

# Psicodélicos en psiquiatría

Antonio Catsigyanis

Tamara Chernoff

Bruno Kliger



**ROEMMERS**

CONCIENCIA POR LA VIDA

# Meridian

ESCITALOPRAM

# Meridian 20

ESCITALOPRAM

- ✓ **Rápido comienzo de acción.**<sup>1</sup>
- ✓ **Nivel de evidencia A1 en ataque de pánico, fobia social, TAG y TOC.**<sup>1,2</sup>
- ✓ **Facilidad posológica: puede ingerirse con o sin alimentos en una única dosis diaria.**<sup>3</sup>
- ✓ **En depresión moderada o severa. Dosis máxima recomendada 20 mg.**<sup>3</sup>
- ✓ **Seguridad en pacientes polimedicados.**<sup>1</sup>



## PRESENTACIONES

**MERIDIAN 10 MG:** Comprimidos recubiertos por 15, 30 y 60.

**MERIDIAN 20 MG:** Comprimidos recubiertos por 15 y 30.

1- Kirino E. Escitalopram for the management of major depressive disorder: a review of its efficacy, safety, and patient acceptability. Patient Preference and Adherence 2012; 6: 853-861.// 2- Abejuela HR. The Psychopharmacology Algorithm Project at the Harvard South Shore Program: An Algorithm for Generalized Anxiety Disorder. Harv Rev Psychiatry. 2016 ;24(4):243-56// 3- Prospecto Roemmers. [https://www.roemmers.com.ar/sites/default/files/P\\_000001123103.pdf](https://www.roemmers.com.ar/sites/default/files/P_000001123103.pdf).

---

## Antonio Catsigyanis

*Médico especialista en psiquiatría (UBA).*

*Especializado en Cannabis, Psicodélicos  
y Enteógenos (UNR, UNQ e ICEERS).*

*Docente y miembro de FUNDOPSI. Co-fundador del Grupo  
de Trabajo de Terapias Asistidas por Psicodélicos de APSA.*

## Tamara Chernoff

*Médica especialista en psiquiatría (UBA).*

*Ex residente del Hospital de agudos “Dr. Teodoro Álvarez”.*

*Psiquiatra y psicoterapeuta de adultos.*

*Docente sobre terapias asistidas por psicodélicos.*

*Co-fundadora del Grupo de Trabajo de Terapias Asistidas  
por Psicodélicos de APSA.*

## Bruno Kliger

*Médico especialista en psiquiatría.*

*Psiquiatra de la División Toxicología, Hospital Fernández (CABA).*

*Docente del departamento de salud mental y psiquiatría  
(Facultad de Medicina, UBA).*

*Docente de posgrado de la especialización en adicciones  
(Universidad Nacional de Tucumán).*

*Co-fundador del Grupo de Trabajo de Terapias Asistidas  
por Psicodélicos de APSA.*

---

# ÍNDICE

## Capítulo 1.

Evolución histórica, social y científica del uso de los psicodélicos \_\_\_\_\_

3

1. Introducción \_\_\_\_\_ 3

2. ¿Qué son los psicodélicos? \_\_\_\_\_ 4

3. La relación de la humanidad con los psicodélicos \_\_\_\_\_ 6

4. La era de la investigación científica en occidente \_\_\_\_\_ 9

5. Contexto sociopolítico y regulatorio \_\_\_\_\_ 17

6. Actualidad: el renacimiento psicodélico \_\_\_\_\_ 22

7. Conclusiones \_\_\_\_\_ 24

## Capítulo 2.

Psilocibina: farmacología, mecanismos de acción, \_\_\_\_\_ 27  
fenomenología y evidencia clínica actual

1. Introducción \_\_\_\_\_ 27

2. Farmacocinética y farmacodinamia \_\_\_\_\_ 28

3. Fenomenología del estado psicodélico \_\_\_\_\_ 30

4. REBUS: modelo explicativo sobre el mecanismo  
terapéutico de los psicodélicos \_\_\_\_\_ 34

5. Abordajes actuales en el uso terapéutico de  
psicodélicos \_\_\_\_\_ 40

6. Perfil de seguridad \_\_\_\_\_ 51

7. Conclusiones \_\_\_\_\_ 55

Referencias bibliográficas \_\_\_\_\_ 57



## CAPÍTULO I

# EVOLUCIÓN HISTÓRICA, SOCIAL Y CIENTÍFICA DEL USO DE LOS PSICODÉLICOS

### 1. Introducción

Los psicodélicos han sido protagonistas, en los últimos años, de uno de los movimientos más novedosos en el campo de la neurociencia, la psiquiatría y la salud mental en general. Habiendo formado parte de diversas expresiones de la cultura humana a lo largo de milenios, fueron consideradas por la ciencia de mediados del siglo XX como una herramienta terapéutica potencialmente revolucionaria. A consecuencia de reacciones políticas prohibicionistas cuyos argumentos carecían en gran medida de evidencia científica, desde los años '70 fueron relegados a décadas de ostracismo y demonización. A partir de un renovado interés en la materia, se suceden actualmente en el mundo un creciente número de ensayos clínicos cuyos resultados sugieren de manera contundente la potencial utilidad clínica de estos compuestos. La expansión de estas investigaciones y los avances en su aplicación terapéutica marcarán, en los próximos años, el pulso de lo que podría ser un hito en el abordaje de los padecimientos mentales.

En el presente trabajo, luego de establecer algunas definiciones y conceptos básicos, haremos un recorrido por la historia de los psicodélicos, desde el lugar ancestral que han ocupado en la historia humana, los albores de la investigación científica, y su posterior auge y caída, situando las coordenadas sociopolíticas que marcaron su prohibición. Luego, comentaremos acerca de los inicios de la etapa actual de las investigaciones, en lo que muchos autores consideran un renacimiento psicodélico en plena expansión.

## 2. ¿Qué son los psicodélicos?

Los psicodélicos son compuestos psicoactivos que ejercen sus efectos, principalmente, a través del agonismo sobre receptores serotoninérgicos, en particular los de tipo 2A y, en menor medida, 2C y 1A. Se dividen en dos categorías estructurales generales: una de ellas incluye variaciones de la estructura molecular triptamina, como el LSD (dietilamida de ácido lisérgico), la psilocibina (el componente psicoactivo de los hongos alucinógenos, Fig. 2) y el DMT (dimetil-triptamina, sustancia presente en la bebida sacramental sudamericana ayahuasca); la segunda comprende moléculas similares a la feniletilamina, entre las que se cuentan la mescalina (el principal componente psicoactivo del Peyote y el San Pedro, cactus usados en ritos ceremoniales por diversos pueblos americanos) y compuestos sintéticos como el 2-CB y el 25i-NBOMe, y la metilendioximetanfetamina (MDMA, también conocido como éxtasis), que actúa por medio de la liberación de serotonina, noradrenalina, dopamina y oxitocina, inhibición de transportadores y agonismo directo de los receptores serotoninérgicos 2A, y cuyos efectos se solapan parcialmente con los de los psicodélicos clásicos (Johnson et al., 2016).

El término *alucinógeno*, por mucho tiempo utilizado para nombrar a este grupo de sustancias, no es del todo adecuado. Por un lado, porque no producen, generalmente, fenómenos alucinatorios francos (Carhart Harris et al., 2016). Pero, sobre todo, porque poner el foco en sus influencias sobre la percepción resulta una categorización muy parcial de su efecto global, que implica profundos cambios en la experiencia subjetiva, en los dominios afectivo y cognitivo y en la propia configuración de la conciencia humana y la percepción del yo. Podríamos considerar que existen una multiplicidad de experiencias, e incluso otras sustancias, que modifican también el estado de la conciencia. Sin embargo, los psicodélicos producen una serie de cambios muy particulares y distintivos. A nivel cerebral, su actividad resulta tan característica que es pertinente hablar de un cerebro en modo de funcionamiento “psicodélico”, tanto como lo es hablar de un estado “despierto”, “dormido” o “soñando”. Es igualmente distintivo e idiosincrático el efecto a nivel subjetivo, que da cuenta del poder de estos compuestos para alterar la conciencia humana tanto a nivel de sus contenidos -las percepciones y las ideas- como en su estructura misma o sus propiedades más abstractas o modos de funcionamiento -como el proceso de pensamiento en sí, las asociaciones de ideas o la forma en que captamos la propia individualidad (González et al., 2017). Un fenómeno producido en dosis altas y contextos adecuados, que implica influencias sobre este último aspecto, es conocido como “experiencia mística”, “trascendental” o de “disolución yoica”, y representa posiblemente el punto más peculiar que las agrupa. Es un estado caracterizado, principalmente, por un sentimiento de unión de todas las cosas y personas, de interconexión, de volverse uno con todo lo que existe, acompañado por un sentido de reverencia y de verdad re-

velada. Implica un borramiento de los límites habituales sujeto-objeto y de la propia individualidad, la atribución afectiva y simbólica a elementos del entorno, el borramiento de los límites entre contenidos mentales conscientes e inconscientes, el surgimiento de recuerdos vívidos y reexperimentaciones de elevada carga emocional. Implica, en el relato de muchos pacientes, el contacto con una “realidad definitiva” (Lebedev et al., 2015). Pareciera ser también el elemento central de sus potencialidades en los campos de la salud y la investigación, como desarrollaremos más tarde.

Es por esto que el término “alucinógenos” fue perdiendo respaldo en el ámbito científico en favor de “psicodélicos”, acuñado en 1957 por el psiquiatra británico Humphrey Osmond, pionero en la investigación en este campo (Heal et al., 2018). Es un neologismo que sintetiza las palabras griegas *psyche* (alma) y *deloun* (mostrar, poner de manifiesto, hacer visible). Alude, por lo tanto, a compuestos que “revelan el alma”, noción que nos acerca más al hecho de que producen estados no ordinarios y más variables de conciencia, menos centrados en el sentido normal del yo y que implican, en ocasiones, la expansión de recorridos autobiográficos. En palabras de Grinspoon y Bakalar (1979), “son sustancias que, sin causar adicción física, craving, perturbaciones fisiológicas importantes, delirium, desorientación o amnesia, producen cambios en el pensamiento, el humor y la percepción que raramente se producen de otro modo, excepto en los sueños, la exaltación contemplativa o religiosa, los destellos involuntarios de memoria vívida o la psicosis aguda”.

**Figura 1.** *Psilocybe Cubensis*. Foto tomada de Flickr: Carlos De Soto Molinari, open access



### 3. La relación de la humanidad con los psicodélicos

Los psicodélicos podrían ser los agentes psicofarmacológicos más antiguos conocidos por la humanidad. Existen numerosos ejemplos que datan de distintos momentos de la historia y diferentes pueblos y culturas alrededor del mundo, reflejados tanto en las evidencias arqueológicas como en relatos mitológicos y religiosos diversos.

En la antigua aldea de Eleusis, cerca de Atenas, se celebraba una ceremonia secreta anual durante más de 2000 años, que involucraba la ingestión de una bebida alucinógena conocida como *Kikeón*. Aunque se sabe poco sobre esta ceremonia, se cree que se le atribuía la cualidad de ofrecer profundos conocimientos sobre la vida (Nichols, 2016).

El peyote (*Lophophora williamsii*) es un pequeño cactus globular sin espinas que crece en las regiones desérticas del suroeste de Estados Unidos y en el norte de México, y contiene distintos alcaloides; entre ellos, la mescalina. Este cactus ha sido utilizado durante milenios por diversas culturas indígenas para fines rituales, medicinales y espirituales. Es especialmente conocido por su uso en los servicios de la Iglesia Nativa Americana, donde se consume como sacramento para inducir estados de trance y facilitar la comunicación con lo divino. La importancia histórica del peyote está respaldada por hallazgos arqueológicos, como las dos muestras encontradas en una cueva en el río Grande en Texas, datadas mediante radiocarbono entre 3780-3660 a.C., lo que sugiere su uso por nativos norteamericanos hace aproximadamente 5700 años (Anderson, 1996).

La ayahuasca, una decocción compuesta por la corteza del *Banisteriopsis caapi* y las hojas de *Psychotria viridis*, es tradicionalmente utilizada en el valle del Amazonas. Se realiza de esta manera para permitir que los alcaloides  $\beta$ -carbolina en el *Banisteriopsis caapi* inhiban la actividad de la enzima MAO en el hígado, lo que previene la degradación del compuesto activo principal, la dimetiltriptamina (DMT), un potente alucinógeno presente en la planta *Psychotria viridis*, permitiendo así que el DMT conserve su biodisponibilidad por vía oral, lo que permite a los usuarios experimentar los efectos psicodélicos de la ayahuasca (McKenna et al., 1984).

Las civilizaciones mesoamericanas poseían un conocimiento notable y una gran habilidad en el uso de diversas sustancias alucinógenas. La evidencia arqueológica, etnohistórica y etnográfica demuestra que, a lo largo de su historia, las culturas precolombinas de Mesoamérica utilizaban sustancias psicoactivas provenientes de hongos y plantas en rituales mágicos, terapéuticos y religiosos. Estas sustancias, conocidas como enteógenos (del griego, "que contiene un Dios en su interior"), se empleaban para fomentar el misticismo y facilitar la comunicación con entidades divinas. El propósito de su uso era inducir un estado de trance que permitiera alcanzar un estado que se consideraba culturalmente de mayor iluminación. Este estado alterado de conciencia se caracterizaba por la desorientación temporal y espacial, sentimientos de

éxtasis y paz interior, alucinaciones con colores intensos, tendencia hacia la introspección y la percepción de unidad con la naturaleza. El sacerdote o chamán actuaba como intermediario entre los mundos físico y espiritual, facilitando el diagnóstico de enfermedades, la calidad de las cosechas y la temporada de lluvias, conforme a la voluntad de los dioses (Carod-Artal, 2015).

Las referencias al uso de hongos sagrados en México se encuentran en los documentos o códices más antiguos producidos en el “Nuevo Mundo español”. El franciscano Fray Bernardino de Sahagún (1569-1582) mencionaba en ellos distintos hongos utilizados en ceremonias especiales por los indígenas nahuas; él llamaba a estos hongos *teonanacatl*, que significa “carne de los dioses”. Los españoles terminaron por censurar el uso ceremonial de los hongos y toda mención de ellos desapareció de la literatura (Guzmán, 2008). No obstante, se rescataron algunos fragmentos de los escritos de Sahagún, donde se describen los usos y propiedades de estos hongos: *“Los pequeños hongos que crecen en esta tierra se llaman teonanácatl. Crecen bajo el heno en los campos y llanuras. Son redondos, y sus tallos son altos, redondos y delgados. Su sabor es desagradable; causan dolor de garganta y embriaguez. Se usan como medicina para la fiebre y la gota. No se deben comer más de dos o tres. Quienes los consumen ven visiones y sienten aleteos en el corazón; las visiones que ven a veces son aterradoras y otras veces graciosas. Aquellos que los consumen en exceso son llevados a la lujuria. A los chicos traviesos se les dice que han comido nanacatl.”* (Carod-Artal, 2015).

La palabra Chamán apareció en las cartas de los militares rusos en Siberia durante el siglo XVII y llegó a Europa a través de quienes viajaron a China pasando por esa región. Al popularizarse, esta palabra formó la base del concepto de “chamanismo” que se difundió en las ciencias sociales. En las comunidades siberianas, el término “chamán” rara vez se utiliza en su sentido eclesiástico, salvo en grupos de Tunguses. A pesar de esto, la palabra ha sido adoptada en diversos idiomas a nivel mundial y existen múltiples teorías sobre su origen. Una interpretación sugiere que “chamán” deriva del sánscrito “shramana”, que se refiere a un ermitaño o asceta espiritual en la antigua India (Pullman, 2018).

En *El manjar de los dioses*, libro icónico de la cultura psicodélica de Terence McKenna (1992), el autor describe al chamán como una figura central en las culturas indígenas, quien actúa como intermediario entre el mundo espiritual y el mundo físico: *“El chamán es visto como un sanador, un visionario y un guía espiritual, que utiliza plantas psicoactivas y otras técnicas para entrar en estados alterados de conciencia. En estos estados, el chamán puede comunicarse con entidades espirituales, obtener conocimiento y sabiduría, y traer de vuelta información valiosa para su comunidad. McKenna enfatiza la importancia del chamán en la preservación de la sabiduría ancestral y en el mantenimiento del equilibrio entre los seres humanos y la naturaleza.”*

Otra versión comúnmente aceptada sugiere que la palabra “chamán” se origina del término “shaman” en el idioma tungús, que significa obsesionado o fre-

nético. Esta palabra también se asocia con el verbo “Sa”, que significa “saber”. Los pueblos tunguses utilizaban este término para referirse a sus sacerdotes de culto. Con el tiempo, esta definición se ha extendido ampliamente y ahora es utilizada tanto por creyentes como por científicos, aunque las comunidades que practican el chamanismo tienen sus propios términos específicos para estas figuras religiosas (Pullman, 2018).

Figuras en piedra encontradas en Siberia muestran pequeños seres humanos con hongos sobre la cabeza, lo que se cree aludiría a alguna relación con lo mental (Guzmán, 2016). Probablemente, se trate de *Amanita muscaria* (Fig. 1), conocida por su distintivo sombrero rojo con manchas blancas. Es uno de los hongos más reconocidos a nivel mundial, apareciendo en películas, videojuegos, libros infantiles y arte festivo. Sin embargo, su verdadero significado y su uso histórico son menos conocidos. Este hongo tiene una prehistoria antigua, reflejada en distintas mitologías, y ha sido interpretado de diversas maneras a lo largo del tiempo, desde ser la base de antiguas religiones hasta ser considerado un alucinógeno tóxico. En contextos chamánicos, se utilizaba en rituales para inducir estados alterados de conciencia: chamanes siberianos secaban los hongos al sol para convertir el *ácido iboténico* en *muscimol*, el compuesto con mayor potencial psicoactivo, y luego lo consumían. Las tribus siberianas, debido a la escasez de este hongo, también bebían la orina de aquellos individuos y animales que lo habían consumido, con el fin de lograr efectos psicodélicos (Guzman, 2016). Fue también usada en América, después de que los siberianos cruzaran el estrecho de Bering, entre Asia y Alaska, en la época glacial. Varias poblaciones situadas entre Canadá y Estados Unidos, aún la consumen (Wasson, 1979).

El Soma, sustancia sagrada mencionada en antiguos textos indios, podría haber sido *Amanita muscaria*. Esta teoría se basa en la combinación de conocimientos etnográficos, lingüísticos e históricos que sugieren que la preparación del Soma involucraba procesos complejos para maximizar sus efectos beneficiosos (Winkelman, 2022).

**Figura 2.** *Amanita Muscaria*. Foto tomada de: ISTOCK, open access



## 4. La era de la investigación científica en occidente

### A. 1895-1940. Estudios pre-LSD con mescalina

Los primeros estudios científicos en relación a los psicodélicos datan del inicio del siglo XX. Luego de menciones en la literatura médica sobre el uso ceremonial del cactus peyote por parte de comunidades indígenas en América, Arthur Heffter aisló su componente activo principal, la mescalina, en 1897. Uno de los primeros reportes en la literatura médica fue publicado en 1913 por Alwyn Knauer, quien había sido asistente de Kraepelin.

