoménica**, ya que aquí es donde reside la gran diferencia entre este y otros tratamientos. De hecho, el efecto antidepresivo no ha podido ser demostrado en ratas,¹³⁶ pero en humanos no se conoce ningún otro fármaco que pueda transformar tanto las creencias, conductas y personalidad de quien lo consume tan a largo plazo. Es la **experiencia radicalmente nueva** la que permite tomar perspectiva a los pacientes sobre su estado mental, su conducta y su concepción de la realidad, **sintiendo en sus propias carnes**, para bien o para mal, algunas de las lecciones que se pretenden enseñar a través de la psicoterapia, la meditación o el *mindfulness*¹³⁷, a saber: la capacidad de **ver** las experiencias y creencias con otra perspectiva; de **sentir** la conexión radical con los otros, la fascinación por el mundo, la paz mental o la catarsis que supone acceder a las propias emociones; de **entender** la pequeñez de los problemas diarios, los límites y engaños de la mente, la impermanencia del tiempo y las emociones -para poder dejarlas ir-; de **enfrentarse** al pasado y a estados mentales nuevos e incluso de **experimentar** la inexistencia, la muerte y a Dios. Así, la psilocibina actuaría en el **núcleo**

común de todas las patologías mentales: la discordancia entre lo actual, lo deseado y lo necesario. En definitiva, **ayudaría a integrarse en el regalo y la maldición que supone simplemente existir revelando, temporalmente, rincones antiguos del mundo y de la mente.**

CONCLUSIÓN

En relación con los objetivos planteados y en vista de los resultados obtenidos se concluye:

1. La psilocibina es un profármaco que al desfosforilarse forma la psilocina, la cual se absorbe y tiene metabolismo hepático y excreción por heces y renal.
2. Su mecanismo de acción se ejerce en el sistema nervioso central principalmente a través de los receptores 5-HT_{2A}, concretamente en el receptor heterodimérico específico 5-HT_{2A}/mGLU₂.
3. Es necesaria más investigación para determinar su perfil de seguridad a medio-largo plazo, aunque no puede ser considerada una sustancia de abuso. Tiene una alta seguridad en entornos controlados y una seguridad moderada-alta fuera de ellos si se consume con intenciones claras, se respeta el *set and setting*, tiene una preparación previa y una integración posterior y se contraíndica en pacientes con factores de riesgo psicóticos.
4. La experiencia fenoménica es muy variable inter e intraindividuo, pudiéndose clasificar sus efectos en somáticos, perceptuales y psicológicos, dependiendo en gran medida de la dosis y el *set and setting*. Esta experiencia puede ser muy intensa, para bien (experiencia mística) o para mal (“mal viaje”), pudiendo producir cambios de personalidad permanentes tras un solo evento.
5. Hasta la fecha, se cree que la psilocibina produce un aumento de la entropía global cerebral y de la conectividad *entre* diferentes redes neuronales, con una relajación de la precisión de la ponderación de las predicciones corticales sobre el mundo. Se produce una disgregación temporal de la DMN, las eferencias amigdalares y el filtro talámico, para posteriormente reconstituirse de forma nueva.
6. Según la evidencia actual la psilocibina tiene una eficacia clínica alta preliminar en depresión y ansiedad relacionada con el cáncer y depresión resistente al tratamiento; eficacia moderada preliminar en abuso de sustancias, potencial teórico en otras muchas patologías y potencial como una herramienta fundamental en la investigación básica neurocientífica.
7. La psilocibina tiene mejor perfil de seguridad que el resto de drogas y que muchos fármacos ampliamente utilizados, además de características únicas que la diferencian radicalmente del resto de tratamientos psiquiátricos.
8. Quedan varios problemas metodológicos, conceptuales, de salud pública y éticos que deben ser abordados para conseguir que la psilocibina se convierta efectivamente en un fármaco más.

BIBLIOGRAFÍA

1. Johnson MW, Griffiths RR, Hendricks PS, Henningfield JE. The abuse potential of medical psilocybin according to the 8 factors of the Controlled Substances Act. *Neuropharmacology*. 2018;142:143–66.
2. Nichols DE. Hallucinogens [Internet]. Vol. 101, *Pharmacology and Therapeutics*. 2004. p. 131–81. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0163725803001657>
3. Calvey T, Howells FM. An introduction to psychedelic neuroscience [Internet]. 1st ed. Vol. 242, *Progress in Brain Research*. Elsevier B.V.; 2018. 1–23 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/bs.pbr.2018.09.013>
4. Griffiths RR, Johnson MW, Carducci MA, Umbricht A, Richards WA, Richards BD, et al. Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial. *J Psychopharmacol*. 2016;30(12):1181–97.
5. Nathanson JA, Hunnicutt EJ, Kantham L, Scavone C. Cocaine as a naturally occurring insecticide. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1993;90(20):9645–8.
6. Witt PN. Drugs alter web-building of spiders: A review and evaluation. *Behav Sci*. 1971;16(1):98–113.
7. Chang S-T. Mushrooms and Mushroom Cultivation. *Encycl Life Sci*. 2001;
8. Guerra-Doce E. The Origins of Inebriation: Archaeological Evidence of the Consumption of Fermented Beverages and Drugs in Prehistoric Eurasia. *J Archaeol Method Theory*. 2015;22(3):751–82.
9. Griffiths RR, Hurwitz ES, Davis AK, Johnson MW, Jesse R. Survey of subjective “God encounter experiences”: Comparisons among naturally occurring experiences and those occasioned by the classic psychedelics psilocybin, LSD, ayahuasca, or DMT. *PLoS One*. 2019;14(4):1–26.
10. Pettigrew J. Iconography in Bradshaw rock art: Breaking the circularity. *Clin Exp Optom*. 2011 Sep;94(5):403–17.
11. Akers BP, Ruiz JF, Piper A, Ruck CAP. A Prehistoric Mural in Spain Depicting Neurotropic Psilocybe Mushrooms?1. *Econ Bot*. 2011;65(2):121–8.
12. Krebs TS, Johansen PØr. Lysergic acid diethylamide (LSD) for alcoholism: Meta-analysis of randomized controlled trials [Internet]. Vol. 26, *Journal of Psychopharmacology*. 2012 [cited 2020 Feb 8]. p. 994–1002. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22406913>
13. Nichols DE. Psychedelics. 2016;68(April):264–355.
14. Linville TM. Project MKULTRA and the Search for Mind Control: Clandestine Use of LSD Within the CIA. *Hist Capstone Res Pap 6* [Internet]. 2016;33. Available from: http://digitalcommons.cedarville.edu/history_capstones<http://digitalcommons.ced>