Kraepelin y sus estudiantes habían experimentado con diversas sustancias como trional, alcohol, bromuro y morfina, en un intento por simular procesos psicóticos y comprender los mecanismos mentales subyacentes, aunque estas sustancias no lograron replicar dichos estados mentales (Knauer, 1913).

Knauer, en su artículo, se enfocó principalmente en los aspectos alucinatorios provocados por la mescalina, los cuales había experimentado tanto en sí mismo como en otros colegas. Realizó 23 experiencias utilizando sulfato de mescalina administrado de manera subcutánea, destacando que se mantenía la claridad de la consciencia y la comparaba al estado que se presentaba en la hipnosis. Describía en sus textos la aparición de hiperestesia visual, seguida por imágenes caleidoscópicas y coloridas, así como alucinaciones visuales complejas que podían verse con los ojos abiertos o cerrados, y que se sucedían una tras la otra. Además, refirió que las alucinaciones no eran completamente independientes del pensamiento y la voluntad: en algunos de los experimentos, los sujetos conseguían producir alucinaciones visuales a partir de la voluntad. Por último, remarcó que la persona intoxicada por mescalina mantenía su capacidad crítica, y reconocía las alucinaciones como tales. Hizo especial mención al bajo número de alucinaciones auditivas, a diferencia de lo que sucede en los episodios psicóticos agudos (Knauer, 1913).

Heinrich Kluver, en 1926, también a partir de la autoexperimentación con mescalina, señaló, además de los ya conocidos fenómenos sensorio-perceptivos, la aparición de cambios en la consciencia de los objetos y de sí mismo, tales que el límite normal entre el sujeto y los objetos externos se modificaba. Ubicó que esto implicaba una suerte de "objetivación del propio ego, y subjetivación de los objetos, como si estos ganaran una cierta cualidad afectiva", proponiendo un paralelismo con las vivencias de los pacientes esquizofrénicos (Kluver, 1926).

Hacia 1936, un estudio del hospital Maudsley de Londres proponía la experiencia de la mescalina como modelo para estudiar no sólo las psicosis de origen tóxico, sino la propia esquizofrenia. Guttman y otros colegas le administraron mescalina a estudiantes y pacientes con diferentes psicopatologías. Reportaron los clásicos cambios fisiológicos como midriasis, pulso acelerado, vómitos, sudoración, salivación, sed, sequedad y enrojecimiento de la piel, así como sensaciones táctiles, parestesias, temblor, sensación de liviandad o pesadez

corporal, adormecimiento de la cara y, de forma más fantástica, la sensación de separación de partes del cuerpo.

Al igual que sus precursores, Guttman se centró en el estudio y descripción de los fenómenos alucinatorios. En relación a la afectividad, se observaron cambios en el estado de ánimo que incluían indiferencia emocional, perplejidad, ansiedad, miedo, euforia; *“Algunos sujetos mostraron una sensación inicial de superioridad sobre su entorno, seguida por un estado de exaltación o éxtasis. Otros manifestaron un enfoque más introspectivo y sereno del estado de felicidad, con una sensación de bienestar y despreocupación”* (Guttman, 1936). En cuanto a la esfera de la voluntad, mencionaba la locuacidad, pero más comúnmente la falta de esta: *“Las personas se sientan en actitudes laxas y hundidas. No responden a menos que se les presione; sólo se mueven si se les pide que lo hagan. Ellos mismos dicen que no pueden decidirse. En algunos casos, también se observó negativismo”* (Guttman, 1936). En todos los casos se presentaron alteraciones del pensamiento, lentitud general, falta de concentración, mayor distracción o incluso bloqueo del pensamiento.

Destacó que en todos los estudios hechos apareció la suspicacia, desde una leve sensibilidad hasta delirios paranoides, generalmente dirigidos hacia el cuidador del experimento. Describió la inefabilidad de la experiencia psicodélica, ilustrada por un sujeto que declaró: *“Tenía una cierta sensación de que las cosas que me rodeaban tenían una existencia más positiva de lo habitual. No es fácil definir lo que quiero decir, y en ese momento busqué en mi vocabulario una frase o palabra que expresara adecuadamente mis sentimientos. Fue en vano”* (Guttman, 1936).

Se mencionó la capacidad de autoobservación: muchos sujetos atravesaron una etapa de mayor conciencia de sí mismos y mantuvieron el recuerdo de este suceso, algunos de ellos informaron haber reflexionado sobre los problemas e ideas que surgieron durante los días posteriores al experimento, sugiriendo que la mescalina podría ser un objeto valioso para el estudio de la psicopatología, debido a la tendencia de los sujetos a ser permeables a las intervenciones psicoterapéuticas durante este estado. Esto planteó la necesidad de saber si el material que surgía era equivalente a las fantasías, la asociación libre o los sueños, en lo que sería una de las primeras alusiones al posible rol que los psicodélicos podrían tener en la terapéutica.

## **B. 1940-1970: descubrimiento del LSD y expansión de las investigaciones**

La síntesis de la dietilamida del ácido lisérgico (25-LSD) fue, posiblemente, el hito más relevante en la historia moderna de los psicodélicos, que daría paso en décadas posteriores a una fenomenal expansión en la indagación científica sobre sus potencialidades terapéuticas y constituiría el germen del complejo y relevante papel que han tenido desde entonces en la cultura occidental, en gran medida ajena hasta ese momento a su existencia (Rucker et al., 2018). El creador de esta molécula fue el químico suizo Albert Hoffman, que en la década del 30 investigaba para el laboratorio Sandoz, en Basilea, diversos com-

puestos derivados del hongo ergot para el tratamiento de las hemorragias postparto. No habiendo mostrado resultados farmacológicamente relevantes en las pruebas con animales, el LSD fue relegado hasta 1943, momento en el cual, y a decir del propio Hoffman en su texto "My problem child" (1980), un peculiar presentimiento de que pudiera tener propiedades más allá de las demostradas inicialmente lo empujó a producir nuevamente unos pocos centigramos. Durante las etapas finales de este proceso, comenzó a sentir súbitas y extrañas sensaciones, que empezaron con mareos e inquietud y dieron paso a la aparición de un estado similar al de la ensoñación, con imaginaciones extremadamente vívidas y la visión de imágenes fantásticas y formas y colores extraordinarios con patrones caleidoscópicos. Descrito por él mismo como un estado de embriaguez para nada desagradable, el efecto desapareció pocas horas después. Atribuyéndole a esta experiencia tan súbita, notoria y a la vez pasajera un más que probable origen tóxico, su sospecha giró en torno a la posible absorción, a través del pulpejo de sus dedos, de una pequeña dosis del compuesto (Lieberman et al., 2016).

Algunos días después, se dispuso a constatar su hipótesis experimentando sobre sí mismo los efectos de la sustancia, para lo cual solicitó el cuidado de su asistente. Se autoadministró 250 microgramos de LSD, siendo esta la mínima dosis conocida de otros alcaloides del ergot que pudiera producir efectos psicotrópicos, sin saber en ese momento que, dada la altísima potencia del compuesto, se encontraba recibiendo una dosis considerablemente elevada. Con el inicio de los primeros síntomas de ansiedad, inquietud, mareos, distorsiones visuales y una inexplicable tendencia a la risa, Hoffman le solicitó a su asistente que lo acompañara a su casa. Durante el trayecto en bicicleta, dadas las restricciones para el uso de vehículos motorizados en el contexto de la Segunda Guerra Mundial, los efectos fueron escalando rápidamente en intensidad, generando movimientos ondulantes y caleidoscópicos en su entorno, y la firme sensación de no moverse del lugar a pesar de que se desplazaban a gran velocidad. Este histórico trayecto por las calles de Basilea, el 19 de abril de 1943, daría más tarde origen al que se conoce internacionalmente como el día de la bicicleta, fecha icónica en la cultura psicodélica. Llegado a su casa, absolutamente tomado por sensaciones de horror, imágenes grotescas y atemorizantes, sensaciones de desintegración interna y la ominosa impresión de estar perdiendo la razón, Hoffman fue evaluado por un médico que no constató ninguna alteración en sus parámetros vitales más allá de una notoria dilatación de sus pupilas. Temiendo haberse intoxicado y que su vida corriese peligro, llegó incluso a solicitar leche como antídoto inespecífico. Más tarde, estas vivencias desagradables dieron lentamente paso a un estado de bienestar y dicha, donde las alteraciones sensorio-perceptivas antes terroríficas se volvieron maravillosas y placenteras, en un constante fluir de formas, colores y sinestesias. Esta experiencia, según afirmaría después, le remedó a memorias infantiles relacionadas con momentos de júbilo, felicidad, seguridad y plena

conexión con el entorno. El relato de Hoffman continúa con sus sensaciones a la mañana siguiente: *“Me desperté a la mañana siguiente refrescado, con la cabeza despejada, aunque todavía algo cansado físicamente. Me invadió una sensación de bienestar y de vida renovada fluyendo en mí. El desayuno me supo delicioso y me dio un placer extraordinario. Cuando más tarde salí al jardín, hacía sol después de una lluvia de primavera, todo brillaba y centelleaba con una luz fresca. El mundo parecía como recién creado. Todos mis sentidos vibraban en una condición de altísima sensibilidad, que persistió durante todo el día”* (Hoffman, 1980).

Este episodio representó el primer viaje de LSD de la historia y una experiencia psicodélica documentada por parte de un científico occidental que no tenía precedentes. En línea con la poética afirmación de Hoffman, en cierto modo un nuevo mundo había sido creado, en un hito que pondría en marcha una multiplicidad de movimientos en la psiquiatría, la psicología, las neurociencias, la cultura y la política en las décadas posteriores.

Durante los años siguientes, el laboratorio Sandoz, bajo la patente Delysid, distribuyó muestras de LSD alrededor del mundo, enviándolo a universidades, centros de investigación y terapeutas, para que fuera administrado a pacientes con el fin de evaluar potenciales aplicaciones clínicas. Para ese momento, se lo anunciaba en la literatura médica y la prensa popular como una suerte de droga milagrosa, despertando grandes expectativas respecto de su posible utilidad en el tratamiento de diversos padecimientos que iban desde la ansiedad, la depresión y el alcoholismo, hasta incluso la esquizofrenia. Inicialmente se constataba un perfil favorable en términos de su seguridad y baja toxicidad orgánica, así como su capacidad para producir poderosos efectos psicológicos, en ocasiones positivos y duraderos (Belouin et al., 2018). El interés en el campo de la terapéutica se centraba, especialmente, en la propiedad de incrementar la conciencia de recuerdos reprimidos y otros elementos inconscientes, aumentando a su vez la conexión emocional con los mismos, aspectos que se creían potencialmente útiles en el contexto de la psicoterapia. Esto llevó a numerosos referentes en la investigación en psiquiatría, así como en los campos emergentes de la neurofarmacología y psicofarmacología, y a la propia industria farmacéutica a considerar el LSD como un descubrimiento que pudiera permitir importantes avances en el conocimiento de las enfermedades mentales (Belouin et al., 2018; Richert et al., 2020).

En 1957, el banquero y etnobotánico estadounidense Robert Gordon Wasson y su esposa, la pediatra e investigadora Valentina Wasson, publicaron sus experiencias en distintas ceremonias mazatecas con hongos psilocibe en México guiadas por la curandera María Sabina, dando a conocer al mundo occidental sus propiedades. Poco tiempo después, sospechando la presencia en estos hongos de una triptamina con propiedades similares al LSD, Albert Hoffman aisló y sintetizó sus compuestos activos, la psilocina y la psilocibina, constatando su similitud estructural y dando paso al patentamiento de la forma sintética de esta

última por parte de Sandoz bajo la marca Indocycin, con indicaciones similares al LSD (Gómez-Escolar, 2022).

### **C. Estudios en trastornos psicóticos**

Una de las aplicaciones que se comenzaron a investigar fue en el tratamiento de los pacientes esquizofrénicos. En 1954, Harry Pennes publicó un estudio en el que administró cuatro sustancias diferentes a 55 pacientes con diagnóstico de esquizofrenia. Describieron que tanto el uso de mescalina como de LSD intensificaba la sintomatología preexistente en todos los casos. La agudización de los síntomas se presentaba como labilidad emocional, hostilidad, suspicacia, manifestaciones fóbicas o histéricas, rigidez, flexibilidad cérea, reacciones paranoides, manierismos, estereotipias, desorganización del pensamiento, compulsiones, desrealización, despersonalización, alucinaciones auditivas y visuales complejas y catatonía (Pennes, 1954). En 1957, en el contexto de estos estudios, Merlis administró mescalina a pacientes con esquizofrenia. Al igual que el resto de los ensayos realizados, llegó a la conclusión de que la mescalina no era una herramienta terapéutica útil en estos cuadros (Merlis, 1957).

Estos y otros estudios confirmaban de manera bastante uniforme no sólo la escasa utilidad terapéutica en pacientes con síntomas psicóticos, sino también el elevado riesgo de agravamiento y exacerbación de sus síntomas. Esto hizo que hacia comienzos de los 60 su uso en estos padecimientos se redujera considerablemente.

### **D. Estudios en trastornos neuróticos**

Los estudios en trastornos neuróticos tomaron rápidamente otro tenor. En 1954, una publicación británica afirmaba la mejoría de 27 de 30 pacientes que habían recibido LSD con trastornos neuróticos (Sandison, 1954). A la luz del paradigma psicoanalítico imperante de la época, se aplicaba el modelo de la terapia psicolítica, que implicaba la administración de dosis bajas de LSD durante sesiones de psicoanálisis buscando “aliviar las defensas psíquicas”, sin que el paciente experimentara estados psicodélicos profundos. Se le suponía a esta modalidad una suerte de análisis potenciado, en donde los avances que normalmente pudieran llevar años de trabajo podían lograrse en períodos mucho más acotados (Belouin et al., 2018; Rucker et al., 2019).

Otros estudios de la época obtuvieron resultados similares, en general atribuyéndole al LSD el carácter de agente potenciador de la psicoterapia. El escrito de Sandison incluye una elaborada descripción fenomenológica de lo sucedido en las sesiones de terapia psicolítica con LSD: *“Un signo temprano es el aumento de la actividad emocional y, en aproximadamente un tercio de los pacientes, esto se caracteriza por una tendencia a reírse tontamente, descontroladamente o, menos frecuentemente, a llorar (...). Casi todos los pacientes se angustian; la cara está sonrojada; los ojos pueden estar fijos o moverse como si estuvieran siguiendo alucinaciones. (...) Con frecuencia el paciente tiende a regre-*

*sar a un tipo de comportamiento automático, desinhibido y más primitivo. Suele haber deseo de contacto humano y el paciente puede exigir que no lo dejen solo, volviéndose mucho más perturbado e inquieto si se deja (...). Un cambio de enfermera o de entorno de un tratamiento a otro puede alterar completamente la respuesta emocional y la facilidad verbal del paciente (...) frecuentemente el paciente puede describir completamente estas experiencias en el momento debido a la mayor facilidad verbal presente, pero ocasionalmente se pierde el poder del habla y las experiencias sólo pueden describirse después.*

*En otros casos, el flujo de acontecimientos psíquicos está fuera del control del paciente y éste se siente simplemente un observador de la situación, manteniendo suficiente contacto con el mundo exterior para describir la situación tal como se desarrolla en ese momento. (...) en ocasiones, no recordar nada de la experiencia posterior. Consideramos esto como una indicación para suspender el tratamiento, ya que puede significar la aparición de una psicosis.(...) La droga parece ser única en el sentido de que la recuperación de recuerdos infantiles reprimidos está asociada con un cambio de imagen corporal, de modo que el paciente siente que se ha transformado en el niño que era en el momento de la experiencia traumática. (...) podemos afirmar con seguridad que el LSD 25 es de gran valor para el neurótico obsesivo clásico. Siempre que el tratamiento sea lo suficientemente prolongado, nuestros resultados sugieren que la mayoría de los casos se aliviarán o curarán” (Sandison, 1954).*

En un estudio realizado por Arthur Chandler en 1960, 110 pacientes recibieron LSD junto a psicoterapia. En el proceso terapéutico se llevaba a cabo una entrevista inicial en la que se describía al paciente la naturaleza del trabajo con el LSD y se evaluaban sus motivos para querer tratamiento. Si un paciente parecía ser un posible candidato, se realizaban sucesivas entrevistas y se conformaba un diagnóstico. La base principal para la exclusión de un paciente era la presencia de una psicosis activa, depresión suicida o, en la mayoría de los casos, prepsicosis, especialmente con antecedentes de un episodio psicótico manifiesto.

Después de que un paciente fuera aceptado, comenzaban las entrevistas con quien sería su terapeuta principal para establecer una relación terapéutica. A los pacientes nuevos a menudo se consideraba deseable verlos varias veces antes de comenzar a trabajar con el fármaco, a fin de prepararlos para trabajar con material inconsciente. Esto incluía información más detallada sobre lo que se podría esperar que ocurriera durante las sesiones. Estas conversaciones ayudaban a aliviar la ansiedad que de otro modo podía sentir el paciente cuando se enfrentaba a las proyecciones del inconsciente bajo el efecto del LSD. Cuando el terapeuta consideraba que el paciente estaba listo para comenzar a trabajar con el fármaco, se le daban instrucciones más detalladas sobre ciertas condiciones para la realización de las sesiones. En relación a la manipulación de la dosis, procuraban facilitar el acceso al inconsciente sin provocar una “inundación”, que pudiera causar la intensificación de la ansiedad y el debilitamiento de la estructura del yo. Se consideraba que una dosis muy alta, o incluso una dosis moderada demasiado pronto, podían ser un estímulo

tal para la aparición de material inconsciente que precipitara un estado de pánico (Chandler, 1960).

Uno de los pocos estudios con grupo control de este período, publicado en Australia en 1964, comparó los resultados en grupos de 100 pacientes con diagnósticos similares que habían recibido psicoterapia solamente con aquellos que recibieron psicoterapia con LSD, notando una importante ventaja de estos últimos (Whitaker et al., 1964).

Los ensayos más grandes publicados en la etapa pre prohibición fueron realizados en Baltimore, Estados Unidos, con financiamiento del Instituto Nacional de Salud Mental de Estados Unidos. Evaluaban estos tratamientos para trastornos depresivos, ansiosos, de personalidad y alcoholismo. Constataban un “beneficio duradero” a los 6 meses en un 83 % de los pacientes, que a su vez estaba altamente correlacionado con el reporte de “una mayor conciencia de una realidad definitiva”. Interesantemente, en lo que podría ser una de las primeras referencias clínicas al concepto de *Set & Setting* -el estado interno del paciente, sus emociones, su personalidad, sus expectativas; y el contexto externo, el encuadre, el acompañamiento, el lugar físico, etc.-, puntualizaron también la importancia de las variables no farmacológicas como determinantes de las reacciones a los agentes químicos (Savage et al., 1967).

Los estudios enumerados son tan sólo algunos ejemplos. Entre 1950 Y 1965, la investigación con LSD y otros psicodélicos generó más de 1000 artículos científicos, decenas de libros, 6 conferencias internacionales, y el LSD fue prescrito como tratamiento a más de 40 mil pacientes (Grinspoon et al., 1981). Es importante ubicar que los estudios publicados durante este período presentaban numerosas fallas metodológicas según los estándares modernos de investigación. Entre ellas, podemos mencionar que los grupos de tratamiento estaban muchas veces definidos de manera inadecuada, que los tratamientos eran aplicados de manera inconsistente, que frecuentemente carecían de grupo control, que las herramientas de medición de resultados no estaban validadas, que estos resultados eran reportados de manera irregular, que en muchas ocasiones no se informaban los efectos adversos, y que habitualmente carecían de análisis estadístico de los resultados. Sin embargo, los estudios preprohibición sugerían fuertemente algunas cuestiones: el alto riesgo de agravamiento y exacerbación de cuadros psicóticos, la aparente utilidad en trastornos neuróticos (ansiosos, obsesivos y depresivos) y el escaso impacto de estas sustancias a nivel orgánico (Rucker et al., 2018).

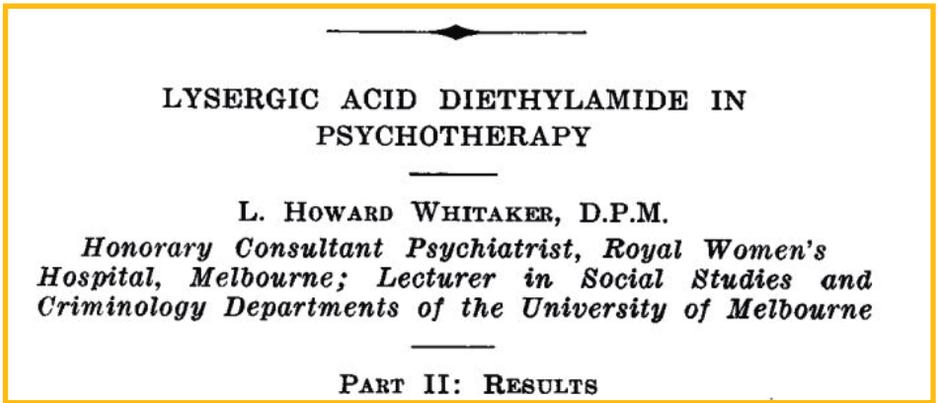
No fue sólo en el campo de la terapéutica que el LSD tuvo un rol importante. En 1948, Rapport M. et al., descubrieron la serotonina y su similitud estructural con la triptamina, y en 1953 se aisló por primera vez la serotonina en el cerebro de mamíferos (Gaddum, 1953). Esto dió paso a un crecimiento exponencial de publicaciones, que catalizó el nacimiento de la neurociencia de la serotonina, a la que hasta ese momento se le atribuían únicamente efectos

cardiovasculares. El reconocimiento de la alta similitud estructural entre este neurotransmisor y el LSD (descubierto algunos años antes), derivados de la molécula triptamina, llevaría al año siguiente a la publicación de un artículo que proponía que los efectos mentales producidos por este compuesto estarían mediados por este sistema de neurotransmisión, y que en la patogenia de ciertos trastornos mentales intervendrían factores bioquímicos y farmacológicos (Woolley et al., 1954).

### E. Los antecedentes locales: investigaciones con LSD en Argentina

En Argentina, la experiencia con el LSD fue recogida por el doctor Tallaferro, quien fue el encargado de solicitar a los laboratorios Sandoz que enviaran al país una provisión de ampollas con LSD 25. En ese entonces, la presidenta de la Asociación Psicoanalítica Argentina (APA), la Dra. Luisa Alvarez Toledo, quien

**Figura 3.** Tomada de <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.5694/j.1326-5377.1964.tb133783.x> Wiley Online Library, Medical Journal of Australia, Enero 1964, Volume 1, Issue 2, paginas 36-41,open access



**Figura 4.** Tomada de <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.5694/j.1326-5377.1964.tb133783.x> Wiley Online Library, Medical Journal of Australia, Enero 1964, Volume 1, Issue 2, paginas 36-41,open access

Group	Successful	Borderline	Failure	Total
<b>Lysergic acid .. ..</b>	<b>47</b>	<b>18</b>	<b>35</b>	<b>100</b>
<b>Control .. ..</b>	<b>12</b>	<b>30</b>	<b>58</b>	<b>100</b>

**Figura 5.** Tomada de <https://www.pnas.org/doi/abs/10.1073/pnas.40.4.228> Proceedings of the National Academy of Sciences, Vol 40, N.4, DW Woolley and E Shaw, Febrero 16, 1954. Páginas 228-231, open access

***A BIOCHEMICAL AND PHARMACOLOGICAL SUGGESTION  
ABOUT CERTAIN MENTAL DISORDERS***

**BY D. W. WOOLLEY AND E. SHAW**

**ROCKEFELLER INSTITUTE FOR MEDICAL RESEARCH, NEW YORK**

*Communicated February 16, 1954*

refiere haber tenido una amplia experiencia en plantas medicinales como la Ayahuasca, es quien decidió habilitar a que el doctor Fontana y el doctor Pérez Morales, practicante del psicoanálisis en ese entonces, a que lo utilizaran con sus pacientes. El objetivo era generar un estado regresivo, correspondiente con una transferencia más profunda que la que se tenía con el analista en forma habitual. A diferencia de la hipnosis, en la cual la persona que salía del estado no recordaba lo sucedido, con el LSD la persona recordaba sus vivencias pudiendo incorporarlas en su vida cotidiana, podía describirlas y durante el viaje había crítica de los fenómenos y vivencias que sucedían. Durante los años 50, Tallaferro viajó a México en varias oportunidades para participar de encuentros donde se administraban hongos *psilocybe cubensis*, mescalina y LSD coordinados por Wilhem Reich, quien organizó aproximadamente 1100 encuentros de estas características (Krapp y Huergo, 2023).

Varios psiquiatras psicoanalistas o médicos psicoanalistas trajeron experiencias y el modo de trabajo que se utilizaba en otros países a la Argentina. Fue el doctor Alberto Fontana quien, junto a otros colegas, constituyó una clínica pura y exclusivamente relacionada a la práctica del psicoanálisis acompañada con LSD. A partir de esas experiencias, se han editado varios libros, siendo el más conocido *Psicoterapia con alucinógenos* del propio Fontana. Según estos profesionales, la droga se usaba en distintas sesiones y se postulaba que "facilitaba un trabajo de autoanálisis y exploración debido a que reducía o debilitaba las defensas neuróticas que tenían los pacientes mediante la aparición de imágenes y vivencias autobiográficas sin la censura defensiva". En una instancia posterior, estas experiencias podrían ser recuperadas en la práctica del psicoanálisis, posibilitando la elaboración de traumas personales (Fontana, 1965).

## **5. Contexto sociopolítico y regulatorio**

El LSD ocupó, a su vez, el centro de la escena política y social de la época. El surgimiento de la "contracultura" y el movimiento *hippie* trajo consigo discursos que llamaban a abandonar convencionalismos y moralismos propios de la

época, luchaban por poner a los derechos civiles en la agenda pública, abogaban por la igualdad racial y de género y por el cuidado del medio ambiente. La cultura psicodélica formó parte de la esencia de su discurso, abrazando al LSD y los psicodélicos en general como “expansores de conciencia”. Muchos de sus principales referentes, incluso, promovían abiertamente el uso de los psicodélicos y buscaban extenderlo a toda la sociedad como parte de su lucha por un cambio cultural y espiritual profundo. Fuertemente atravesados por la guerra de Vietnam, a la que eran enviados grandes sectores de la juventud, los estados de conexión, unión y empatía producidos por estas drogas tuvieron un rol catalizador en el crecimiento de los discursos anti guerra y pacifistas de estos movimientos (Belouin et al., 2018; Gómez-Escolar, 2022).

En el campo de la cultura, muchas de las principales figuras del arte de este período fueron atravesadas tanto por la propia experiencia con estas sustancias como por el discurso y la estética que las rodeaba. En 1954, el escritor inglés Aldous Huxley publicó su afamada obra *Las puertas de la percepción*, que contribuiría a masificar la popularidad de los psicodélicos por fuera de ámbitos científicos. Influenciado por las experiencias con mescalina suministrada por el psiquiatra británico Humphrey Osmond, figura central en la investigación de este período, fue incluso en una correspondencia entre ambos en 1956 que este último acuñó el término *psicodélico*, neologismo que sintetiza las palabras griegas *psyche* (alma) y *deloun* (mostrar, poner de manifiesto) (Hall et al., 2022; Heal et al., 2018). Muchas de las grandes producciones artísticas que surgieron en estos años, tanto en las artes plásticas, la literatura y, en su expresión de máxima masividad, en la música, pregonaron y contribuyeron a expandir el fenómeno cultural de la psicodelia. Como nunca antes en la historia occidental, una sustancia y la naturaleza de sus efectos apuntalaban una serie de discursos políticos y se constituían en un rasgo identitario central de diversos movimientos socioculturales.

Sumado a esto, surgían diversas figuras que se constituyeron como verdaderos predicadores de la psicodelia, encontrando un territorio fértil para extender su mensaje. Uno de los más famosos ejemplos fue el de Timothy Leary, psicólogo y profesor de Harvard, que incluía estas cuestiones en su cátedra e impulsaba investigaciones sobre sí mismo, sus colegas, e incluso los estudiantes. Expulsado de la universidad en 1963, fundó una suerte de comuna psicodélica en la localidad de Millbrook, en donde pululaban numerosos jóvenes y figuras del arte y de la cultura que pugnaban por desafiar al sistema dominante y volver universal la psicodelia como motor transformador de la sociedad bajo lemas como “turn on, tune in, and drop out” (“encendé, sintonizá, abandoná”), acuñado por el propio Leary. De esta forma, la popularidad de los psicodélicos creció al punto de convertirlos ya no sólo en un elemento recreativo, sino una expresión de libertad y resistencia (Gómez-Escolar, 2022).

Se producía rápidamente una expansión del uso de los psicodélicos por fuera del ámbito controlado de la investigación científica. Enormes grupos de perso-

nas identificadas con movimientos contraculturales se daban cita en espacios públicos para compartir experiencias con LSD, y distintos festivales de música masivos signados por un fuerte posicionamiento político le daban a los psicodélicos un lugar protagónico. Para ese entonces, la producción clandestina alimentaba a un mercado en crecimiento exponencial.

Estos procesos se dieron en un contexto de altísima fricción sociopolítica. La dirigencia estadounidense de la época tenía una franca orientación conservadora representada en la presidencia de Richard Nixon, que encarnó una fuerte reacción a estas corrientes. Enfrentado a los discursos progresistas y anitguerra, vinculaba el movimiento contracultural con la delincuencia, la pérdida de los valores tradicionales, la amenaza a la moral imperante y el descarrilamiento de la juventud. Autor de la expresión “Guerra contra las drogas”, afirmaba que estas eran “el enemigo público número uno”, y fue uno de los principales impulsores de este paradigma signado por el prohibicionismo, según el cual el consumo de sustancias debía ser perseguido, penado y erradicado (Belouin et al., 2018; Rucker et al., 2018). En un contexto de expansión descontrolada del consumo de LSD, los medios de comunicación publicaban reportes de distintos incidentes producto de ello, pero con frecuencia presentaban versiones exageradas y poco fundadas de supuestas consecuencias y riesgos asociados (Fig. 5). Eran habituales las notas periodísticas con tonos sensacionalistas en las que se atribuía al LSD el potencial de producir daños en los cromosomas, malformaciones fetales, suicidios y psicosis masivas, contribuyendo a una campaña de desprestigio y demonización (Gómez-Escolar, 2022).

El financiamiento para las investigaciones que se habían realizado hasta el momento provenía tanto de compañías farmacéuticas como de instituciones estatales como el instituto nacional de salud mental de Estados Unidos, interesados en el potencial terapéutico del LSD. Existieron también iniciativas por parte de agencias militares y de inteligencia que veían en el LSD posibles aplicaciones militares; particularmente conocido fue el infame MK-Ultra, proyecto de la CIA que utilizaba esta y otras sustancias como herramientas de tortura, interrogatorio y control mental. Así, los psicodélicos continuaban su expansión por fuera de la investigación aplicada a la salud, produciendo consecuencias ominosas que contribuyeron al pánico colectivo que se extendía en gran parte de la sociedad (Nichols et al., 2016).

Este escenario tan prolífico para la investigación clínica con LSD había sido posible en el contexto de las regulaciones relativamente laxas de la época, estando vigente el “Acta para alimentos, drogas y cosméticos” de 1938, que no exigía a los fabricantes de medicamentos la demostración de eficacia clínica de sus productos basada en ensayos adecuadamente controlados. Esta situación recién se modificaría con la enmienda sobre drogas de 1962 en respuesta a la tragedia de la talidomida, una droga con alto poder teratogénico que había sido lanzada en 1957 para el tratamiento de las náuseas del embarazo y que acabó produ-

ciendo una innumerable cantidad de malformaciones graves en recién nacidos. Esta legislación endureció notablemente las regulaciones en torno al control de la eficacia y la seguridad de los nuevos fármacos que se lanzaban al mercado, formalizando diversos protocolos respecto a su elaboración, el diseño de los ensayos clínicos, el consentimiento informado de los pacientes y el reporte de los efectos adversos (Belouin et al., 2018; Rucker et al., 2018).

Todo esto redundó en un notable aumento de los costos para la investigación, la aprobación y comercialización de los nuevos productos farmacéuticos, situación que, junto con el vencimiento de la patente del LSD en 1963, implicaría una merma en el interés financiero para continuar con las investigaciones. Este escenario, apuntalado por la mala imagen que se extendía desde la prensa y la dirigencia política -que demonizaba a los psicodélicos incluso en torno a su aplicación en ámbitos clínicos- implicó que Sandoz buscara tomar distancia, entregando las últimas muestras de Delysid al Instituto Nacional de Salud Mental (NIMH) en 1966.

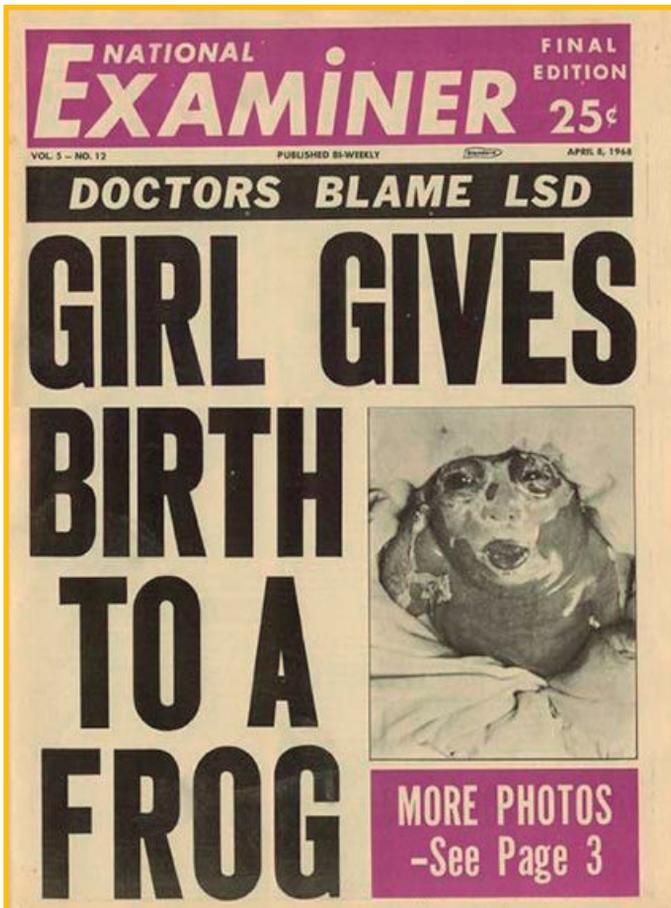
En 1966, el congreso de los Estados Unidos conformó una comisión para la evaluación de la restricción de los psicodélicos. Su presidente, el senador Robert Kennedy (hermano del presidente John Fitzgerald, asesinado unos años antes), quien se mostraba en contra de su prohibición, declararí: *“Creo que hemos puesto demasiada atención en que el LSD puede ser peligroso y perjudicial, perdiendo de vista que puede ser muy útil en nuestra sociedad si se usa adecuadamente”* (MAPS, 2012).

A pesar de esto y de diversos esfuerzos por parte de ciertos sectores de la comunidad científica por preservar las investigaciones, este escenario de tensión creciente en torno a las drogas en general y el LSD en particular tuvo su corolario en 1968, momento en el que fue prohibido en Estados Unidos. En el mismo sentido, y merced a una fuerte influencia estadounidense, en 1971 la ONU estableció el Convenio para Sustancias Psicotrópicas, posicionando a los psicodélicos en la Clase I, junto con otras como la heroína. Esta clase incluye aquellas sustancias con alto potencial adictivo, sin uso médico aceptado ni evidencia para su utilización segura en entornos clínicos. No se bloquean directamente las investigaciones sobre ellas, pero se instalan restricciones y requerimientos lo suficientemente importantes como para desincentivarlas. Su producción y posesión está penada. Otros países del mundo, así como organismos multilaterales internacionales, siguieron la misma tendencia regulatoria en torno a los psicodélicos (Rucker et al., 2018).

Esta rígida caracterización, que poco tenía que ver con fundamentos científicos fehacientes, se arraigó profundamente en el discurso mediático y político imperante, contribuyendo a una era de desinformación y miedo irracional a estas sustancias. Por supuesto, lejos estuvieron estas medidas de erradicar a los psicodélicos y al LSD en particular (o cualquier otra droga psicoactiva, por caso) de la sociedad, habiendo estos calado profundamente en la cultura al

punto de convertirse en un símbolo de la época. Más aún, la popularidad de los psicodélicos siguió creciendo en contextos no clínicos, suponiendo un uso menos informado propio de la criminalización y estigmatización así como también, como es habitual, un aumento en la adulteración de estas sustancias con los consiguientes riesgos para la salud. Lo que sí trajo como consecuencia este marco de prohibición e ilegalidad fue la interrupción abrupta y prácticamente absoluta de las investigaciones para sus aplicaciones clínicas, relegando a sustancias que hasta el momento habían presentado un prometedor potencial terapéutico a décadas de ostracismo. Tiempo después, en una entrevista con el periodista Dan Baum, John Ehrlichman -asesor de Nixon- reconocería que la guerra contra las drogas se trataba más de desmoralizar a la izquierda anti guerra y a la población afroamericana, admitiendo públicamente que sabían que mentían en sus argumentos respecto de la legislación sobre ellas (Vice, 2016).