arville.edu/history_capstones/6

15. Johnson MW, Richards WA, Griffiths RR. Human hallucinogen research: Guidelines for safety. Vol. 22, *Journal of Psychopharmacology*. 2008. p. 603–20.
16. Drug Scheduling [Internet]. [cited 2020 Apr 26]. Available from: <https://www.dea.gov/drug-scheduling>
17. Capalbo M. Prohibición de las drogas psicoactivas (ilegales) y neopunitivismo. *Rev Redbioética / UNESCO* [Internet]. 2013 [cited 2020 Jan 29];1(7):35–44. Available from: <http://revista.redbioeticaunesco.org>
18. Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes. Lista de sustancias sicotrópicas sometidas a fiscalización internacional - Lista Verde. 2014;85225:34. Available from: <https://www.incb.org/incb/en/psychotropics/green-list.html>
19. Código Penal. LEGISLACIÓN CONSOLIDADA Ley Orgánica 10/1995, de 23 de noviembre, del Código Penal. Bol Of del Estado [Internet]. 1995;1–199. Available from: <https://www.boe.es/buscar/pdf/1995/BOE-A-1995-25444-consolidado.pdf>
20. Leonard JB, Anderson B, Klein-Schwartz W. Does getting high hurt? Characterization of cases of LSD and psilocybin-containing mushroom exposures to national poison centers between 2000 and 2016. *J Psychopharmacol*. 2018;32(12):1286–94.
21. Shirota O, Hakamata W, Goda Y. Concise large-scale synthesis of psilocin and psilocybin, principal hallucinogenic constituents of “magic mushroom.” *J Nat Prod*. 2003;66(6):885–7.
22. Tylš F, Páleníček T, Horáček J. Psilocybin - Summary of knowledge and new perspectives. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2014;24(3):342–56.
23. Brown RT, Nicholas CR, Cozzi N V., Gassman MC, Cooper KM, Muller D, et al. Pharmacokinetics of Escalating Doses of Oral Psilocybin in Healthy Adults. *Clin Pharmacokinet*. 2017 Dec 1;56(12):1543–54.
24. Meyer MR, Maurer HH. Absorption, distribution, metabolism and excretion pharmacogenomics of drugs of abuse. Vol. 12, *Pharmacogenomics*. 2011. p. 215–33.
25. Dinis-Oliveira RJ. Metabolism of psilocybin and psilocin: clinical and forensic toxicological relevance. Vol. 49, *Drug Metabolism Reviews*. Taylor and Francis Ltd; 2017. p. 84–91.
26. Passie T, Seifert J, Schneider U, Emrich HM. The pharmacology of psilocybin. *Addict Biol*. 2002;7(4):357–64.
27. Hasler F, Grimberg U, Benz MA, Huber T, Vollenweider FX. Acute psychological and physiological affects of psilocybin in healthy humans: A double-blind, placebo-controlled dose-effect study. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004;172(2):145–56.
28. Horita A, Weber LJ. The enzymic dephosphorylation and oxidation of psilocybin and psilocin by mammalian tissue homogenates. *Biochem Pharmacol*.

1961;7(1):47–54.

29. Tylš F, Páleníček T, Kadeřábek L, Lipski M, Kubešová A, Horáček J. Sex differences and serotonergic mechanisms in the behavioural effects of psilocin. *Behav Pharmacol.* 2016;27(4):309–20.
30. López-Giménez JF, González-Maeso J. Hallucinogens and serotonin 5-HT_{2A} receptor-mediated signaling pathways. In: *Current Topics in Behavioral Neurosciences.* Springer Verlag; 2018. p. 45–73.
31. Madsen MK, Fisher PM, Burmester D, Dyssegaard A, Stenbæk DS, Kristiansen S, et al. Psychedelic effects of psilocybin correlate with serotonin 2A receptor occupancy and plasma psilocin levels. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2019;44(7):1328–34. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41386-019-0324-9>
32. Vollenweider FX, Vollenweider-Scherpenhuyzen MFI, Bäbler A, Vogel H, Hell D. Psilocybin induces schizophrenia-like psychosis in humans via a serotonin-2 agonist action. *Neuroreport* [Internet]. 1998;9(17):3897–902. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9875725>
33. King C. *Entheogens , the Conscious Brain and Existential Reality.* Genotype. 2012;1(1):41.
34. Frecska E, Bokor P, Winkelman M. The therapeutic potentials of ayahuasca: Possible effects against various diseases of civilization. *Front Pharmacol.* 2016;7(MAR).
35. Lord LD, Expert P, Atasoy S, Roseman L, Rapuano K, Lambiotte R, et al. Dynamical exploration of the repertoire of brain networks at rest is modulated by psilocybin. *Neuroimage* [Internet]. 2019;199(April):127–42. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.05.060>
36. Vollenweider FX, Kometer M. The neurobiology of psychedelic drugs: Implications for the treatment of mood disorders. *Nat Rev Neurosci* [Internet]. 2010;11(9):642–51. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrn2884>
37. Solms M. The hard problem of consciousness and the free energy principle. *Front Psychol.* 2019;9(JAN):1–16.
38. Breckenridge A, Grobbee DE. Psilocybin: Promising results in double-blind trials require confirmation by real-world evidence. *J Psychopharmacol.* 2016;30(12):1218–9.
39. Swanson LR. *Unifying theories of psychedelic drug effects.* Vol. 9, *Frontiers in Pharmacology.* 2018.
40. Lebedev A V., Lövdén M, Rosenthal G, Feilding A, Nutt DJ, Carhart-Harris RL. Finding the self by losing the self: Neural correlates of ego-dissolution under psilocybin. *Hum Brain Mapp.* 2015;36(8):3137–53.
41. Kometer M, Schmidt A, Jäncke L, Vollenweider FX. Activation of serotonin 2A receptors underlies the psilocybin-induced effects on α oscillations, N170 visual-evoked potentials, and visual hallucinations. *J Neurosci.* 2013;33(25):10544–51.