**Figura 6.** “Una chica da a luz a una rana. Los médicos culpan al LSD”. La prensa sensacionalista publicaba todo tipo de historias bizarras acerca de las supuestas consecuencias aberrantes del uso del LSD en los años ‘50 y ‘60. National Examiner, 08.04.1968



## 6. Actualidad: el renacimiento psicodélico

Luego de décadas de oscuridad en torno al tema, la década de los 2000 fue testigo de un renovado interés y redescubrimiento de estas moléculas, ayudado también por un paulatino crecimiento de una narrativa socio política que, cada vez más, cuestiona la verdadera utilidad y vigencia del paradigma de la guerra contra las drogas. Los precursores de esta nueva etapa de resurgimiento de las investigaciones fueron tres estudios sobre voluntarios sanos utilizando DMT, en Estados Unidos en 1994 (Strassman et al.), psilocibina en Suiza en 1997 (Vollenweider et al.) y mescalina en Alemania en 1998 (Hermle et al.). Serían la base para numerosos estudios publicados posteriormente en voluntarios sanos y enfocados en el correlato en neuroimágenes, psicofarmacológico y neurofisiológico del estado psicodélico. El primer ensayo clínico moderno que investigó la viabilidad y seguridad de una droga psicodélica para el tratamiento de trastornos psiquiátricos fue publicado por el grupo de Francisco Moreno en la Universidad de Arizona en 2006, que evaluó la respuesta al tratamiento con psilocibina de 9 pacientes con diagnóstico de TOC (Moreno et al., 2006). El mismo año, el grupo de Roland Griffiths, investigador de la Universidad John Hopkins, publicó un estudio en el que constataban que la administración de psilocibina en entornos controlados podía ocasionar experiencias místicas que produjeran cambios emocionales positivos, con una mejoría en el bienestar que se sostenía por varios meses, siendo caracterizadas por muchos de los participantes como una de las vivencias más significativas de sus vidas (Griffiths et al., 2006).

A esto le han seguido, hasta el día de hoy, cientos de estudios con psicodélicos alrededor del mundo, que indagan acerca de su utilidad en distintos padecimientos: depresión o ansiedad asociada a enfermedades terminales (Griffiths et al., 2016), estrés postraumático (Sessa et al. 2015; Sessa et al. 2019), depresión resistente (Carhart-Harris et al. 2016; Palhano Fontes et al., 2019) y consumos problemáticos (Krebs et al, 2012; Johnson et al. 2016), y se encuentran en proceso diversos estudios para el tratamiento de trastornos de la conducta alimentaria y trastorno obsesivo compulsivo (Nutt et al., 2020). En 2018, la MDMA y la psilocibina fueron designadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) como “terapias innovadoras” para el trastorno de estrés postraumático (TEPT) y la depresión resistente al tratamiento. Esto implica que la evidencia clínica preliminar sobre una droga, aún no siendo lo suficientemente concluyente como para su aprobación, demuestra una mejora sustancial en comparación con las terapias disponibles actualmente, acelerando el proceso de su desarrollo y revisión (Lamkin et al., 2022; Reiff et al., 2020).

El protocolo utilizado actualmente es el de la terapia asistida con psicodélicos, que, a diferencia de la terapia psicolítica usada en los años ´50 y ´60, consiste en administrar dosis altas buscando generar estados de alteración de la conciencia profundos; en particular, se propicia la aparición de las llamadas

experiencias místicas, trascendentales o de disolución yoica, cuya intensidad parece correlacionarse con el resultado terapéutico (Yaden et al., 2020). Durante la toma, la intervención de los terapeutas es mínima y se limita sobre todo a un rol de acompañamiento pasivo. Previo a esto, se realizan sesiones de preparación, y posteriormente se integra el material surgido durante la sesión con la droga. También se han producido en los últimos años un importante número de investigaciones con MDMA, publicándose los positivos resultados de dos ensayos clínicos de fase 3 para el tratamiento del trastorno de estrés post traumático (Mitchell et al., 2021; Mitchell et al., 2023), lo que ubica a este compuesto a la espera de un pronunciamiento de la FDA respecto a su aprobación. Recientemente, sin embargo, un panel de expertos presentó diversos reparos a esto, y al momento de esta publicación se espera la respuesta del organismo regulatorio (Nuwer, 2024).

Otra vertiente, muy popular actualmente, es el uso de microdosis, que consisten en la toma a intervalos regulares de pequeñas cantidades de psilocibina o LSD, a razón de un décimo de la dosis umbral psicoactiva. Los objetivos de estos esquemas son variados, y van desde la mejoría de la concentración, la creatividad, el bienestar general, los sentimientos de conexión y los niveles de energía, hasta la gestión de problemáticas de salud mental como la depresión o la ansiedad. Hasta el momento, la investigación con microdosis únicamente ha constatado en ensayos bien diseñados cambios positivos en la tolerancia al dolor y alteraciones en la percepción del tiempo; existe un amplio número de estudios que muestran cambios positivos en las mencionadas variables pero que presentan importantes fallas metodológicas que obligan a tomar estos resultados como exploratorios. No se han realizado, hasta el momento, ensayos clínicos con microdosis para el tratamiento de patologías. Sin embargo, existe un enorme número de auto reportes por parte de usuarios que refieren buenos resultados (Petranker et al., 2024; Polito et al., 2022).

Universidades con una larga tradición de prestigio, tales como el Imperial College de Londres o la Universidad John Hopkins, han abierto en los últimos años centros de investigación específicamente abocados al estudio de los psicodélicos (Carey, 2019). Empujados ya no sólo por una incipiente evidencia acerca de la posible eficacia terapéutica que muestran, sino también por una enorme demanda de nuevas herramientas para abordar la crisis de salud mental global en la que estamos inmersos, han surgido distintas iniciativas legislativas alrededor del mundo para impulsar el financiamiento de las investigaciones e incluir a los psicodélicos como un recurso posible (Busby, 2022). En Estados Unidos, California, Oregon y Colorado, entre otros, han avanzado en la despenalización o incluso legalización de la psilocibina y su accesibilidad con fines terapéuticos; lo mismo está ocurriendo en Canadá (Feuer, 2020; Mertz, 2022; Samenow, 2023). En la misma dirección avanzan otros países como Australia, que habilitó la prescripción de psilocibina y MDMA para depresión resistente y trastorno de estrés postraumático, respectivamente, desde 2023 (Shepherd, 2023). Estos son sólo algunos ejemplos.

Es de notar que, actualmente, los psicodélicos se han convertido en un tema *mainstream* en distintos ámbitos por fuera de la investigación científica y el mundo académico. La práctica de la microdosis de psilocibina se ha popularizado a niveles insospechados, tanto con acompañamiento de profesionales como en forma autoadministrada. Las redes sociales se han inundado de distintas propuestas que se salen del encuadre tradicional de la terapéutica, incluso con personas sin formación profesional ofreciendo terapias con estas sustancias. Existe una oferta creciente en torno a una suerte de turismo psicodélico, en donde guías de capacitación variable -en ocasiones consistente, en otras dudosa, pero en la mayoría de los casos no formal ni regulada- ofrecen retiros y experiencias espirituales con psilocibina o ayahuasca. Son cada vez más habituales las publicaciones de libros -que, incluso, se han convertido en *best sellers*-, series, *podcast* y documentales en plataformas de consumo masivo que muestran a los psicodélicos ya no como sustancias peligrosas y amenazantes, sino como medicinas para tratar el padecimiento o incluso como herramientas de autoexploración y descubrimiento. Las menciones en medios de prensa, otrora impulsores de la demonización y el sensacionalismo, hoy mencionan con frecuencia los avances en el tema con títulos prometedores. Se han fundado, incluso, diversas compañías dedicadas a los psicodélicos, que han recibido millones de dólares de financiamiento a partir de cotizar en distintas bolsas del mundo (Perrone, 2024). Es claro que se ha generado un verdadero mercado psicodélico, y que no sería atinado despreciar el papel que tiene actualmente el interés económico de diversos actores en este potente suceso al que estamos asistiendo (Gómez-Escolar, 2022).

## 7. Conclusiones

En suma, estamos en el apogeo de una nueva ola psicodélica, un verdadero renacimiento. El cambio de perspectiva sobre estas sustancias está permitiendo indagar desde ámbitos científicos y bajo protocolos modernos acerca de la verdadera potencialidad y aplicaciones en el campo de la salud, con resultados altamente prometedores.

Existen serios desafíos metodológicos, siendo los más salientes el pequeño número de participantes, la dificultad para mantener el doble ciego y los efectos mediados por las expectativas; la posibilidad de perfeccionar los diseños de los estudios para adaptarlos a estas particularidades traerá consigo una evidencia más confiable y de mayor calidad, que permita establecer con precisión las aplicaciones terapéuticas, el perfil de seguridad y las contraindicaciones (Aday et al., 2022).

La expansión de sus usos por fuera de los ámbitos clínicos tradicionales implica también la acumulación de un saber ciudadano que encierra en sí mismo un valor importante. Este escenario plantea, sin embargo, una serie de tensiones que remedan en gran medida a las producidas en la era del florecimiento

psicodélico de los años '50 y '60, que contribuyeron a su prohibición. La masificación de su popularidad en la sociedad implica, en ocasiones, una lectura sesgada de los resultados obtenidos hasta el momento en las investigaciones, una idealización de sus posibilidades terapéuticas y una banalización y minimización de sus riesgos. Son numerosos los gurúes e influencers que, en las redes sociales, invitan a sumergirse en el mundo de la psilocibina, atribuyéndole una naturaleza cuasi milagrosa en la medida en que serviría para todo y para todos. Esto implica, en muchos casos, relativizar la importancia de las evaluaciones clínicas pertinentes que ayuden a detectar a aquellas personas susceptibles de presentar complicaciones, o deja esto en manos de un screening "débil", con pautas poco consistentes y llevado a cabo por acompañantes sin experiencia clínica. En ocasiones, incluso, se promueven desde estos discursos críticas reduccionistas al modelo médico hegemónico que, creemos, no construyen en la dirección de una reformulación necesaria de las prácticas en salud en general y salud mental en particular; esto llega, incluso, a invitaciones a los usuarios a abandonar los abordajes habituales que, aunque perfectibles y hasta en ocasiones insuficientes, puedan ser necesarios.

Resulta claro que debemos preguntarnos acerca de las razones que nos llevan a este tipo de fricciones. Explayarnos sobre ellas excede los objetivos de esta publicación, pero no puede obviarse el hecho de que existe una grave crisis a la hora de responder a la demanda de la población en problemáticas de salud mental, sea por falta de acceso, sea por la limitada eficacia de los tratamientos actuales. La búsqueda de propuestas alternativas para aliviar el padecimiento, en este contexto, es algo esperable; también lo es la existencia de un territorio fértil para la proliferación de discursos que tienden a demonizar de conjunto los saberes de las instituciones tradicionales. La salida de este brete, consideramos, no será por la vía de profundizar caracterizaciones rígidas y cerradas por parte de las personas de ciencia, sino sosteniendo una actitud crítica, inquisitiva y abierta que permita dialogar con esta realidad.

La era actual de investigaciones con psicodélicos ya se ha mantenido por un período más largo que aquella primigenia, en la que un proceso histórico adverso sentó las bases para que, por razones alejadas de la evidencia científica, una herramienta altamente promisoriosa fuera relegada a un lugar de marginalidad y tabú. Será importante, entonces, encontrar los caminos para que este proceso se mantenga avanzando de manera sólida y consistente. Los psicodélicos lejos están de ser una panacea, una cura definitiva para los trastornos mentales o una solución rápida a los problemas de la vida; son, sin duda, sustancias que tienen un largo recorrido en la historia humana, sobre las que un enorme número de personas reportan beneficios, y que parecen mostrar potencialidades terapéuticas que sin duda son motivo suficiente para ser merecedores de una indagación científica profunda. Existe, evidentemente, una tensión entre este avance científico y agendas culturales mayores: el uso de los psicodélicos

crece mucho más rápido que la producción de evidencia científica sólida. Este escenario plantea enormes desafíos, y será importante aprender de los errores del pasado para evitar caer nuevamente en callejones sin salida, permitiendo poner el excepcional potencial de los psicodélicos al servicio de la humanidad.



## CAPÍTULO II

# PSILOCIBINA: FARMACOLOGÍA, MECANISMOS DE ACCIÓN, FENOMENOLOGÍA Y EVIDENCIA CLÍNICA ACTUAL

### 1. Introducción

Como hemos desarrollado en el capítulo anterior, las décadas de 1950 y 1960 fueron testigo de numerosos estudios clínicos con psicodélicos clásicos, especialmente LSD. En ellos se observaba, de manera bastante uniforme, una escasa utilidad en trastornos psicóticos (en los que, además, solía producir exacerbación de los síntomas y precipitar descompensaciones) y una respuesta terapéutica notoria en trastornos considerados neuróticos -en particular aquellos relacionados con la depresión y la ansiedad- y en alcoholismo. Estos estudios presentaban numerosas fallas metodológicas a la luz del paradigma de investigación actual y los protocolos modernos, pero sugerían de modo consistente una potencialidad terapéutica que, cuanto menos, ameritaba profundizar en sus alcances, riesgos y beneficios. Paralelamente, se iba configurando un escenario de tensión política en torno a los psicodélicos, que habían expandido su influencia mucho más allá de los ámbitos estrictamente científicos y se habían convertido en un elemento central de la contracultura y el movimiento *hippie*, del que algunos de sus referentes llegaban incluso al proselitismo de su consumo. Esta situación, catalizada por una reacción política de orientación punitivista que eventualmente encontró su corolario en la prohibición de las sustancias psicodélicas, se sumó al aumento de los costes en investigación producto del endurecimiento de las regulaciones de la FDA y al vencimiento de la patente del LSD por parte de Sandoz (el laboratorio en el cual el químico suizo Albert Hoffman la había sintetizado), con la consecuente pérdida en el interés financiero para continuar con las investigaciones, para

precipitar finalmente la interrupción de las mismas hacia la década de 1970. En los últimos años, se ha producido un resurgimiento de las investigaciones con psicodélicos que ha dado paso a un crecimiento exponencial de nuevas publicaciones. En este trabajo nos centraremos específicamente en la psilocibina, el psicodélico clásico más estudiado actualmente. Haremos un recorrido por sus aspectos farmacológicos y las características fenomenológicas de las experiencias psicodélicas. Nos explayaremos acerca de los dos modelos terapéuticos cuya utilidad se encuentra actualmente en estudio: la terapia asistida con macrodosis y el tratamiento con microdosis. Nos detendremos en algunos de los trabajos científicos más salientes y representativos de esta etapa que, a diferencia de aquella primigenia, utiliza en muchos casos diseños más rigurosos y con parámetros actuales de investigación. Mencionaremos, sin embargo, algunas de las limitaciones que aún constituyen un desafío importante para la producción de evidencia de calidad en el campo. Por último, incluiremos aspectos relacionados con el perfil de seguridad de la psilocibina, sus posibles efectos adversos, contraindicaciones y posibles interacciones con psicofármacos de uso habitual.

## 2. Farmacocinética y farmacodinamia

La psilocibina (4-fosforiloxi-N,N-dimetiltriptamina) es el principal alcaloide encontrado en diversas especies de hongos y constituye una variante de la triptamina, con una estructura molecular similar a la serotonina. En los hongos *Psilocybe cubensis* secos, la psilocibina está presente en una concentración promedio de aproximadamente 1 %; así, una dosis de 25 mg de psilocibina sintética es equivalente a aproximadamente 2,5 gramos de hongos secos, lo que puede variar de acuerdo al cultivo, secado, exposición a la luz, a diferentes temperaturas y al tiempo de preservación. La mayor parte de los ensayos clínicos con macrodosis, que desarrollaremos más tarde, fueron realizados con psilocibina sintética administrada por vía oral (Holze et al., 2023).

Tras la administración oral, la psilocibina es desfosforilada en el entorno ácido del estómago y en el intestino por la enzima fosfatasa alcalina, transformándose en su metabolito activo, la psilocina (4-hidroxi N, N-dimetiltriptamina). Debido a su naturaleza lipofílica, la psilocina atraviesa la barrera hematoencefálica y se une a varios receptores serotoninérgicos, con mayor afinidad por el receptor 5-HT<sub>2A</sub> y, en menor grado, por los 5-HT<sub>1A</sub> y 5-HT<sub>2C</sub> (Holze et al., 2023). La administración de ketanserina, un antagonista del receptor 5-HT<sub>2A</sub>, reduce significativamente sus efectos (Brown et al., 2017). La acción farmacológica comienza entre 20 y 40 minutos tras la ingesta, alcanzando su máxima intensidad subjetiva entre 60 y 90 minutos, con una duración total de 4 a 6 horas.

La biodisponibilidad de la psilocibina es aproximadamente del 50 %, y la psilocina puede detectarse en plasma alrededor de 30 minutos después de la

administración, mostrando una farmacocinética lineal. La psilocina tiene una vida media corta de aproximadamente 3 horas. Alrededor del 80 % de la psilocibina es metabolizada en el hígado por diversas enzimas del segundo paso, principalmente UDP-glucuronosiltransferasa (UGT), incluyendo UGT1A9, UGT1A10, UGT1A6, UGT1A7 y UGT1A8, produciendo un metabolito secundario inactivo que es excretado principalmente por vía renal, junto con aproximadamente un 2 % de psilocina no conjugada (Halman et al., 2024; MacCallum et al., 2022). El 20 % restante de la psilocina circulante es metabolizada por las enzimas monoamino oxidasa, citocromo oxidasa y aldehído deshidrogenasa, formando 4-hidroxiindol-3-acetaldehído (4-HIA), ácido 4-hidroxiindol-3-acético (4-HIAA) y 4-hidroxi triptofol, los cuales son excretados a través de la bilis en las heces. Solo el 1,5 % de la psilocibina administrada oralmente se elimina en la orina como psilocina psicoactiva no conjugada. El *clearance* renal de la psilocina es de  $42 \pm 30$  ml/min (Holze et al., 2023), y su excreción completa ocurre dentro de las 24 horas, siendo la mayor parte en las primeras 8 horas (Dinis Oliveira et al., 2017).

En los primeros ensayos clínicos, la psilocibina se dosificaba en función del peso corporal, pero los protocolos actuales utilizan una dosis fija, generalmente de 25 mg, que resulta ser consistente con las dosis basadas en el peso. Dado que el metabolito secundario eliminado por vía renal (psilocina-O-glucurónido) es inactivo, los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada no requieren una reducción de la dosis (Randall, 2017). Las concentraciones plasmáticas y los efectos subjetivos no muestran una correlación significativa con el peso corporal, el IMC, la TFG o la edad (Holze et al., 2023).

Los receptores 5HT<sub>2A</sub> se localizan en regiones cerebrales que están involucradas en funciones como la percepción, el procesamiento emocional, la memoria, funciones ejecutivas y la autoconciencia. Estas regiones incluyen la corteza prefrontal, la corteza cingulada anterior y la amígdala. Como parte del mecanismo de acción antidepresivo de la psilocibina, se propone que el agonismo sobre estos receptores podría desencadenar una cascada de neurotransmisión que aumentaría los niveles de glutamato, mediante activación de receptores AMPA y que concluiría en la producción aumentada de BDNF con efectos neuroplásticos (Rosenblat et al., 2023). Sin embargo, dada la dificultad para medir niveles de BDNF en el cerebro humano, se necesitan más estudios para evaluar las teorías sobre la neuroplasticidad inducida por psicodélicos (Vollenweider et al., 2022). Además, los estudios en animales sugieren que los receptores 5-HT<sub>2A</sub> podrían mediar la capacidad del cerebro para reorganizarse en respuesta a estímulos externos, lo que podría explicar los efectos de apertura mental que los psicodélicos inducen en los usuarios (Branchi, 2011).

Otro acercamiento al mecanismo de acción de los psicodélicos es la modificación en la función del filtro talámico que, bajo la influencia de la psilocibina, recibiría prioritariamente información de áreas sensoriales con disminución del procesamiento mediante las cortezas asociativas (Vollenweider et al., 2022). Asimismo, se le adjudican a la psilocina posibles efectos antidepresivos mediante

mecanismos inmunomoduladores y antioxidantes (Rosenblat et al., 2023).

La conectividad funcional cerebral se modifica bajo la influencia de la psilocina, en particular, la conexión entre la red de modo por defecto y el hipocampo. Esta conexión se vio ampliamente modificada durante sesiones con psilocibina en adultos sanos, en comparación con metilfenidato; estos cambios duraron semanas (Siegel et al., 2023).

Estos mecanismos farmacológicos serían mediadores de muchos de los posibles efectos terapéuticos de los psicodélicos, en la medida en que desencadenan diversos procesos a nivel cerebral con el consiguiente correlato psicológico. Integramos estos conceptos al desarrollar las hipótesis que se postulan como modelos explicativos en el apartado correspondiente.

### 3. Fenomenología del estado psicodélico

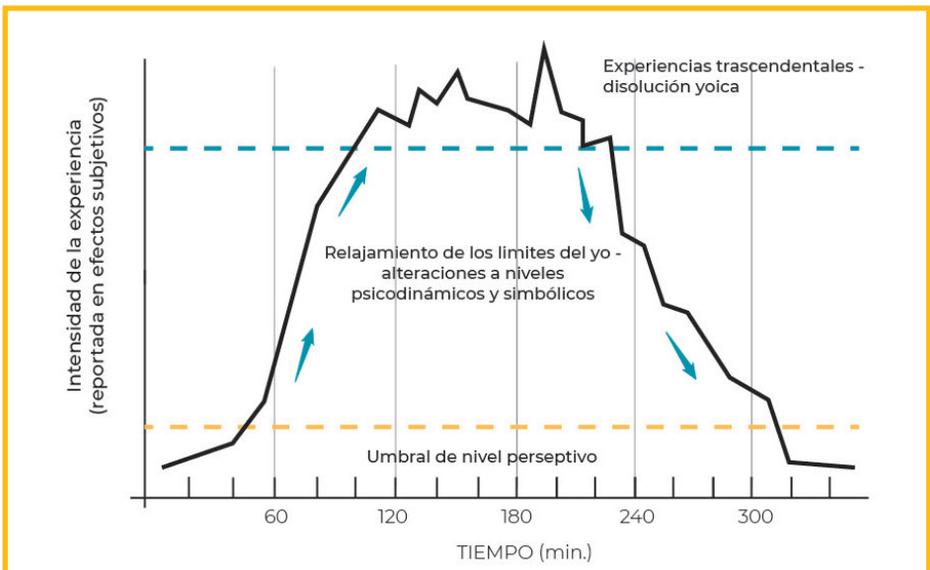
Luego de la toma de una dosis alta (macro dosis) de un psicodélico, los fenómenos se despliegan en una progresión de intensidad creciente, con involucramiento progresivo de diversas esferas psíquicas. No obstante, es importante ubicar que no es este un proceso lineal y directo, sino de naturaleza dinámica, con elementos que pueden tomar primacía sobre los otros y aumentar en profundidad aun cuando otros aspectos no se produzcan. El núcleo de la experiencia psicodélica está constituido por los conocidos como fenómenos de disolución del ego: el relajamiento de los bordes del *self*, que implica una alteración en la normal percepción de "sí mismo", de la propia individualidad, la autoagencia, la autoidentidad y la separación con el mundo externo. A los fines de la esquematización, los fenómenos que surgen secuencialmente pueden describirse a distintos niveles (Preller et al., 2018):

1. *Sensoperceptivo*: suelen ser los primeros aspectos en anunciar los efectos de la sustancia. Pueden darse en todas las modalidades sensoriales, pero típicamente se producen, sobre todo, a nivel visual. Rara vez son alucinaciones verdaderas; por lo general son ilusiones, distorsiones perceptivas bajo la forma de intensificación de colores, movimientos rítmicos de los objetos, visiones de tramas o texturas de formas caleidoscópicas, fractales. En raras ocasiones y con dosis muy elevadas, pueden darse alucinaciones más complejas.
2. *Psicodinámico - biográfico*: a medida que aumenta la intensidad de la experiencia, las experiencias perceptivas se vuelven más personalizadas, con mayor carga afectiva, con una implicación de la subjetividad en esas percepciones. Los límites entre lo consciente e inconsciente se tornan difusos, pudiendo surgir aquí recuerdos vívidos, reexperimentaciones y representaciones de elementos biográficos olvidados.
3. *Simbólico - existencial*: las ideas, las percepciones de ciertos objetos o incluso todo el entorno puede adquirir naturaleza simbólica. Los sujetos se

vuelven más personalmente involucrados y emocionalmente afectados. Pueden aparecer elementos de tinte místico, mitológico o ritual, incluso bajo la forma de referencias alegóricas relacionadas con la propia vida y la existencia. Se produce un potente despliegue afectivo que puede volcarse tanto hacia el mundo interno como al externo, en lo que puede ser tanto una experiencia placentera como profundamente atemorizante.

4. *Integral profundo de autotranscendencia*: la experiencia psicodélica puede hacer pico en un estado en donde los sujetos quedan inmersos por segundos o minutos en una profunda conciencia de unidad en la que los bordes que normalmente separan la propia individualidad del mundo externo desaparecen (aquellos que permiten habitualmente la normal integridad en la percepción de “uno mismo”, el *self*), lo que corresponde a los fenómenos de disolución yoica o del ego. Puede tener distintos matices según los sujetos permanezcan con ojos abiertos o cerrados: con ojos abiertos, describen retrospectivamente este estado como una perspectiva nueva, intensa y emocionalmente cargada, como un encuentro directo con una “realidad definitiva”, lo que puede inspirar sentimientos de reverencia, santidad, eternidad, penetrante sensación de *insight* profundo en la naturaleza y estructura del universo más allá del modo habitual de pensar de la persona; con ojos cerrados y atención dirigida al interior, se puede dar un estado de ensimismamiento, apreciando un vasto espacio interno sin objetos, infinito, que no solo carece del sentido habitual del *self* sino de las experiencias sensoriales y pensamientos distractores, en lo que se ha nombrado como “experiencia mística introvertida” o “evento de conciencia pura” (ver gráfico 1).

Gráfico 1. (Modificado de Preller & Vollenweider, 2018)



Breeksema (2020) realizó una revisión sistemática de estudios cualitativos de terapéutica con psicodélicos buscando caracterizar fenomenológicamente sus efectos. Al describir los mecanismos centrales que se ponen en marcha, ubicó:

- *Insights*: implican un mayor grado de autoconciencia, un aumento del conocimiento, una revelación, especialmente sobre uno mismo, trayendo aparejados un mayor entendimiento de los propios conflictos, de la relación con los otros, etc. Implican en ocasiones cambios en distintas perspectivas, accediendo a las raíces u orígenes de conflictos, visiones de contenido autobiográfico. Interesantemente, los *insights* parecen darse no sólo durante las sesiones, sino también entre ellas.
- *Alteración de la percepción de uno mismo*: mencionado como una disminución de la autocrítica, una mayor autoconciencia, una puesta en cuestión de las consideraciones sobre la propia persona. Implicaría un relajamiento de los mecanismos de defensa. Relacionado con sentimientos de autocompasión, autoestima, autocuidado, autoaceptación. Junto con esto, se consideran los fenómenos de aflojamiento o disolución de los límites del yo, fenómenos estrechamente vinculados con las llamadas experiencias místicas o trascendentales.
- *Sentimientos de conexión*: a diversos niveles, tanto interna (con las propias emociones, sentidos, o partes de uno mismo y de la propia identidad) como externamente (con otras personas, con la naturaleza o el universo todo). Sentimientos de unicidad con todas las cosas fueron descriptas muy explícita y frecuentemente (experiencias de disolución del ego).
- *Experiencias trascendentales*: remiten a matices místicos, religiosos o espirituales, sentimientos de trascendencia, de conexión con toda vida, de conexión de todas las cosas.
- *Expansión del espectro emocional*: denotando un mayor acceso a un rango ampliado de emociones, poniendo de relieve el valor de la carga afectiva de estas experiencias. Se vincula no sólo con la aparición de emociones positivas y placenteras, sino también con el surgimiento de una mayor capacidad de procesar emociones no resueltas, o incluso vivencias desafiantes y difíciles signadas por sentimientos dolorosos que generalmente implicaron efectos terapéuticos en la medida en que las personas consiguieron atravesarlas a la manera de una liberación, aceptación y reinterpretación.

Experiencias de conversión, religiosas, cumbre, sentimiento oceánico o epifanías han sido otras formas de nombrar vivencias similares a las experiencias místicas o trascendentales producidas por los psicodélicos. Se ha postulado también su estrecha similitud, tanto en los estados cerebrales con los que se asocian como con la cualidad fenomenológica que suscitan, con estados de meditación profunda (Millière et al., 2017). En algunos trabajos se ha utilizado también el término que hemos traducido aquí como cambio cuántico o de

estado (*quantum change*, en inglés), que se solapa en parte con el de experiencia mística, pero que implica además los efectos persistentes de ella (Davis et al., 2020). El concepto abarca también el carácter súbito de los mismos, en donde la profunda significación que la acompaña implica una transformación personal que abarca emociones, cogniciones y comportamientos. Y es en lo inmediato, sustancial y sostenido de los cambios donde residen algunas de las razones que hacen relevante su estudio (Johnson et al., 2019).

En años recientes se desarrolló y validó un cuestionario psicométrico, el Cuestionario de Experiencias Místicas (MEQ-30) que evalúa la aparición y la intensidad de estos estados (Barret et al., 2015). Considera los aspectos descritos por el filósofo Walter Terance Stace en 1960 como nucleares y distintivos de las mismas:

**Factor 1: Lo místico**

- *Unicidad interna*: la experiencia de existencia y conciencia puras, más allá del mundo de las impresiones sensoriales.
- *Unicidad externa*: la experiencia de ser uno con los objetos o las personas.
- *Cualidad noética*: la certeza del encuentro con una realidad fundamental, en el sentido de poder “saber” y “ver” lo que es en verdad real. Implica el hecho de dotar de significación a la experiencia.
- *Santidad*: el sentimiento de espiritualidad evocado.

**Factor 2: humor positivo**

- Alegría, asombro, tranquilidad, paz.

**Factor 3: trascendencia del tiempo y el espacio**

- Pérdida del sentido habitual del tiempo y el espacio.

**Factor 4: inefabilidad**

- El sentimiento de que la experiencia no puede describirse adecuadamente con palabras.

En la mayor parte de los estudios clínicos con psicodélicos se ha utilizado esta escala para medir algunos de los efectos subjetivos de los participantes. Las observaciones apuntan, de manera consistente, a que la profundidad de estos se correlaciona en forma directa con el desenlace terapéutico, siendo su intensidad directamente proporcional a la respuesta antidepressiva, lo que podría suponer que la propia vivencia subjetiva juega un papel en la eficacia del tratamiento (Yaden et al., 2020). Otros investigadores, con un enfoque más biocéntrico, le atribuyen a estos efectos el carácter de epifenómenos de la neuroplasticidad, ubicando únicamente en esta un mecanismo reparador mediador de la respuesta y proponiendo la síntesis de “moléculas psicodélicas no psicoactivas” que retengan sus propiedades terapéuticas (Olson et al., 2020). Un trabajo reciente (Weiss et al., 2024) cuestiona esta hipótesis, ubicando a los fenómenos de disolución del ego como mediadores específicos de la respuesta aun controlando otras variables que den cuenta de la intensidad de los efectos de

la droga, proponiendo asignar a ciertos efectos psicológicos un papel en los mecanismos terapéuticos. En cualquier caso, es este un debate aún abierto, pero la mayor parte de los investigadores coincide en considerar que la respuesta clínica surge de una interacción tanto de elementos neurofisiológicos como subjetivos (Nutt et al., 2020): los mecanismos cerebrales que se ponen en marcha abrirían una ventana terapéutica en la que la experiencia que evocan puede cobrar un valor transformador a largo plazo. En el siguiente apartado, integraremos estos aspectos en función de los modelos explicativos que se consideran actualmente.

#### 4. REBUS: modelo explicativo sobre el mecanismo terapéutico de los psicodélicos

El modelo de las “creencias relajadas bajo el efecto de los psicodélicos” (REBUS, por sus siglas en inglés), propuesto por Robin Carhart-Harris y Karl Friston (2019), es un marco teórico para explicar los efectos terapéuticos de los psicodélicos a través de su acción en la jerarquía neural y la codificación predictiva del cerebro. Este modelo integra la teoría de codificación predictiva y el principio de energía libre para comprender cómo los psicodélicos afectan las creencias de orden superior y los patrones de pensamiento rígidos, creando oportunidades para su revisión y modificación.

##### A. El cerebro: “máquina de predicción”

Tradicionalmente, el cerebro se ha entendido como una “máquina de interpretación”, es decir, un órgano que recibe y procesa la información sensorial que proviene del entorno externo. Según esta visión, el cerebro toma la información sensorial cruda y luego la interpreta para formar una representación del mundo. Sin embargo, investigaciones más recientes, como las de Friston (2005) y Yuille & Kersten (2006), sugieren que el cerebro no se limita a esperar pasivamente la recepción de información del mundo, sino que actúa como una *máquina de predicción*, generando constantemente hipótesis sobre el estado del mundo y ajustando esas predicciones en función de la información sensorial que recibe. Esta idea se basa en la *codificación predictiva jerárquica*, un enfoque que unifica la comprensión de la reducción de redundancia y la codificación eficiente en el sistema nervioso. El cerebro no necesita procesar toda la información sensorial que recibe, sino que se enfoca en los errores de predicción, es decir, en las discrepancias entre las señales sensoriales y las expectativas previas, lo que permite mejorar la eficiencia del procesamiento al reducir la cantidad de información que debe gestionar activamente (Friston, 2005).

En este modelo de *codificación predictiva*, las *predicciones descendentes* se comparan continuamente con las *señales ascendentes* provenientes de los órganos sensoriales. Cuando las predicciones coinciden con las señales sensoriales significa que el cerebro ha anticipado correctamente lo que sucede en el

entorno, y solo se genera una pequeña *señal de error de predicción* que refleja la discrepancia entre lo que se esperaba y lo que efectivamente ocurrió. Cuanto más precisa sea la predicción, menor será esta señal de error, lo que permite al cerebro ignorar o suprimir las señales redundantes o ya predichas. Esta capacidad permitiría ajustar y reducir el procesamiento de señales predecibles mejorando significativamente la eficiencia del cerebro, permitiéndole concentrar sus recursos en los aspectos inesperados o novedosos de la información que recibe (Friston, 2005; Yuille & Kersten, 2006). Un pensamiento erróneo se generaría cuando las *predicciones descendentes* del cerebro no se ajustan adecuadamente a la *información sensorial ascendente*, y el sistema no logra corregir correctamente esa discrepancia. En lugar de actualizar sus predicciones basadas en el error de predicción, el cerebro puede “aferrarse” a un modelo interno incorrecto, dando lugar a percepciones o pensamientos erróneos.

Esto puede suceder cuando el cerebro asigna un peso demasiado alto a las *creencias de alto nivel* o a las predicciones, lo que le impide registrar adecuadamente la *señal de error de predicción*. En otras palabras, el cerebro confía tanto en su expectativa previa que ignora o minimiza la información sensorial que contradice esa expectativa. Este fenómeno puede explicarse, por ejemplo, en casos de *sesgos cognitivos* o creencias fuertemente arraigadas. Cuando la precisión asignada a las predicciones es alta, el cerebro descarta automáticamente la discrepancia, lo que perpetúa una percepción o pensamiento incorrecto, aun frente a evidencia contraria.

Además, si las señales ascendentes son ambiguas o ruidosas, el cerebro puede basarse excesivamente en sus predicciones para interpretar lo que está sucediendo, lo que aumenta la probabilidad de errores. En situaciones donde hay un desbalance entre las señales sensoriales y las predicciones, el cerebro puede generar interpretaciones incorrectas, como ocurre en ciertos trastornos mentales, donde la rigidez cognitiva o las creencias erróneas se mantienen a pesar de la evidencia en contra (Friston, 2005; Yuille & Kersten, 2006).

## **B. Principio de energía libre y creencias**

El *principio de energía libre*, propuesto por Karl Friston, es una teoría fundamental en neurociencia que sugiere que los organismos biológicos, incluido el cerebro humano, están constantemente tratando de minimizar la cantidad de incertidumbre o sorpresa que experimentan en relación con el mundo. La “sorpresa” se refiere a la discrepancia entre lo que el cerebro predice que va a ocurrir (basado en experiencias pasadas) y lo que realmente ocurre en el entorno. La finalidad de este mecanismo es la reducción del “costo” en términos de esfuerzo cognitivo y energético para procesar e integrar nueva información.

Para evitar la sorpresa, el cerebro utiliza *creencias de orden superior* o “priors” —que son modelos internos— para predecir lo que está ocurriendo en el entorno. Estas creencias son el resultado de años de experiencia y aprendizaje, y

permiten que el cerebro haga *predicciones rápidas y eficientes* sobre lo que sucederá a continuación, reduciendo así la necesidad de procesar grandes cantidades de información sensorial nueva en cada momento. Cuanto más precisas sean estas creencias o modelos, menos sorpresas experimentará el cerebro, y más eficiente será su funcionamiento.

El modelo REBUS propone que los psicodélicos relajan temporalmente el peso o la influencia de las creencias de orden superior. Esto significa que, bajo el su efecto, el cerebro es menos rígido en sus predicciones y está más abierto a recibir y procesar *inputs sensoriales ascendentes* inesperados o previamente suprimidos. En términos prácticos, el cerebro se vuelve más *flexible*, dejando de estar conducido por los modelos preexistentes. Esto permite que señales ascendentes que normalmente serían suprimidas o filtradas, como pequeñas discrepancias o estímulos inesperados, tengan un mayor impacto en la percepción y la cognición. Por ejemplo, en vez de ignorar los pequeños detalles del entorno, el cerebro los incorpora de manera más prominente que en la experiencia consciente, lo que puede generar percepciones inusuales o alteradas facilitando una mayor *exploración cognitiva*. Esta flexibilidad permite que el individuo revise y cuestione modelos mentales o creencias que anteriormente eran vistas como inamovibles o “correctas” sin cuestionamientos.