42. Shipp S. Neural elements for predictive coding. *Front Psychol.* 2016;7(NOV):1–21.
43. Carhart-Harris RL, Friston KJ. REBUS and the anarchic brain: Toward a unified model of the brain action of psychedelics. *Pharmacol Rev.* 2019;71(3):316–44.
44. Carter OL, Hasler F, Pettigrew JD, Wallis GM, Liu GB, Vollenweider FX. Psilocybin links binocular rivalry switch rate to attention and subjective arousal levels in humans. *Psychopharmacology (Berl).* 2007;195(3):415–24.
45. Wittmann M, Carter O, Hasler F, Cahn BR, Grimberg U, Spring P, et al. Effects of psilocybin on time perception and temporal control of behaviour in humans. *J Psychopharmacol.* 2007;21(1):50–64.
46. Pokorny T, Duerler P, Seifritz E, Vollenweider FX, Preller KH. LSD acutely impairs working memory, executive functions, and cognitive flexibility, but not risk-based decision-making. *Psychol Med.* 2019;
47. Müller F, Liechti ME, Lang UE, Borgwardt S. Advances and challenges in neuroimaging studies on the effects of serotonergic hallucinogens: Contributions of the resting brain. *Prog Brain Res.* 2018;242:159–77.
48. Zhu X, Wang X, Xiao J, Liao J, Zhong M, Wang W, et al. Evidence of a dissociation pattern in resting-state default mode network connectivity in first-episode, treatment-naïve major depression patients. *Biol Psychiatry [Internet].* 2012;71(7):611–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.10.035>
49. Carhart-Harris RL, Leech R, Erritzoe D, Williams TM, Stone JM, Evans J, et al. Functional connectivity measures after psilocybin inform a novel hypothesis of early psychosis. *Schizophr Bull.* 2013;39(6):1343–51.
50. Atasoy S, Vohryzek J, Deco G, Carhart-Harris RL, Kringelbach ML. Common neural signatures of psychedelics: Frequency-specific energy changes and repertoire expansion revealed using connectome-harmonic decomposition [Internet]. 1st ed. Vol. 242, *Progress in Brain Research.* Elsevier B.V.; 2018. 97–120 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/bs.pbr.2018.08.009>
51. Kometer M, Pokorny T, Seifritz E, Vollenweider FX. Psilocybin-induced spiritual experiences and insightfulness are associated with synchronization of neuronal oscillations. *Psychopharmacology (Berl).* 2015;232(19):3663–76.
52. Carhart-Harris RL, Leech R, Hellyer PJ, Shanahan M, Feilding A, Tagliazucchi E, et al. The entropic brain: A theory of conscious states informed by neuroimaging research with psychedelic drugs. *Front Hum Neurosci [Internet].* 2014;8(1 FEB):20. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnhum.2014.00020/abstract>
53. Carhart-Harris RL, Erritzoe D, Williams T, Stone JM, Reed LJ, Colasanti A, et al. Neural correlates of the psychedelic state as determined by fMRI studies with psilocybin. *Proc Natl Acad Sci U S A [Internet].* 2012;109(6):2138–43. Available from: <https://www.pnas.org/content/109/6/2138.long>
54. Mertens LJ, Wall MB, Roseman L, Demetriou L, Nutt DJ, Carhart-Harris RL.