En este estado de mayor apertura, el cerebro puede *reajustar y actualizar* sus creencias de orden superior basándose en nueva información sensorial o emocional, lo que explica por qué los psicodélicos tienen un potencial terapéutico significativo. Al reducir temporalmente el control que estas creencias ejercen sobre la percepción y la cognición, los psicodélicos permiten una revisión *distinta* de estos modelos mentales establecidos, lo que puede llevar a cambios duraderos en el pensamiento y el comportamiento (Friston, 2010).

A bajas dosis, los psicodélicos pueden causar efectos perceptuales tangibles pero relativamente superficiales, como cambios visuales (por ejemplo, patrones geométricos o colores más intensos). Esto se debe en parte a la alta expresión de receptores 5-HT<sub>2A</sub> en la corteza visual, que influye directamente en la percepción bajo el efecto de estas sustancias. Sin embargo, a dosis más altas, los efectos pueden ser mucho más profundos y extenderse a niveles superiores de la jerarquía cerebral, afectando áreas responsables de la autoconciencia, la memoria autobiográfica y las creencias abstractas. Esto explicaría la aparición de fenómenos como la *disolución del ego*, en los que los límites entre el “yo” y el entorno se vuelven borrosos, y habilitaría una revisión profunda de las creencias de orden superior que normalmente estructuran nuestra experiencia del mundo y de nosotros mismos (Watts et al., 2017) Este proceso de relajación y reevaluación de creencias facilitaría una mayor plasticidad mental, lo que tendría importantes implicaciones terapéuticas, especialmente para trastornos como la depresión o el trastorno de estrés postraumático, donde las creencias rígidas y el pensamiento repetitivo juegan un papel central en las manifestaciones clínicas.

### C. Red neuronal por defecto (DMN) y el ego

La red neuronal por defecto (DMN, por sus siglas en inglés) es una superestructura funcional que se activa predominantemente durante estados de *autorreferencia* y reflexión introspectiva. En estos momentos, las personas suelen centrarse en su propia identidad y en el proceso de pensamiento introspectivo, lo que implica recordar experiencias pasadas o anticipar eventos futuros, un proceso que se asocia con una intensa actividad autorreferencial (Andrews-Hanna et al., 2014). Esta red también está profundamente implicada en la *memoria autobiográfica*, desempeñando un rol clave en la recuperación de recuerdos personales y la planificación basada en estos recuerdos. Este tipo de actividad está vinculada a la *memoria episódica*, que no solo permite recordar eventos pasados, sino también imaginar escenarios futuros, un proceso fundamental para la proyección del yo en el tiempo (Spreng & Grady, 2010).

Los estudios de neuroimagen han demostrado que bajo el efecto de los psicodélicos el cerebro exhibe patrones de actividad más desorganizados y con aumento de la conectividad global, marcados por un aumento agudo de la entropía, en lugar de los patrones rígidos y localizados que predominan en estados normales de conciencia (Carhart-Harris et al., 2014). Estos hallazgos apoyan la hipótesis de que el cerebro se vuelve más plástico y adaptable cuando está bajo los efectos de estas sustancias. El incremento en la entropía cerebral se ha relacionado no solo con la disolución temporal del ego, sino también con la capacidad de reorganizar redes neuronales, lo cual puede subyacer a los efectos terapéuticos observados en el tratamiento de trastornos como la depresión y la ansiedad (Atasoy, 2017; Viol, 2016).

En el ámbito del *procesamiento social*, la DMN desempeña un papel crucial en la interpretación de las intenciones y pensamientos ajenos, lo que es esencial en las interacciones sociales. Este tipo de procesamiento está estrechamente relacionado con la *empatía* y la *teoría de la mente*, capacidades que permiten a los individuos comprender y anticipar las perspectivas de los demás (Schilbach et al., 2008). Además, durante los periodos de *reposo cerebral*, cuando el individuo no está concentrado en estímulos externos o tareas específicas, la DMN mantiene una actividad constante. Aunque el cerebro pueda parecer inactivo, esta red asegura un mínimo nivel de actividad consciente, contribuyendo a la preservación de la *integridad cerebral* y facilitando procesos de *restauración cognitiva* durante la inactividad, particularmente durante actividades como la de meditar o el descanso (Raichle et al., 2001).

Este complejo entramado funcional refleja cómo la *red neuronal por defecto* (DMN) integra procesos internos como la reflexión personal, la memoria y el procesamiento social, desempeñando un rol esencial en la cognición y el mantenimiento de un estado básico de conciencia. Se postula que la DMN, al dar soporte a todas estas funciones, está estrechamente vinculada con la percepción habitual de “uno mismo”, lo que se ha nombrado en diversas investigaciones, en un sentido amplio, como el “ego”, o la representación del yo en el

mundo. Los psicodélicos alterarían la integridad funcional de la DMN, lo que significa que las regiones cerebrales que conforman esta red pierden su sincronización habitual (Carhart-Harris et al., 2016). Esta desintegración temporal de la DMN es clave para los efectos de los psicodélicos, ya que se asocia con los fenómenos de disolución del ego; de hecho, se ha observado que cuanto más marcada es esta desintegración, más profundos son dichos fenómenos subjetivos (Lebedev et al., 2015).

La hipofunción transitoria de la DMN también facilita una mayor integración de la información sensorial, ya que la red, normalmente dedicada a la autorreferencia, pierde su control sobre el procesamiento de la experiencia externa e interna. Esto permite que el cerebro procese nuevas percepciones e información de maneras novedosas, lo que puede incluir la reevaluación de creencias rígidas o modelos mentales preexistentes (Tagliazucchi et al., 2016). En el contexto de los psicodélicos, esta apertura puede llevar a la revisión y flexibilización de creencias que previamente estaban profundamente arraigadas, como ocurre en trastornos como la depresión o la ansiedad, donde el pensamiento rígido y rumiativo es una característica predominante (Lebedev et al., 2015; Roseman et al., 2018).

#### **D. Hipótesis del cerebro entrópico**

La hipótesis del cerebro entrópico, propuesta por Robin Carhart-Harris (2014), plantea que los *estados de conciencia* pueden entenderse como un espectro que va desde estados de *baja entropía* (más estructurados y predecibles) hasta estados de *alta entropía* (más desorganizados y caóticos). La entropía, en este contexto, se refiere al grado de desorden o aleatoriedad en la actividad cerebral. En estados de baja entropía, como ocurre en la depresión o el trastorno obsesivo-compulsivo, el cerebro tiende a estar "atrapado" en patrones de pensamiento repetitivos, rígidos y predecibles. Estos estados se caracterizan por una menor flexibilidad cognitiva y una estructura cerebral más restringida, lo que puede limitar la capacidad de adaptarse a nuevas ideas o experiencias. El cerebro, en estos casos, está "cerrado" o "bloqueado" en un ciclo de pensamientos negativos o rumiaciones que refuerzan la rigidez cognitiva.

Por otro lado, los estados de alta entropía, como los que se experimentan bajo el efecto de dosis altas de psicodélicos, se asocian con una mayor desorganización y variabilidad en la actividad cerebral. En estos estados, el cerebro es mucho más *caótico* y *flexible*, lo que permite la aparición de nuevas formas de pensar, percepciones inusuales, y conexiones inusuales entre diferentes áreas del cerebro. Bajo los efectos de los psicodélicos, el aumento de la entropía cerebral permite que el cerebro funcione de una manera menos predecible y más libre, lo que fomenta la exploración de ideas y experiencias que no están limitadas por las estructuras habituales del pensamiento (Carhart-Harris et al., 2014).

Este aumento de la entropía también facilita la creación de nuevas conexiones sinápticas, ya que el cerebro se vuelve menos estructurado y más propenso a reorganizarse. Esto es crucial en el potencial terapéutico de los psicodélicos,

ya que permite a las personas romper con patrones de pensamiento rígidos y negativos, y formar nuevas perspectivas más saludables. La hipótesis sugiere que, al mover al cerebro hacia un estado más cercano a la *criticidad* (un equilibrio entre el orden y el caos), los psicodélicos permiten un balance entre la flexibilidad y la organización, lo que optimiza el procesamiento de la información y fomenta la plasticidad cognitiva. En términos terapéuticos, este cambio puede ayudar a las personas a salir de estados mentales disfuncionales, como los que se ven en la depresión, y entrar en un estado mental más adaptable y abierto a nuevas experiencias (Carhart-Harris et al., 2014).

## E. Implicancias terapéuticas

Robin Carhart-Harris y Karl Friston integraron la teoría de codificación predictiva con los efectos de los psicodélicos, y desarrollaron el modelo REBUS. Como se mencionó anteriormente, este modelo sugiere que los psicodélicos actúan “relajando el peso” que el cerebro asigna a las *creencias de alto nivel* o “priors” (creencias previamente codificadas) en la jerarquía neuronal. Estas creencias de alto nivel son los modelos internos que el cerebro utiliza para interpretar la información sensorial basada en predicciones previas. En circunstancias normales, estas creencias tienen un peso importante, lo que ayuda a filtrar y priorizar la información sensorial entrante. Sin embargo, los psicodélicos reducen este control o influencia, permitiendo que la *información sensorial ascendente* (*inputs* inesperados o nuevos) tenga un mayor impacto en la experiencia consciente (Carhart-Harris & Friston, 2019).

Bajo el efecto de los psicodélicos, se produce una relajación temporal de las creencias de alto nivel o *priors*, lo que permite que los pacientes revisen sus patrones de pensamiento y creencias de manera más flexible y abierta. En circunstancias normales, estas creencias estructuran de manera rígida la percepción y el comportamiento, creando marcos mentales que filtran y limitan la información nueva. Sin embargo, los psicodélicos, al debilitar temporalmente las redes neurales que sostienen estas creencias, permiten que el cerebro funcione en un estado más fluido, en el que las barreras cognitivas habituales se relajan (Carhart-Harris et al., 2016). Esto facilita que el individuo explore nuevas interpretaciones de su entorno y de su relación consigo mismo y con el mundo (Griffiths et al., 2018).

Este proceso es crucial en el contexto terapéutico, porque diversas patologías, como la depresión y el trastorno de estrés postraumático, están asociadas con patrones de pensamiento rígidos y repetitivos, que mantienen al individuo en ciclos de rumiación o en respuestas automáticas disfuncionales (Tagliazucchi et al., 2016). Por ejemplo, en la depresión, los pacientes suelen estar atrapados en pensamientos negativos sobre sí mismos y el futuro, lo que les impide considerar otras perspectivas o adaptarse a nuevas formas de entender sus experiencias. Al desintegrar temporalmente las redes neurales que sustentan estos patrones rígidos, con aumento de la entropía cerebral y desregulación

de la DMN, los psicodélicos permiten que la mente acceda a nuevas vías de pensamiento, donde las creencias limitantes pueden revisarse o incluso abandonarse (Pollan et al., 2018).

Estos efectos neurofisiológicos se correlacionan, a nivel subjetivo, con los procesos de disolución temporal del ego, que facilitarían una desconexión de la narrativa personal rígida y egocéntrica (Tagliazucchi et al., 2016). Esto podría jugar un papel clave en su efecto terapéutico, en la medida que puede ayudar a los pacientes a ver sus problemas desde una perspectiva menos auto-limitante, permitiendo una mayor capacidad para aceptar cambios, procesar emociones reprimidas y generar nuevas conexiones emocionales y cognitivas (Lebedev et al., 2015). Este enfoque terapéutico es particularmente relevante para trastornos resistentes a terapias convencionales, donde los métodos tradicionales a menudo fallan en romper los ciclos rígidos de pensamiento (Carhart-Harris et al., 2016; Griffiths et al., 2018).

Al final del proceso, los pacientes pueden haber reorganizado sus creencias fundamentales, lo que genera un estado de mayor apertura mental y emocional. Esta flexibilidad cognitiva y la capacidad de reevaluar creencias y patrones de pensamiento no solo ayudan en el alivio de los síntomas, sino que también tienen el potencial de producir cambios terapéuticos duraderos, permitiendo que los pacientes reconstruyan una nueva relación consigo mismos y con el mundo que les rodea (Roseman et al., 2018; Pollan, 2018).

## 5. Abordajes actuales en el uso terapéutico de psicodélicos

En este apartado desarrollaremos los dos modelos más ampliamente utilizados actualmente, tanto en investigación clínica como en sus aplicaciones terapéuticas: la terapia asistida con macrodosis de psilocibina y el tratamiento con microdosis. Luego de una descripción de cada uno de estos encuadres, haremos un recorrido por algunos de los puntos más relevantes de la evidencia clínica actual, para reflejar el estado del arte en la cuestión.

### A. Macrodosis

La macrodosis de psilocibina implica la ingesta de alrededor de 25 mg de psilocibina (equivalente a 2.5 g de hongos *Psilocybe cubensis* secos, aproximadamente), con el objetivo de provocar estados ampliados de conciencia, caracterizados por alteraciones perceptivas, cognitivas y emocionales que culminen, mediante un acompañamiento terapéutico, en la flexibilización del pensamiento, generación de *insights* y la integración orientada de estos hacia la generación de un cambio psicológico. El modelo desarrollado aquí es el llamado psicoterapia asistida por psicodélicos que, con pequeñas variaciones según el estudio, es el utilizado en los ensayos clínicos actuales que indagan acerca de la eficacia terapéutica de la psilocibina. Previamente a iniciar el tratamiento, se descontinúan los psicofármacos que la persona pudiera estar recibiendo. El proceso se lleva a cabo típicamente en tres fases.

La primera fase consiste en sesiones de preparación, en las que la persona establece un vínculo terapéutico con el terapeuta, y se trabaja en torno al motivo de la consulta, las expectativas y los objetivos del tratamiento. A su vez, se explican las características de las experiencias que se pueden vivenciar durante la ingesta de psilocibina. En esta etapa es importante la realización de una historia clínica completa, indagar acerca de antecedentes personales y familiares, y realizar análisis de sangre y electrocardiograma (Johnson et al., 2008). La segunda fase corresponde al día de la ingestión de psilocibina. Se lleva a cabo en un ambiente controlado y el paciente se encontrará acompañado por dos terapeutas, una mujer y un hombre, para garantizar su seguridad y tranquilidad, ya que si bien se mantiene la autodeterminación y el contacto con la realidad, el estado psicodélico puede ser uno de vulnerabilidad y alta sugestión. El ambiente debe ser sereno, contar con un espacio confortable para que el paciente pueda recostarse, con luces tenues, mantas y cobertores de ojos, además de auriculares con música seleccionada previamente, preferiblemente instrumental. Los terapeutas que acompañan al sujeto deben intentar no intervenir; el viaje debe ser una experiencia personal del usuario. Si surgen momentos de angustia o ansiedad, se puede alentar al paciente a confiar en que esa sensación pronto pasará y a dejarse llevar por la experiencia sin tratar de controlarla. También pueden ofrecer palabras de apoyo y utilizar contacto físico como soporte, con límites previamente acordados con el paciente (Johnson et al., 2008; Carhart-Harris et al., 2019). Es deseable que la persona tenga una vivencia placentera, sin embargo, un “mal viaje” no necesariamente afecta el resultado terapéutico (Hayes et al., 2022; Nutt et al., 2020; Guss et al., 2020). Tras la experiencia psicodélica, se recomienda que la persona se retire y permanezca acompañada durante la noche por alguien de confianza. También se sugiere no trabajar al día siguiente y contar con la posibilidad de descansar (Johnson et al., 2008).

Por último, la fase de integración consiste en sucesivos encuentros con los terapeutas, en los que se trabaja en torno al material que pudo haber surgido durante y posteriormente a la toma de la psilocibina. Corresponde a la consolidación de la experiencia psicodélica, la cual permitirá a los pacientes procesar y dar sentido a las vivencias profundas y, a menudo, desorientadoras que experimentan bajo la influencia de la sustancia (Carhart-Harris et al., 2016). La integración busca que los efectos terapéuticos de estas experiencias no sean efímeros, sino que se traduzcan en aprendizajes concretos y aplicables (Ross, 2016). Gracias a este proceso, los *insights* obtenidos durante la experiencia psicodélica pueden convertirse en cambios duraderos en la vida cotidiana del paciente, lo que podría habilitar una transformación a largo plazo sobre patrones de conductas repetitivos (Watts, 2017).

A lo largo de la mayor parte de los ensayos que evaluaron la utilidad de la terapia psicodélica, algunos puntos respecto del encuadre parecen mantenerse bastante constantes. Los participantes ubicaron la importancia central de la

confianza y conexión con los terapeutas, tanto en cuanto a las sesiones previas a la ingesta de la sustancia, de preparación, como así también en las posteriores, de integración. La música parece jugar un rol importante como catalizador y facilitador del abordaje de memorias y sentimientos dolorosos. Muchos también ubicaron el carácter más profundo, efectivo, rápido, y menos normativo respecto de otras terapias, señalando también el hecho de que permite hacer aún más foco en el “proceso interno” que las terapias habladas convencionales (Breeksema et al., 2020). Dentro de las características de los pacientes que han obtenido resultados favorables con estas terapias se encuentran: la apertura a la experiencia, las altas expectativas, la confianza en los terapeutas y en la sustancia, el haber tenido experiencias previas y la edad mayor.

Sin una adecuada integración, los pacientes pueden tener dificultades para asimilar la experiencia psicodélica, lo que podría derivar en ansiedad o confusión. Entre los riesgos asociados a la falta de integración se encuentran los siguientes:

1. *Inflación del ego*: ocurre cuando, en lugar de una disolución beneficiosa del ego, el individuo interpreta las experiencias psicodélicas como signos de grandeza o superioridad personal (Grof, 1980).
2. *Bypass espiritual*: este término, introducido por el psicólogo John Welwood en 1984, describe una forma de evasión emocional y psicológica mediante el uso de prácticas y creencias espirituales. En el contexto de la terapia asistida por psicodélicos, el *bypass* espiritual ocurre cuando las experiencias místicas o trascendentales se interpretan como soluciones rápidas o definitivas a problemas emocionales complejos, en lugar de verse como oportunidades para un trabajo terapéutico más profundo. Así, se convierte en un mecanismo defensivo donde el individuo utiliza experiencias espirituales para evitar confrontar emociones difíciles o traumas no resueltos (Masters y Houston, 1966).
3. *Reactivación de traumas no procesados*: en algunos pacientes, la psilocibina puede exponer traumas no resueltos. Si estos traumas resurgen durante la sesión psicodélica y no se integran adecuadamente después, el individuo puede quedar atrapado en un ciclo de re-traumatización, lo que genera ansiedad prolongada (Mithoefer, 2016).
4. *Exceso de insights sin procesar*: las sesiones psicodélicas pueden generar nuevos pensamientos y emociones. Si no se integran, el paciente puede experimentar confusión y sobrecarga emocional, lo que incrementa la ansiedad (Griffiths et al., 2018). Los *insights* no comprendidos adecuadamente pueden convertirse en una fuente de estrés si no se articulan en un contexto terapéutico.
5. *Desorientación o confusión mental*: la desorientación es un riesgo común cuando los pacientes no logran integrar las experiencias psicodélicas. Esta confusión surge cuando las visiones o emociones no se procesan adecua-

damente, dejando al paciente sin una guía clara para interpretar lo vivido (Carhart-Harris et al., 2016).