- Therapeutic mechanisms of psilocybin: Changes in amygdala and prefrontal functional connectivity during emotional processing after psilocybin for treatment-resistant depression. *J Psychopharmacol.* 2020;34(2):167–80.
55. Kraehenmann R, Schmidt A, Friston K, Preller KH, Seifritz E, Vollenweider FX. The mixed serotonin receptor agonist psilocybin reduces threat-induced modulation of amygdala connectivity. *NeuroImage Clin.* 2016;11:53–60.
 56. Preller KH, Vollenweider FX. Modulation of Social Cognition via Hallucinogens and “Entactogens.” *Front Psychiatry.* 2019;10(December):1–13.
 57. Spitzer M, Thimm M, Hermle L, Holzmann P, Kovar KA, Heimann H, et al. Increased activation of indirect semantic associations under psilocybin. *Biol Psychiatry.* 1996;39(12):1055–7.
 58. Carhart-Harris RL, Roseman L, Bolstridge M, Demetriou L, Pannekoek JN, Wall MB, et al. Psilocybin for treatment-resistant depression: FMRI-measured brain mechanisms. *Sci Rep.* 2017;7(1).
 59. Griffiths RR, Richards WA, Johnson MW, McCann UD, Jesse R. Mystical-type experiences occasioned by psilocybin mediate the attribution of personal meaning and spiritual significance 14 months later. *J Psychopharmacol.* 2008;22(6):621–32.
 60. MacLean KA, Johnson MW, Griffiths RR. Mystical experiences occasioned by the hallucinogen psilocybin lead to increases in the personality domain of openness. *J Psychopharmacol.* 2011;25(11):1453–61.
 61. Martin DA, Nichols CD. The effects of hallucinogens on gene expression. In: *Current Topics in Behavioral Neurosciences.* 2018. p. 137–58.
 62. Flanagan TW, Nichols CD. Psychedelics as anti-inflammatory agents. *Int Rev Psychiatry* [Internet]. 2018;30(4):363–75. Available from: <https://doi.org/10.1080/09540261.2018.1481827>
 63. Isbell H, Wolbach AB, Wikler A, Miner EJ. Cross tolerance between LSD and psilocybin. *Psychopharmacologia.* 1961;2(3):147–59.
 64. Winstock A, Barratt M, Ferris J, Maier L. Global Drug Survey. 2012 [cited 2020 Apr 19];(April):115. Available from: <https://www.globaldrugsurvey.com/>
 65. Strassman RJ. Adverse reactions to psychedelic drugs. A review of the literature. Vol. 172, *Journal of Nervous and Mental Disease.* 1984. p. 577–95.
 66. Müller K, Püschel K, Iwersen-Bergmann S. [Suicide under the influence of “magic mushrooms”]. *Arch Kriminol* [Internet]. [cited 2020 Mar 15];231(5–6):193–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23878898>
 67. Studerus E, Kometer M, Hasler F, Vollenweider FX. Acute, subacute and long-term subjective effects of psilocybin in healthy humans: A pooled analysis of experimental studies. *J Psychopharmacol.* 2011;25(11):1434–52.
 68. Carbonaro TM, Bradstreet MP, Barrett FS, MacLean KA, Jesse R, Johnson MW, et al. Survey study of challenging experiences after ingesting psilocybin

- mushrooms: Acute and enduring positive and negative consequences. *J Psychopharmacol*. 2016;30(12):1268–78.
69. Haijen ECHM, Kaelen M, Roseman L, Timmermann C, Kettner H, Russ S, et al. Predicting responses to psychedelics: A prospective study. *Front Pharmacol*. 2018;9(NOV).
 70. Halpern JH, Lerner AG, Passie T. A Review of Hallucinogen Persisting Perception Disorder (HPPD) and an Exploratory Study of Subjects Claiming Symptoms of HPPD. *Current Topics in Behavioral Neurosciences. Curr Top Behav Neurosci Behav Neurosci*. 2016;333–60.
 71. Halpern JH, Pope HG. Hallucinogen persisting perception disorder: What do we know after 50 years? *Drug Alcohol Depend*. 2003;69(2):109–19.
 72. Orsolini L, Papanti GD, De Berardis D, Guirguis A, Corkery JM, Schifano F. The “Endless Trip” among the NPS users: Psychopathology and psychopharmacology in the Hallucinogen-persisting perception disorder. A systematic review. *Front Psychiatry*. 2017;8(NOV).
 73. Larsen JK. Neurotoxicity and LSD treatment: a follow-up study of 151 patients in Denmark. *Hist Psychiatry*. 2016;27(2):172–89.
 74. Nef HM, Möllmann H, Hilpert P, Krause N, Troidl C, Weber M, et al. Apical regional wall motion abnormalities reminiscent to Tako-Tsubo cardiomyopathy following consumption of psychoactive fungi. *Int J Cardiol [Internet]*. 2009;134(1):e39–41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2007.12.064>
 75. Lim TH, Wasywich CA, Ruygrok PN. A fatal case of “magic mushroom” ingestion in a heart transplant recipient. *Intern Med J*. 2012;42(11):1268–9.
 76. Vardy MM, Kay SR. LSD Psychosis or LSD-Induced Schizophrenia?: A Multimethod Inquiry. *Arch Gen Psychiatry*. 1983;40(8):877–83.
 77. Krebs TS, Johansen PØ. Psychedelics and mental health: a population study. *PLoS One*. 2013;8(8).
 78. Hendricks PS, Johnson MW, Griffiths RR. Psilocybin, psychological distress, and suicidality. Vol. 29, *Journal of Psychopharmacology*. SAGE Publications Ltd; 2015. p. 1041–3.
 79. Bogenschutz MP, Forcehimes AA, Pommy JA, Wilcox CE, Barbosa P, Strassman RJ. Psilocybin-assisted treatment for alcohol dependence: A proof-of-concept study. *J Psychopharmacol*. 2015;29(3):289–99.
 80. Johnson MW, Garcia-Romeu A, Cosimano MP, Griffiths RR. Pilot study of the 5-HT_{2A}R agonist psilocybin in the treatment of tobacco addiction. *J Psychopharmacol*. 2014;28(11):983–92.
 81. Garcia-Romeu AP, Noorani T, Griffiths RR, Johnson MW. Long-term follow-up of psilocybin-facilitated smoking cessation: Abstinence outcomes and qualitative analysis of participant accounts. *Drug Alcohol Depend [Internet]*. 2015;156:e78. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2015.07.1130>

82. Garcia-Romeu A, Davis AK, Erowid F, Erowid E, Griffiths RR, Johnson MW. Cessation and reduction in alcohol consumption and misuse after psychedelic use. *J Psychopharmacol.* 2019;33(9):1088–101.
83. Doblin R. Dr. Leary's concord prison experiment: A 34-year follow-up study. *J Psychoactive Drugs.* 1998;30(4):419–26.
84. Hendricks PS, Clark CB, Johnson MW, Fontaine KR, Cropsey KL. Hallucinogen use predicts reduced recidivism among substance-involved offenders under community corrections supervision. *J Psychopharmacol.* 2014;28(1):62–6.
85. Hendricks PS, Crawford MS, Cropsey KL, Copes H, Sweat NW, Walsh Z, et al. The relationships of classic psychedelic use with criminal behavior in the United States adult population. *J Psychopharmacol.* 2018;32(1):37–48.
86. Grob CS, Danforth AL, Chopra GS, Hagerty M, McKay CR, Halberstad AL, et al. Pilot study of psilocybin treatment for anxiety in patients with advanced-stage cancer. *Arch Gen Psychiatry.* 2011 Jan;68(1):71–8.
87. 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.* 2016;30(12):1165–80.
88. Agin-Liebes GI, Malone T, Yalch MM, Mennenga SE, Ponté KL, Guss J, et al. Long-term follow-up of psilocybin-assisted psychotherapy for psychiatric and existential distress in patients with life-threatening cancer. *J Psychopharmacol.* 2020;34(2):155–66.
89. Carhart-Harris RL, Bolstridge M, Day CMJ, Rucker J, Watts R, Erritzoe DE, et al. Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: six-month follow-up. *Psychopharmacology (Berl).* 2018;235(2):399–408.
90. Erritzoe D, Roseman L, Nour MM, MacLean K, Kaelen M, Nutt DJ, et al. Effects of psilocybin therapy on personality structure. *Acta Psychiatr Scand.* 2018;138(5):368–78.
91. Lyons T, Carhart-Harris RL. More realistic forecasting of Future Life Events after psilocybin for treatment-resistant depression. *Front Psychol.* 2018;9(OCT):1–11.
92. Watts R, Day C, Krzanowski J, Nutt D, Carhart-Harris R. Patients' Accounts of Increased "Connectedness" and "Acceptance" After Psilocybin for Treatment-Resistant Depression. *J Humanist Psychol.* 2017;57(5):520–64.
93. Goldberg SB, Pace BT, Nicholas CR, Raison CL, Hutson PR. The experimental effects of psilocybin on symptoms of anxiety and depression: A meta-analysis. *Psychiatry Res* [Internet]. 2020;284:112749. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.112749>
94. Moreno FA, Wiegand CB, Taitano EK, Delgado PL. Safety, tolerability, and efficacy of psilocybin in 9 patients with obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry.* 2006;67(11):1735–40.
95. Sewell RA, Halpern JH, Pope HG. Response of cluster headache to psilocybin and

- LSD. *Neurology*. 2006;66(12):1920–2.
96. Whelan A, Johnson MI. Lysergic acid diethylamide and psilocybin for the management of patients with persistent pain: a potential role? *Pain Manag*. 2018;8(3):217–29.
 97. Krediet E, Bostoen T, Breeksema J, van Schagen A, Passie T, Vermetten E. Reviewing the Potential of Psychedelics for the Treatment of PTSD. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2020;1–45.
 98. Johnson MW, Griffiths RR. Potential Therapeutic Effects of Psilocybin. *Neurotherapeutics*. 2017;14(3):734–40.
 99. Griffiths RR, Johnson MW, Richards WA, Richards BD, Jesse R, MacLean KA, et al. Psilocybin-occasioned mystical-type experience in combination with meditation and other spiritual practices produces enduring positive changes in psychological functioning and in trait measures of prosocial attitudes and behaviors. *J Psychopharmacol*. 2018 Jan 1;32(1):49–69.
 100. Kraehenmann R, Preller KH, Scheidegger M, Pokorny T, Bosch OG, Seifritz E, et al. Psilocybin-induced decrease in amygdala reactivity correlates with enhanced positive mood in healthy volunteers. *Biol Psychiatry*. 2015;78(8):572–81.
 101. Preller KH, Pokorny T, Hock A, Kraehenmann R, Stämpfli P, Seifritz E, et al. Effects of serotonin 2A/1A receptor stimulation on social exclusion processing. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113(18):5119–24.
 102. Polito V, Stevenson RJ. A systematic study of microdosing psychedelics. *PLoS One*. 2019;14(2).
 103. Preller KH. The Effects of Low Doses of Lysergic Acid Diethylamide in Healthy Humans: Demystifying the Microdosing of Psychedelics. *Biol Psychiatry* [Internet]. 2019;86(10):736–7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2019.08.021>
 104. Tedeschi RG, Calhoun LG. Posttraumatic Growth : Conceptual Foundations and Empirical Evidence " Posttraumatic Growth : A Developmental Perspective. *Psychol Inq*. 2004;15(1):1–18.
 105. Kirsch I. Antidepressants and the placebo effect. *Zeitschrift fur Psychol / J Psychol*. 2014;222(3):128–34.
 106. Kirsch I. Placebo effect in the treatment of depression and anxiety. *Front Psychiatry*. 2019;10(JUN):1–9.
 107. Carhart-Harris RL, Nutt DJ. Serotonin and brain function: A tale of two receptors. *J Psychopharmacol*. 2017;31(9):1091–120.
 108. Bonson KR, Buckholtz JW, Murphy DL. Chronic administration of serotonergic antidepressants attenuates the subjective effects of LSD in humans. *Neuropsychopharmacology*. 1996;14(6):425–36.
 109. FDA approves first drug comprised of an active ingredient derived from marijuana to treat rare, severe forms of epilepsy. *Case Med Res* [Internet]. 2018 [cited 2020