Las sesiones de preparación e integración no tienen un modelo terapéutico ni una duración estandarizada. Muchos terapeutas trabajan con el modelo de la terapia de aceptación y compromiso (ACT), con adaptaciones que integran nociones de la terapia transpersonal, promovida por Stan Grof, James Fadiman y Ram Dass. En los diversos ensayos clínicos que utilizan este abordaje -algunos de los cuales comentaremos a continuación- se han utilizado distintos enfoques en relación al tipo de psicoterapia utilizada, su duración e intensidad, pero en todos ellos este marco de acompañamiento está presente y se considera necesario.

### ***Evidencia actual sobre macrodosis***

En 2006, un equipo de la Universidad John Hopkins (Griffiths et al.) publicó el primer estudio moderno que evaluó no sólo los efectos directos y agudos de la psilocibina, sino también el impacto psicológico que pudiera producir en los meses posteriores a su consumo. En un diseño doble ciego aleatorizado se asignaron 36 voluntarios sanos sin experiencia previa con psicodélicos a dos grupos: en dos sesiones separadas por dos meses, uno de ellos recibió en primer lugar 30mg/70kg de psilocibina; el otro, 40mg/70kg de metilfenidato como comparador activo; en la segunda sesión, recibieron la sustancia alternativa. Se realizaron evaluaciones longitudinales de síntomas psiquiátricos, medidas de personalidad, calidad de vida y experiencias místicas, antes y hasta dos meses luego de las tomas. Ubicaron que el 67 % de los participantes ubicó a la experiencia con psilocibina como la más o entre las cinco más significativas de sus vidas, comparables al nacimiento de un hijo o el fallecimiento de un ser querido (luego del metilfenidato, sólo el 8 % la ubicaba como una de las experiencias más significativas de su vida, en ningún caso la principal). Muchos de ellos describían, entre otros aspectos, la sensación de unidad sin contenido (“de pura conciencia”), o de unidad de todas las cosas, como un elemento central de la vivencia. El 79 % de los participantes refirió que la psilocibina incrementó su sensación de bienestar o satisfacción “moderadamente” (50 %) o “en gran medida” (29 %), en contraste con los 17 y 4 %, respectivamente, luego de la toma de metilfenidato. Los investigadores constataron también que, luego de la toma de psilocibina, los voluntarios mostraron una importante mejora en sus comportamientos y actitudes según la evaluación de personas de su entorno.

En el mismo año, se realizó el primer ensayo moderno con población clínica utilizando psicodélicos en la Universidad de Arizona (Moreno et al., 2006). Se centró en 9 pacientes con diagnóstico de trastorno obsesivo compulsivo con al menos un tratamiento previo inefectivo, definido como falta de respuesta significativa luego de un tratamiento en dosis adecuadas de ISRS por al menos 12 semanas. En este caso, los investigadores seleccionaron participantes con experiencia previa y buena tolerancia a psicodélicos, buscando mitigar posibles reacciones ad-

versas. El fundamento de esta investigación estaba basado en reportes previos de mejoría clínica de pacientes con este diagnóstico luego de la toma de estas sustancias. Se les indicó a los sujetos interrumpir el tratamiento con antidepresivos dos semanas antes (seis semanas en el caso de la fluoxetina). Luego, en un diseño doble ciego, cada uno de ellos recibió hasta cuatro dosis diferentes, separadas por una semana: muy baja (25 µg/kg de peso corporal), baja (100 µg/kg), media (200 µg/kg) y alta (300 µg/kg). Se administraron la escala de Yale Brown para el trastorno obsesivo compulsivo (Y-BOCS) y una escala analógica visual (VAS) inmediatamente antes (línea de base) y 4, 8 y 24 horas luego de la toma de psilocibina. Los investigadores constataron una reducción variable en la sintomatología (23 a 100 %) que se mantenía más allá de las 24 horas. No obstante, ubican como valor principal de la investigación el hecho de que el tratamiento con psilocibina fue bien tolerado y no se produjeron efectos adversos notables.

El primer estudio clínico moderno que abordó el uso terapéutico de psilocibina en pacientes con sintomatología ansiosa o anímica fue publicado en 2011 (Grob et al.). Se centró en un grupo de 12 pacientes con enfermedades oncológicas en estadios avanzados que presentaran diagnóstico de trastorno de estrés agudo, trastorno de ansiedad generalizada o trastornos de adaptación. En un diseño controlado contra placebo, doble ciego, intrasujetos, evaluaron fundamentalmente la factibilidad y la seguridad del tratamiento con psilocibina para el distrés existencial asociado con la enfermedad terminal. Utilizaron una dosis moderada de psilocibina (0.2mg/kg) y niacina (250mg) como placebo, y aplicaron diversas escalas para evaluar la respuesta terapéutica: el Inventario de Depresión de Beck (BDI), el cuestionario de Perfil de los Estados de Ánimo (POMS), el Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo (STAI) y la Escala Breve de Evaluación Psiquiátrica (BPRS). Hallaron una reducción sintomática significativa, sostenidas en algunos casos a los 6 meses, no obstante los autores mencionaron que -de igual forma que la investigación previamente mencionada- sus expectativas de demostrar eficacia terapéutica eran limitadas, considerando la dosis utilizada; enfatizan, sobre todo, en el hecho de que no se produjeron efectos adversos orgánicos o psicológicos notables, sugiriendo un buen perfil de seguridad.

En 2016, un equipo del Imperial College de Londres (Carhart-Harris et al.) evaluó la viabilidad de la psilocibina para el tratamiento de la depresión unipolar resistente al tratamiento (sin respuesta significativa luego de al menos dos tratamientos con antidepresivos de mecanismo diferente por un mínimo de 6 semanas). Se centraron en un grupo de 12 pacientes con cuadros moderados a severos con una duración media de 17,8 años en un diseño abierto sin grupo control. Cada uno de ellos recibió, en sesiones separadas por una semana, una dosis de 10mg de psilocibina, y luego 25mg. Utilizando las escalas GRID-HAM-D, BDI, POMS y BPRS, observaron, una semana después de la dosis alta, un 67 % de remisión. Tres meses después, la tasa de respuesta se ubicó en 58 % y la de remisión, en 42 %. En el mismo año, se publicó un estudio que profundizó lo

evaluado por el equipo de Grob en 2011, centrándose en evaluar la eficacia terapéutica de la psilocibina en el tratamiento de la ansiedad y depresión asociadas a enfermedades oncológicas que amenazaran la vida (Griffiths et al., 2016). Sobre un total de 51 pacientes, utilizaron un diseño cruzado, doble ciego, en el que se administró a un grupo una dosis baja (1-3mg/70kg) a modo de placebo y, 5 semanas más tarde, una dosis alta (22-30 mg/70kg); el otro grupo realizó las tomas en el sentido inverso. Se realizaron evaluaciones (utilizando escalas como la GRID-HAM-D y HAM-A) antes de iniciar el proceso, a las 5 semanas luego de la primera toma y a los 6 meses de la segunda. A las 5 semanas, el grupo de dosis alta primero mostró, en cuanto a la sintomatología depresiva, un 92 % de respuesta y 60 % de remisión (contra 32 % y 16 % en dosis baja); respecto a la sintomatología ansiosa, se obtuvo un 76 % de respuesta y un 52 % de remisión (24 % y 12 % en dosis baja). Seis meses después, un 78 % y 65 % de los pacientes presentaba respuesta y remisión depresiva, respectivamente, y 83 % de respuesta y 57 % de remisión respecto de la ansiedad.

Otro estudio relevante que se realizó en depresión resistente al tratamiento (Goodwin et al., 2022) evaluó la respuesta antidepresiva de una toma de psilocibina para tres dosis diferentes. En un trabajo multicéntrico en distintos países de Europa, se tomó un grupo de 233 pacientes que no había respondido a entre dos y cuatro antidepresivos en dosis óptimas por un lapso de 8 semanas o más. Se los dividió en tres grupos, que recibieron 25, 10 o 1mg de psilocibina. A las 3 semanas de la intervención, observaron una media de reducción de la escala MADRS de -12.0 para el grupo de 25mg, -7.9 en el grupo de 10mg y -5.4 en el grupo de 1mg. La incidencia de respuesta a las 3 semanas fue de 37 %, 19 % y 18 % respectivamente (*odds ratio* entre el grupo de 25mg y el de 1mg de 2.9, 95 % CI, 1.2 a 6.6); la incidencia de remisión a la semana 3 fue de 29 %, 9 % y 8 % (*odds ratio* entre el grupo de 25mg y el de 1mg 4.8, 95 % CI, 1.8 a 12.8). A la semana 12, la incidencia de respuesta sostenida fue de 20 %, 5 % y 10 % (*odds ratio* 2.2 entre 25 y 1mg, 95 % CI, 0.9 a 5.4). La incidencia de efectos adversos severos fue del 9 % en el grupo de 25mg (2 pacientes con ideación suicida y 2 pacientes con conductas autolesivas), 7 % para el grupo de 10mg (2 pacientes con ideación suicida y 1 paciente con conductas autolesivas que requirió internación por depresión severa); no se constataron efectos adversos severos en el grupo de 1mg. Se observó un agravamiento de ideación suicida previa en un 14 % de los pacientes que recibieron 25mg, un 17 % del grupo de 10mg y un 9 % en el grupo de 1mg. Los investigadores ubican que, si bien las tasas de respuesta y remisión observadas están por debajo de las establecidas para tratamientos antidepresivos de primera línea, son sin embargo mayores a las reportadas para tratamiento de segunda y tercera línea según lo reportado por el estudio STAR-D, siendo en el caso de los pacientes seleccionados aquí un esquema de tercera, cuarta o hasta quinta línea.

Se han realizado también ensayos clínicos en depresión sin que la misma esté asociada a enfermedades oncológicas o configure cuadros resistentes al trata-

miento. En 2021 (Davis et al.) se realizó un estudio, en la universidad John Hopkins, sobre 27 pacientes con depresión moderada a severa. Fueron divididos en dos grupos: de tratamiento inmediato y de tratamiento diferido 8 semanas. La intervención consistió en la administración de dos tomas de psilocibina (20 y 30mg/70kg) separadas por una media de 1.6 semanas, mostrando un 71 % de respuesta y un 54 % de remisión a las 4 semanas según la escala GRID-HAM-D. El equipo de investigadores extendió el período de seguimiento a 12 meses, en el que constataron que un 75 % sostenía una respuesta antidepresiva y el 58 % se encontraba en remisión (Gukasyan et al., 2022).

En 2021 se realizó un estudio de especial relevancia en el Imperial College de Londres (Carhart-Harris et al.), dado que fue el primero en comparar en forma directa la eficacia antidepresiva de un tratamiento farmacológico habitual de primera línea, el escitalopram, con el tratamiento con psilocibina. Dividieron a 59 pacientes con depresión moderada a severa en dos grupos: uno de ellos recibió 2 dosis de 25mg de psilocibina separadas 3 semanas seguidas de 6 semanas de placebo; el segundo, 2 dosis de 1 mg de psilocibina seguidas de 6 semanas de escitalopram (10/día mg por 3 semanas, seguidas de 20mg/día). La medida de resultados primarios evaluada fue el cambio en la puntuación del Cuestionario Corto de Sintomatología Depresiva (QIDS-SR-16) respecto a la línea de base a las 6 semanas de la segunda sesión; en este aspecto, los investigadores no encontraron diferencias significativas entre ambos grupos, con un descenso de  $-8.0 \pm 1.0$  en el grupo de psilocibina, y  $-6.0 \pm 1.0$  en el grupo de escitalopram. La respuesta (disminución  $\geq 50$  % en la sintomatología) a las 6 semanas según la escala mencionada fue del 70 % para psilocibina y 48 % para escitalopram, y la remisión 57 % y 28 %, respectivamente. Otras medidas de resultados secundarios, como los cambios respecto de las líneas de base en las escalas de depresión de Hamilton, Beck y Montgomery-Asberg, así como mejorías en ansiedad, bienestar, anhedonia y funcionamiento social favorecieron también a la psilocibina, no obstante los autores refieren que no se realizaron correcciones para comparaciones múltiples. Se presentaron más efectos adversos (ansiedad, sequedad bucal, disfunción sexual, disminución de la respuesta emocional) en el grupo de escitalopram; las sesiones con psilocibina en general fueron bien toleradas. Los investigadores refieren que una limitación importante de este estudio consiste en la duración del tratamiento con escitalopram, inferior al período de respuesta máxima esperada para un antidepresivo en dosis óptima. Un análisis *post-hoc* de los resultados indicó que la psilocibina era superior al escitalopram en el impacto en la rumiación y la supresión del pensamiento (Barba et al., 2022). Recientemente se publicaron los datos obtenidos luego de 6 meses de seguimiento naturalístico de los participantes de este estudio, que mostraron que, si bien la eficacia antidepresiva se mantenía en niveles similares para ambos grupos, aquellos tratados con psilocibina mostraban resultados significativamente superiores respecto del funcionamiento social, la conexión, el sentido en la vida. En ese sentido, los

autores señalan que este tratamiento podría ser superior respecto a la mejoría de la salud mental global, más allá de la mera reducción sintomática

En 2024 se publicó el primer estudio que evaluó el tratamiento con psilocibina en depresión bipolar (Aaronson et al.). En un diseño abierto, no randomizado, trataron con una dosis de 25mg de psilocibina a 15 pacientes con un episodio actual depresivo mayor a 3 meses, sin respuesta a al menos 2 tratamientos farmacológicos. A la semana 3, constataron una reducción promedio de 24 puntos en la escala MADRS, con 12 pacientes mostrando respuesta y 11 pacientes en remisión. A la semana 12, 12 pacientes mostraban respuesta y remisión. Dado el diseño del estudio, sin doble ciego ni grupo control, y el pequeño número de participantes, los investigadores advierten sobre la necesidad de no sobreinterpretar los resultados, enfatizando sobre todo el hecho de que es el primer estudio realizado en esta población y que la buena tolerabilidad sugeriría el posible buen perfil de seguridad en estos casos.

Un estudio reciente (Rosenblat et al., 2024) evaluó el tratamiento con psilocibina en pacientes que habitualmente son excluidos de otros estudios, lo que representa una de las primeras indagaciones clínicas en población con cuadros de mayor gravedad o comorbilidad: trastorno bipolar tipo 2, trastornos de personalidad, suicidalidad y ultra resistencia a tratamientos antidepresivos (una media de 11.27 fármacos utilizados previamente sin respuesta, falta de respuesta a tratamientos más intensivos como ketamina endovenosa o terapia electroconvulsiva). Se trabajó en torno a 30 pacientes, que fueron divididos en dos grupos que recibieron, con dos semanas de diferencia, una dosis de 25mg de psilocibina. Observaron una reducción media de la gravedad de la sintomatología depresiva, según la escala MADRS de -9.6 a las 2 semanas de la intervención. Como elemento especialmente novedoso, este fue el primer estudio que evaluó a su vez la utilidad de administrar nuevas dosis en caso de reaparición de los síntomas: 17 pacientes recibieron una segunda dosis y 5 una tercera, a lo largo de un período de seguimiento de 6 meses, constatando una disminución acumulativa de la gravedad sintomática con las dosis sucesivas. Los autores señalan, como valor fundamental del estudio, el hecho de abordar la viabilidad del uso de psilocibina en población clínicamente más grave, en la medida que no se produjeron efectos adversos importantes y el tratamiento fue bien tolerado.

Los estudios arriba mencionados son sólo algunos ejemplos salientes de las investigaciones recientes con macrodosis de psilocibina. Si bien, en su mayoría, muestran resultados notables, debemos señalar que presentan por el momento numerosas dificultades metodológicas de consideración. Las más importantes y obvias se relacionan con la dificultad para mantener el doble ciego (dados los efectos subjetivos notables que producen), el bajo número de participantes y los sesgos producidos por las expectativas (fenómeno cada vez más preponderante, considerando la masificación y popularidad que

estos compuestos han ganado últimamente en el público general). Algunas propuestas para mitigar estas debilidades incluyen la selección de pacientes sin experiencia previa con psicodélicos, la utilización de sustancias con efectos psicoactivos como grupo control, la administración de la sustancia bajo anestesia (para anular el efecto subjetivo), la evaluación dinámica y longitudinal de las expectativas de participantes e investigadores, o la triangulación de resultados de estudios de distintos diseños (ECCA, estudios pragmáticos y observacionales), entre otros (Aday et al., 2022). Otro aspecto importante que se ha señalado es el hecho de que la población que ha participado hasta el momento de estas investigaciones es muy poco diversa: en su mayoría, son personas blancas, de sectores económicamente acomodados y niveles educativos altos (Huges et al., 2024; Michaels et al., 2018).

## B. Microdosis

La práctica de la microdosis de psilocibina implica la ingestión de pequeñas cantidades de esta sustancia en intervalos regulares. Generalmente, se utiliza alrededor de 1/10 de la dosis empleada en una dosis completa, lo que equivale a entre 0.1 y 0.5 gramos de hongos secos (Polito et al., 2022). Se utiliza en el entorno habitual del individuo, usualmente por la mañana. En la década de 2010, el psicólogo y escritor estadounidense James Fadiman, uno de los precursores del uso de microdosis de psilocibina, comenzó a recopilar informes anecdóticos sobre los beneficios de esta práctica. En su libro *The Psychedelic Explorer's Guide* (2011) describe cómo pequeñas dosis de LSD o de psilocibina podrían mejorar el enfoque, la creatividad y el estado de ánimo, sin inducir los efectos alucinógenos que caracterizan las dosis recreativas completas (Fadiman, 2011). Este tipo de dosificación es insuficiente para provocar efectos psicodélicos completos, pero podría generar cambios sutiles en la percepción y el comportamiento. La microdosis se ha vuelto especialmente popular en los últimos años, con un número creciente de usuarios interesados en esta práctica.

Uno de los esquemas más comunes, propuesto por Fadiman, consiste en la toma de una dosis seguida por dos días de descanso; otro esquema alternativo implica tomar la sustancia durante cuatro días seguidos, con un descanso de dos días. Los periodos de dosificación pueden variar ampliamente, tanto en términos de la dosis como de la frecuencia de administración. En general, los usuarios ajustan las dosis y los días de toma de manera personalizada, basándose en sus experiencias (Cavanna et al., 2022).