- Apr 12]; Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-drug-comprised-active-ingredient-derived-marijuana-treat-rare-severe-forms>
110. Ortiz-Medina MB, Perea M, Torales J, Ventriglio A, Vitrani G, Aguilar L, et al. Cannabis consumption and psychosis or schizophrenia development. *Int J Soc Psychiatry*. 2018;64(7):690–704.
 111. Callaway JC, Grob CS. Ayahuasca preparations and serotonin reuptake inhibitors: A potential combination for severe adverse interactions. *J Psychoactive Drugs*. 1998;30(4):367–9.
 112. Cairns R, Brown JA, Wylie CE, Dawson AH, Isbister GK, Buckley NA. Paracetamol poisoning-related hospital admissions and deaths in Australia, 2004–2017. *Med J Aust*. 2019;211(5):218–23.
 113. Nutt DJ, King LA, Phillips LD. Drug harms in the UK: A multicriteria decision analysis. *Lancet*. 2010;376(9752):1558–65.
 114. Barker SA. N, N-dimethyltryptamine (DMT), an endogenous hallucinogen: Past, present, and future research to determine its role and function. *Front Neurosci*. 2018;12(AUG).
 115. Berger M, Gray JA, Roth BL. The Expanded Biology of Serotonin. *Annu Rev Med*. 2009;60(1):355–66.
 116. Pace-Schott EF, Amole MC, Aue T, Balconi M, Bylsma LM, Critchley H, et al. Physiological feelings. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 2019;103(March):267–304. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.05.002>
 117. Ho JT, Preller KH, Lenggenger B. Neuropharmacological modulation of the aberrant bodily self through psychedelics. *Neurosci Biobehav Rev* [Internet]. 2020;108:526–41. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.12.006>
 118. Breakthrough Therapy | FDA [Internet]. [cited 2020 Jan 30]. Available from: <https://www.fda.gov/patients/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review/breakthrough-therapy>
 119. Ross S. Therapeutic use of classic psychedelics to treat cancer-related psychiatric distress. Vol. 30, *International Review of Psychiatry*. 2018. p. 317–30.
 120. US National Library of Medicine. The Safety and Efficacy of Psilocybin in Participants With Treatment Resistant Depression (P-TRD) [Internet]. clinicaltrials.gov. 2018 [cited 2020 Feb 2]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03775200>
 121. Psilocybin-facilitated Smoking Cessation Treatment: A Pilot Study - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. [cited 2020 Mar 28]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01943994>
 122. The Push to Legalize Magic Mushrooms for Depression and PTSD | WIRED [Internet]. [cited 2020 May 1]. Available from: <https://www.wired.com/story/inside-the-push-to-legalize-magic-mushrooms-for->

depression-and-ptsd/

123. Huxley A. Las puertas de la percepción / Cielo e infierno. Barcelona: EDHASA; 2002.
124. Humphry Osmond [Internet]. [cited 2020 Apr 26]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC381240/>
125. Cohen JD, McClure SM, Yu AJ. Should I stay or should I go? How the human brain manages the trade-off between exploitation and exploration. *Philos Trans R Soc B Biol Sci.* 2007;362(1481):933–42.
126. Álvarez J. El Éxtasis Sin Fe: La Hiperia [Internet]. 2000. 192 p. Available from: <http://nuevapsiquiatria.es/pdf/ExtasisSinFe.pdf>
127. Olson JA, Suissa-Rochelleau L, Lifshitz M, Raz A, Veissière SPL. Tripping on nothing: placebo psychedelics and contextual factors. *Psychopharmacology (Berl)* [Internet]. 2020;1–12. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00213-020-05464-5>
128. Vargas Castro DA. Profecía autocumplida o los dos tiempos de la verdad. *Desde el Jardín Freud.* 2016;3986(16):63.
129. Naudet F, Maria AS, Falissard B. Antidepressant response in major depressive disorder: A meta-regression comparison of randomized controlled trials and observational studies. *PLoS One.* 2011;6(6).
130. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* [Internet]. 2018;391(10128):1357–66. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32802-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32802-7)
131. PNSD. Informe EDADES 2017. Obs Español sobre Drog [Internet]. 2017;101. Available from: http://www.pnsd.msssi.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/sistemaInformacion/encuestas_EDADES.htm
132. Psilocybin academic research: Scientists pay thousands per gram — Quartz [Internet]. [cited 2020 Apr 26]. Available from: <https://qz.com/1235963/scientists-who-want-to-study-psychedelic-mushrooms-have-to-pay-7000-per-gram/>
133. Shepard G. PSYCHOACTIVE BOTANICALS IN RITUAL , RELIGION , AND SHAMANISM. In: *Ethnopharmacology: Encyclopedia of Life Support Systems (EOLSS)*. Oxford, UK: UNESCO/Eolss Publishers; 2005.
134. Johns Hopkins Center For Psychedelic & Consciousness Research. Center For Psychedelic & Consciousness Research [Internet]. [cited 2020 Apr 27]. Available from: <https://hopkinspsychedelic.org/>
135. This Mexican medicine woman hipped America to magic mushrooms, with the help of a bank executive [Internet]. [cited 2020 Apr 27]. Available from: <https://timeline.com/with-the-help-of-a-bank-executive-this-mexican-medicine-woman-hipped-america-to-magic-mushrooms-c41f866bbf37>

136. Jepsen O, Højgaard K, Christiansen SL, Elfving B, Nutt DJ, Wegener G, et al. Psilocybin lacks antidepressant-like effect in the Flinders Sensitive Line rat. *Acta Neuropsychiatr.* 2019;
137. Smigielski L, Scheidegger M, Komater M, Vollenweider FX. Psilocybin-assisted mindfulness training modulates self-consciousness and brain default mode network connectivity with lasting effects. *Neuroimage.* 2019;196:207–15.

Anexo 1. Testimonios de pacientes y personajes ilustres

- **Material audiovisual** con testimonios de investigadores y pacientes del Heffter Institute: <https://www.heffter.org/future-research/>
- **Testimonios** de pacientes tratados en el estudio de Ross et al presentados en el World Science Festival (<https://youtu.be/Fi66wFfOC-4?t=3633>):
 - “Sentí que solo existía yo y nada más. Entendí que así podía ser la muerte y no me pareció tan mala” Octavian Mihai
 - “Sentí un bulto en el lateral de mi estómago, pero no era el cáncer. Era el miedo. Y le grité que le jodieran, que se fuera de ahí. Eché físicamente a mi miedo fuera de mí”. Dinah Bazer.
 - Ambos en tratamiento con Alprazolam sin éxito, en su opinión la psilocibina es lo único que realmente actúa en la causa del problema.
- **Testimonios** recogidos en diferentes estudios publicados ⁴³:
 - “Se me recordaron cosas que yo ya sabía”, “estaba aprendiendo sin que se me enseñara”, “como en Google Earth, hice *zoom out*”.⁹² En este artículo se recogen muchos testimonios que ponen en relieve las razones que esgrimen los pacientes para explicar su mejora clínica
 - “Patrick describió una epifanía que tenía que ver con lo simple: ‘estaba convencido en ese momento que lo había resuelto todo. Estaba justo delante de mí... El amor, eso es lo único que importa’” (Pollan, 2018).
 - Testimonio de un astronauta de la mission Apollo. Nótese las similitudes con mucha de la fenomenología psicodélica descrita en las citas anteriores, como la capacidad de ver un esquema mayor de las cosas o la sensación de haber alcanzado una revelación inefable y abrumadora: “En la ventana de mi cabina, cada dos minutos: la tierra, la luna, el sol, y todo el panorama de los cielos... Y de repente me di cuenta de que las moléculas de mi cuerpo, la nave espacial, el cuerpo de mis compañeros, estaban todas fabricadas en alguna antigua generación de estrellas. Sentí una abrumadora sensación de unidad, o conexión... una intuición, una epifanía...” (Pollan, 2018).
- **Testimonios famosos**³³:
 - **Francis Crick**, co-descubridor de la estructura del ADN, dijo más tarde a un colega científico que fue el LSD el que le ayudó a desentrañar el descubrimiento que le valió el Premio Nobel (Alun Rees, Mail on Sunday 8/8/04).

- **Kary Mullis**, el controvertido ganador del Premio Nobel por el descubrimiento de la reacción en cadena de la polimerasa para amplificar el ADN aseguró: "Ciertamente fue mucho más importante que cualquier curso que haya recibido. ¿Si nunca hubiera tomado LSD, habría inventado la PCR? No lo sé. Lo dudo. Lo dudo seriamente" (BBC Psychedelic Science).
- **Steve Jobs** dijo que tomar LSD fue una de las dos o tres cosas más importantes que había hecho en su vida. Dijo que había cosas sobre él que la gente que no había probado los psicodélicos - incluso la gente que lo conocía bien, incluyendo a su esposa - nunca podría entender. (The New York Times, 10/5/11).
- **Albert Hofmann**: "Cuando estudias las ciencias naturales y los milagros de la creación, si no te conviertes en un místico no eres un científico natural. Creo que en la evolución humana nunca ha sido tan necesario tener esta sustancia, el LSD. Es sólo una herramienta para convertirnos en lo que se supone que somos".

Anexo 2. Ejemplos de malas prácticas y “malos viajes” en Dinamarca

Algunos ejemplos de malas prácticas y dolo por tratamientos excesivos con LSD tras consentimientos viciados e información falsa durante la ola experimentadora de los años 60' en Dinamarca⁷³:

- Un hombre de 22 años sufría de balbuceos. Después de un infructuoso tratamiento con hipnoterapia, se le sugirió un tratamiento con LSD para ayudarle a recordar un largo tiempo atrás, para encontrar la causa de su tartamudez. El tratamiento con LSD fue **descrito como sin efectos secundarios**, por lo que el paciente siguió el consejo del psiquiatra. El LSD desencadenó una enfermedad depresiva, y después sufrió flashbacks. La tartamudez permaneció sin cambios.
- Un hombre de 20 años sufría de un desorden de ansiedad. Fue a ver al psiquiatra consultor, a quien describió como poseedor de un "vigoroso carisma hipnótico". El psiquiatra "**inmediatamente** introdujo un nuevo tratamiento, que haría superfluo el sofá terapéutico y otras terapias anticuadas". Después de tres tratamientos, su condición fue descrita como mejorada; sin embargo, más tarde sufrió de severos síntomas de ansiedad acompañados de flashbacks.
- Una mujer de 34 años recibió **15 tratamientos de LSD** por ansiedad neurótica. La dosis se aumentó a 200 microgramos, y para el quinto tratamiento se añadió metilfenidato. Inmediatamente después de los tratamientos, experimentó un aumento de la ansiedad; sin embargo, también encontró que el tratamiento era beneficioso porque se había vuelto menos retraída. Su psiquiatra privado la

describió como más emancipada y habladora, más vigorosa y hablaba con completos desconocidos. Se la consideraba casi psicótica, al menos extremadamente tensa. Después de un tiempo volvió a sufrir los mismos síntomas de ansiedad que antes del tratamiento con LSD, y experimentó permanentemente flashbacks, especialmente por la noche cuando se dormía. Se le concedió una compensación del 60%, 150.000 coronas danesas, porque había logrado mantener una función social razonable.

- A una paciente de 34 años se le administraron **22 tratamientos de LSD**, comenzando con 50 microgramos y terminando con 300 microgramos por sesión. Dos años antes, había sido admitida en un departamento psiquiátrico debido a la ansiedad y la depresión después de dar a luz. Se recuperó y fue readmitida después de su segundo nacimiento con síntomas de depresión y ansiedad, incluyendo impulsos homicidas contra sus dos hijos. Se recuperó parcialmente después de un tratamiento de TEC y se le ofreció tratamiento de LSD como paciente externo. Durante las sesiones de LSD, experimentó un aumento de la ansiedad y se le recomendó una intervención psiquirúrgica, que aceptó. En consecuencia, se le hizo... una cingulectomía. Parte de la ansiedad desapareció, sin embargo, fue admitida más tarde por depresión endógena en múltiples ocasiones. Recibió una pensión por discapacidad y sufrió permanentemente de flashbacks, ansiedad y trastornos del sueño. Se le concedió la máxima indemnización, 255.000 coronas danesas (100%), y más tarde recibió otras 75.000 coronas danesas.

Testimonios de “malos viajes” durante las mencionadas sesiones ⁷³:

- “Vio serpientes y reptiles; sintió que las extremidades se hinchaban y que no podía escapar”
- “Vio gusanos y serpientes saliendo de las órbitas del médico”
- “El cerebro se está cortando en pedazos y está explotando”
- “Experimentó su propio funeral y trató de estrangular a una enfermera”
- “Dominado por el LSD para siempre; hinchándose hacia fuera del cuerpo al mismo tiempo que se multiplicaban las ganas de quitarse la vida”
- “Me siento apretado en la cama, la cara se aplana por la presión, luego intensas experiencias de colores moviéndose y acelerando en círculos creando un túnel por el que soy succionado. ...En cada sesión he usado tanta energía que corresponde a la energía de varios años”
- “Flotar todo el tiempo, observando el aura de la gente y experimentando mi persona como un esqueleto”

Anexo 3. Resumen de algunas escalas sobre la fenomenología de la experiencia

En entornos experimentales se utilizan varias **escalas validadas** para evaluar la experiencia fenomenológica antes, durante y después de la ingestión de psilocibina. La **Escala de Evaluación de los Efectos Subjetivos de los Alucinógenos (HRS, Hallucinogen Rating Scale)** evalúa del 0 al 4 (siendo 0, en absoluto; 1, muy poco; 2, moderadamente; 3, bastante y 4, extremadamente) 126 ítems agrupados en 6 racimos: somatoestésico (efectos propioceptivos, viscerales y táctiles), afectividad (respuesta emocional/afectiva), percepción (visual, auditiva, gustativa y olfatoria), cognitivo (alteración del pensamiento en su procesamiento o contenido), volición (cambio en la capacidad de interactuar voluntariamente consigo mismos, el entorno o ciertos aspectos de la experiencia) e intensidad (fuerza de varios aspectos de la experiencia).

Otra escala utilizada es la de **Estados Alterados de Conciencia (APZ)**, modificada en la escala OVA y la 5D-ASC, la cual se creó para demostrar una unidad en la experiencia de todas las sustancias psicodélicas. Lo común de estas experiencias según esta escala es la “inmensidad oceánica”, el “miedo a la disolución del ego” y la “reestructuralización visionaria”. Posteriormente se han subdividido estos ítems porque se consideraban un constructo multidimensional que incluía 11 unidades más básicas: experiencia de unidad, experiencia espiritual, estado de felicidad, introspección, extracorporalidad, deterioro del control y la cognición, ansiedad, imágenes complejas, imágenes elementales, sinestesia audiovisual y cambio de significado de las percepciones. En esta escala, comparada con ketamina, la psilocibina tiene mayores efectos visuales, pero menos sensación de pérdida de integridad física ²².

Anexo 4. Materiales complementarios

Páginas web de los principales institutos de investigación:

- MAPS → <https://maps.org/>
- Usona Institute → <https://www.usonainstitute.org/>
- John Hopkins → <https://hopkinspsychedelic.org/>
- Heffter Research Institute → <https://www.heffter.org/>

Charlas, conferencias y material audiovisual:

- La ciencia de los psicodélicos y su uso para aliviar el sufrimiento (charla TEDMED) → <https://youtu.be/81-v8ePXPd4>

- ¿Cómo funcionan los psicodélicos en la mente? (charla de Robin Carhart-Harris, citado múltiples veces en este trabajo)→ <https://www.youtube.com/watch?v=jT5dZDnJ6J4&list=WL&index=114&t=16s>
- Revelando la mente: la promesa de los psicodélicos (charla del Festival Mundial de Ciencia con científicos citados múltiples veces en este trabajo)→ <https://www.youtube.com/watch?v=Fi66wFfOC-4>
- La ciencia de los psicodélicos (con Michael Pollan y Carhart-Harris)→ <https://www.youtube.com/watch?v=LcAj1oxMT9U&list=WL&index=109&t=0s>
- Mind Field: La experiencia psicodélica (experiencia con Ayahuasca del divulgador científico “Vsauce”)→ <https://www.youtube.com/watch?v=U3IWVLuc6CE>

Video sobre cómo lidiar con un “mal viaje”→ <https://www.youtube.com/watch?v=1aBjoARwlOY>

Misa completa del experimento de Viernes Santo, experimento clásico (Pahnke’s, 1963) en el que se evaluó la experiencia mística de varios participantes en un oficio religioso consumiendo psilocibina frente a otros consumiendo placebo: <https://maps.org/articles/5414-good-friday-drugs-mysticism>