Dado que estas sustancias no están reguladas, es difícil que los usuarios conozcan con precisión la calidad y las cantidades de la sustancia que están utilizando. Además, existe una significativa variabilidad en los efectos subjetivos reportados entre individuos. Existe una diversidad de objetivos reportados para el uso de microdosis, que abarcan la autogestión de problemáticas de salud mental (como la ansiedad, la depresión y el uso de sustancias; este aspecto incluye también la disminución o el reemplazo de farmacoterapias de uso

habitual), las mejoras en el bienestar psicosocial (comprendiendo elementos como la mayor conexión con las tareas cotidianas, la mejora en los vínculos sociales y un mayor sentido de propósito) y la potenciación de funciones cognitivas (como la creatividad, la concentración y la productividad) (Lea et al., 2020).

### **Evidencia actual sobre microdosis**

Hasta el momento, la mayor parte de la información acerca de la eficacia de las microdosis para lograr los beneficios deseados se basa en relatos anecdóticos obtenidos de encuestas y foros en línea, así como en estudios observacionales y estudios abiertos. Actualmente, no existen ensayos clínicos específicos sobre esta práctica en relación a su eficacia para tratar padecimientos mentales. Una revisión sistemática (Polito et al., 2022) evaluó 44 estudios realizados con microdosis, abarcando el período comprendido entre 1955 y 2021 (la mayor parte de ellos -30 de 44- fueron publicados luego de 2018), agrupándolos en cuatro categorías: estudios cualitativos, que incluían entrevistas, cuestionarios libres y análisis de foros de internet; encuestas retrospectivas *online* acerca del uso de microdosis y sus efectos; estudios prospectivos observacionales en entornos naturalísticos, y estudios de laboratorio, en entornos controlados. Sólo algunos de estos últimos contaron con grupo control con placebo, mientras que el resto de investigaciones no contaba con comparadores o incluía comparaciones intrasujetos en general autoreportadas. Los únicos efectos encontrados tanto en autoreportes como en estudios de laboratorio con grupos control se relacionan con alteraciones en la percepción del tiempo, cambios sutiles en el estado de conciencia y percepción disminuida del dolor. Una amplia gama de efectos fueron reportados en estudios naturalísticos y encuestas, pero no han sido estudiados por el momento en investigaciones más rigurosas: mejoras generales en la salud mental y aumento del bienestar, reducción del consumo de sustancias, mayor conexión con la naturaleza, cambios positivos en la personalidad y disminución en la rumiación. Por último, algunos efectos encontrados en autoreportes han sido estudiados en investigaciones de laboratorio con grupo control, con resultados negativos: mejoras en el estado de ánimo, la sociabilidad, la cognición, el procesamiento emocional, la creatividad y el nivel de energía.

Además de la escasa cantidad de estudios con grupos control, existen diversas limitaciones importantes en los estudios con microdosis que se han realizado hasta el momento. En la mayoría de ellos, las muestras son pequeñas, poco representativas de la población general, con personas altamente motivadas y experiencia previa con psicodélicos. En la medida en que la mayor parte de las investigaciones se han dado en entornos naturalísticos y basadas en autoreportes (sean retrospectivos o prospectivos), existe una marcada falta de estandarización tanto de la sustancia utilizada como de la dosis. Otro aspecto a considerar es la laxitud en la medición de los efectos: no suelen usarse escalas validadas, se utilizan instrumentos *ad hoc* o diseñados para evaluar respuesta a dosis mayores, se consideran constructos pobremente definidos o incluso diferentes a aquellos que en teoría se estudian. Por último, se han reportado

diversas fallas en cuanto a los métodos estadísticos, que incluyen análisis repetidos de los mismos datos, falta de corrección para comparadores múltiples, falta de reporte de pacientes excluidos de los estudios y el uso de estrategias confirmatorias para análisis exploratorios (Petranker et al., 2024).

Hasta el momento, en estudios controlados contra placebo, los efectos positivos observados en los sujetos que recibieron microdosis de psicodélicos se produjeron en aquellos que adivinaron su condición de grupo activo y presentaban altas expectativas (Cavanna et al., 2022; Szigeti et al., 2022; Polito et al., 2022; Polito et al., 2024). En ese sentido, al día de hoy, se considera que muchos de estos resultados podrían estar mediados por las expectativas y por lo tanto estar relacionadas con el efecto placebo. Algunos autores, no obstante, plantean que el de los psicodélicos constituye un caso testigo acerca de la importancia que las expectativas juegan en todo tratamiento, ubicando que por lo tanto no debe ser este un motivo de descarte de estas herramientas sino más bien de profundización de las investigaciones; ya no sólo acerca de su eficacia específica, sino de las expectativas como fenómeno neuropsicológico observable y pasible de ser potenciado a favor de los pacientes (Butler et al., 2022).

Si bien la evidencia científica actual con microdosis aún no ha demostrado efectos notables, distintos investigadores coinciden en ubicar el hecho de que esta situación no es concluyente, dado que hasta el momento sólo existe un muy reducido número de estudios bien diseñados con microdosis, con muestras pequeñas, períodos de seguimiento de pocas semanas (lo que se aleja del uso habitual de esta modalidad), en población no clínica y con dosis que podrían ser demasiado bajas (Polito et al., 2024). En cualquier caso, el estado del arte en la materia indica que la información con la que contamos debe ser tomada aún como exploratoria, pero, considerando la creciente cantidad de resultados positivos reportados por los usuarios, será importante profundizar las indagaciones con estudios que consideren estas limitaciones.

Los efectos adversos de las microdosis pueden variar e incluyen cefaleas, náuseas, vómitos, malestar durante los días de descanso, fatiga y somnolencia. Aunque la psilocibina es generalmente segura en dosis ocasionales, se ha planteado la preocupación de que el uso diario pueda llevar a fibrosis cardíaca y valvulopatías. La psilocibina y otros psicodélicos, como el MDMA, tienen estructuras similares a moléculas como la ergotamina, metisergida, dihidroergotamina, cabergolina y pergolida. Algunas de estas sustancias han sido retiradas del mercado, mientras que otras continúan en uso, aunque no se recomienda su uso crónico. Estas drogas son agonistas del receptor 5HT<sub>2B</sub>R, que está altamente expresado en fibroblastos de las válvulas cardíacas. La estimulación prolongada puede inducir proliferación de fibroblastos, produciendo depósitos y agrandamiento de las válvulas. Este fenómeno ha sido demostrado en modelos animales, pero se requieren estudios adicionales en humanos. Por lo tanto, cualquier tratamiento con microdosis de psilocibina debería incluir períodos prolongados de descanso y un monitoreo regular mediante ecocardiogramas (Rouaud et al., 2024).

## 6. Perfil de seguridad

### A. Efectos adversos y contraindicaciones

La psilocibina presenta un perfil de seguridad favorable debido a su alto índice terapéutico (1:1000) y a una dosis letal media que se ha estimado en 280 mg/kg de peso en roedores, lo que equivaldría a la ingesta de aproximadamente 1.7kg de hongos secos en un humano de 60 kg (dosis alrededor de 1000 veces superiores a las utilizadas en los ensayos clínicos). Estudios con dosis elevadas, como 50 a 60 mg o 5 a 6 gramos, han mostrado resultados positivos con pocos o ningún problema de seguridad (Gable et al., 2004; MacCallum et al., 2022).

Los efectos adversos agudos orgánicos que pueden presentarse incluyen mareos, debilidad, temblores, náuseas, somnolencia, parestesias, visión borrosa, midriasis y aumento de los reflejos tendinosos. Además, los psicodélicos tienen el potencial de aumentar el pulso y la presión arterial, tanto sistólica como diastólica. No obstante, estos efectos adversos tienden a ser leves y transitorios, incluso en dosis que inducen efectos psicológicos significativos. No se ha observado evidencia que sugiera efectos neurotóxicos asociados con el uso de psilocibina (Johnson et al., 2008). En un análisis de 415 pacientes tratados con psilocibina o LSD (Leonard, 2018) encontraron que los eventos adversos médicos, como náuseas, dolores de cabeza y presión arterial elevada, fueron mínimos y no requirieron intervención médica significativa (Leonard et al., 2018).

La psilocibina tiene un bajo riesgo de causar toxicidad por serotonina debido a que no aumenta significativamente los niveles de serotonina intrasináptica. A diferencia de otras sustancias que pueden causar un exceso de serotonina, como los inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) combinados con agentes liberadores de serotonina, la psilocibina actúa principalmente como un agonista parcial del receptor 5-HT<sub>2A</sub>. Este mecanismo limita la posibilidad de que se alcancen niveles tóxicos de serotonina, incluso en dosis elevadas. Por lo tanto, la psilocibina tendría un perfil de seguridad favorable y un riesgo mínimo de desencadenar el síndrome serotoninérgico, incluso cuando se combina con otros fármacos serotoninérgicos, siempre que estos no interfieran en la metabolización de la serotonina (Malcolm & Thomas, 2021).

La psilocibina, a diferencia de otras sustancias psicoactivas, no muestra un refuerzo dopaminérgico, lo que indica un bajo potencial de abuso. Esto se debe a que no activa los mecanismos de liberación de dopamina en el sistema cerebral de recompensa que suelen asociarse con el refuerzo positivo, como lo hacen otras drogas como la cocaína. Los estudios en modelos animales han demostrado que la psilocibina no es autoadministrada por primates y no genera comportamientos de búsqueda compulsiva, un claro indicativo de un bajo riesgo de adicción. Además, las respuestas a la psilocibina en estudios de discriminación de drogas no generalizan a sustancias como las anfetaminas, lo que refuerza aún más la noción de que la psilocibina tiene un perfil de abu-

so significativamente bajo en comparación con otros compuestos que actúan sobre el sistema dopaminérgico (Johnson et al., 2018). A esto se agrega el hecho de que sus efectos no son universalmente euforizantes, y que los mismos producen una tolerancia rápida.

Dentro de los efectos adversos psicológicos, podemos encontrar lo que se llama “experiencia desafiante” o “mal viaje”. Se trata de una reacción aguda, disfórica y ansiosa, caracterizada por el miedo y/o la paranoia. Para disminuir el riesgo de su aparición, es necesario realizar una evaluación cuidadosa de la persona que recibirá el tratamiento; igualmente importante es la preparación previa a la experiencia y una integración posterior adecuada. El *set* y *setting* son fundamentales para reducir las posibilidades de tener una experiencia de este tipo. Sin embargo, algunos autores sugieren que estas reacciones no perjudican los resultados terapéuticos (Schlag et al., 2022).

Un efecto residual del uso de psicodélicos, del cual el DSM-5 reporta una prevalencia del 4.2 %, es el trastorno perceptivo persistente por alucinógenos. Este trastorno consiste en la reexperimentación de distorsiones perceptivas, particularmente visuales, o *flashbacks*, tiempo después del cese de los efectos agudos del psicodélico utilizado. Este efecto adverso no ha sido constatado en los ensayos clínicos controlados que se han realizado. Un estudio realizado en 2016 por Halpern et al. en 19 personas sugiere que una preparación adecuada podría disminuir la incidencia de este cuadro. Asimismo, detectaron que las personas que reportaban efectos visuales persistentes también referían haber experimentado reacciones de ansiedad y pánico con el uso de psicodélicos, lo que les lleva a teorizar que el trastorno perceptivo persistente por alucinógenos podría constituir una forma de respuesta al trauma (Schlag et al., 2022).

Un metaanálisis evaluó el perfil de seguridad de los tratamientos con psicodélicos abarcando estudios desde el año 2000 al 2022, que incluyeron 1072 administraciones (Romeo et al., 2024). Hallaron un sólo caso de efectos adversos severos en fase aguda (ideas delirantes), cuatro casos de ideación suicida y cuatro de autolesiones en fase subaguda. Ubican que se requirió medicación ansiolítica o antipsicótica únicamente en un 0.5 % de los casos. No se produjeron síntomas psicóticos prolongados, trastornos perceptivos persistentes por alucinógenos o intentos de suicidio posteriores al tratamiento.

Sin embargo, debemos tener en cuenta que estas observaciones parten del hecho de que en todos los estudios clínicos se realiza un cuidadoso *screening* de antecedentes personales o familiares de cuadros psicóticos o bipolares, se excluyen a personas con ideación o intentos suicidas, con altos grados de comorbilidad psiquiátrica, consumos problemáticos de sustancias o trastornos de la personalidad; es por esto que la extrapolabilidad de estas observaciones al mundo real, en donde estos escenarios son más habituales, aún es algo a dilucidar. Respecto de esta cuestión, un estudio observacional evaluó a 806 personas buscando indicadores de empeoramiento psicológico clínicamente

significativo luego de la toma de psicodélicos (Marrocu et al., 2024). Ubicaron que esto se había producido en un 16 % de las personas sin diagnóstico psiquiátrico, un 25 % de las personas con trastornos psicóticos y un 31.2 % de aquellos con trastornos de personalidad. Concluyeron que estos últimos presentaban 4.16 veces más riesgo de presentar reacciones negativas que la población general. Ubican también que existen numerosos casos reportados de episodios psicóticos o maníacos inducidos luego de la toma de psicodélicos, hecho constatable en la experiencia clínica general de los servicios de salud mental. En línea con estas observaciones, un estudio sobre los efectos de la psilocibina en personas con trastorno bipolar (Morton et al., 2023) encontró que un tercio reportó efectos negativos o no deseados durante o en las dos semanas posteriores a la toma, siendo las más habituales síntomas maníacos (14 %), insomnio (10 %) y ansiedad (9.5 %).

Un estudio descriptivo poblacional, que utilizó como fuente de datos una encuesta sobre uso de drogas realizada por el Instituto Nacional de Salud Mental de Estados Unidos, abarcando los años 2001 a 2004 y una muestra de 130 mil personas, encontró que el uso de psicodélicos a lo largo de la vida no se asociaba con mayor incidencia de problemáticas de salud mental, e incluso hallaron una asociación débil entre el consumo de esas sustancias y una tasa menor de estos padecimientos (Krebs et al., 2013). Otro estudio de similares características tomó el período 2008 a 2012, comprendiendo 190 mil personas, encontrando que el uso de estas sustancias se asociaba con un 19 % menos de posibilidades de presentar distrés psicológico, 14 % menos de posibilidades de presentar ideación suicida en el último año, y 29 % y 36 % menos de chances de presentar planificación o intentos suicidas en el mismo período (Hendricks et al., 2015). Los investigadores ubican, de todos modos, que el diseño de estos estudios no permite descartar que los resultados obtenidos no reflejen un efecto beneficioso directo de los psicodélicos sino, por ejemplo, una mejor salud mental de base entre los usuarios de estas sustancias, el hallazgo de falsos positivos o la posibilidad de que los efectos negativos que se produzcan en algunos grupos sean contrabalanceados por los efectos positivos en otros. El hecho de que estén basados en autoreportes impide, a su vez, controlar una infinidad de variables que permitan reducir los sesgos. Esto implica que no puede trazarse, a partir de estos resultados, un nexo de causalidad entre los mejores indicadores de salud mental y el uso de psicodélicos, pero sin dudas representa una correlación que merece mayores indagaciones.

En suma, se considera que los psicodélicos presentan un buen perfil de seguridad a nivel orgánico, y que a nivel psicológico son moléculas seguras en la mayor parte de la población. No obstante, en personas vulnerables, existen riesgos que implican su contraindicación si existen antecedentes de esquizofrenia, psicosis agudas o trastorno bipolar, así como el embarazo y la lactancia debido a la falta de evidencia suficiente para evaluar los riesgos (Johnson et al., 2008).

## B. Interacciones farmacológicas

Respecto a las interacciones farmacológicas, se recomienda interrumpir el uso de antidepresivos, estabilizadores del ánimo y antipsicóticos al menos dos semanas antes de la administración de psilocibina. Las principales preocupaciones de seguridad incluyen la administración concomitante con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) por el riesgo de síndrome serotoninérgico (Rosenblat et al., 2023). Se han reportado observaciones sobre el riesgo de convulsiones al combinar psilocibina con litio, no así con lamotrigina (Nayak et al., 2021). Medicamentos como trazodona, risperidona, olanzapina, mirtazapina, mianserina y pizotifeno podrían disminuir o bloquear sus efectos subjetivos (Halman et al., 2024). Dado que la psilocina se metaboliza principalmente a través de las enzimas UGT 1A10 y 1A9, se debe considerar la suspensión o reducción gradual de medicamentos que inhiban o induzcan estas enzimas antes de la administración de psilocibina. Ejemplos de inhibidores de UGT 1A10/1A9 incluyen el diclofenac y el probenecid (MacCallum et al., 2022).

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) pueden atenuar los efectos subjetivos de la psilocibina al inducir la desensibilización del receptor 5-HT<sub>2A</sub> y un desplazamiento de los receptores por parte de la serotonina endógena, y se ha reportado una disminución de los efectos del LSD luego del tratamiento con estos antidepresivos (Halman et al., 2024). Un estudio retrospectivo halló una atenuación de los efectos de la psilocibina hasta 3 meses después de finalizado un tratamiento con ISRS o IRNS (Gukaysan et al., 2023). Sin embargo, un estudio de Becker et al. (2021) evaluó el impacto de un pretratamiento de 14 días con escitalopram sobre los efectos de la psilocibina, encontrando que no se reducía la intensidad de la alteración de la conciencia y que incluso tendían a disminuir las sensaciones de miedo, ansiedad y efectos adversos cardiovasculares. Ubican como limitaciones importantes el hecho de que el estudio fue realizado en población no clínica y que el ciclo con el antidepresivo fue muy inferior a la duración de la terapéutica habitual, lo que podría no ser suficiente para inducir los cambios neuroadaptativos y en la expresión de receptores que normalmente se producen. Un estudio abierto de Goodwin et al. (2023) evaluó el impacto de una dosis de 25 mg de psilocibina en pacientes con depresión resistente que estuvieran en tratamiento concomitante de al menos 6 semanas de duración con un ISRS, encontrando una disminución media en la escala MADRS de  $-14.9$  (95 % IC,  $-20.7$  a  $-9.2$ ) y un 42.1 % de respuesta y remisión a las 3 semanas, y manteniendo a su vez efectos notables sobre el estado de conciencia. En estos estudios no se reportaron problemas de seguridad, como prolongación del intervalo QT o síndrome serotoninérgico. Dado que muchos de los pacientes que podrían beneficiarse del tratamiento con psicodélicos se encuentran recibiendo o han recibido recientemente antidepresivos habituales, estas investigaciones arrojan evidencias iniciales acerca de la aparente seguridad en su uso concomitante, y la posibilidad de que incluso no se vea alterada la eficacia terapéutica. En cualquier caso, próximas investigaciones al respecto permitirán obtener evidencia más concluyente.

## 7. Conclusiones

Los estudios realizados hasta el momento sugieren que la psilocibina, administrada bajo supervisión médica y en un entorno controlado, puede producir beneficios terapéuticos sostenidos, especialmente en el tratamiento de la depresión. Sin embargo, a pesar de estos avances, es esencial reconocer que aún existen importantes limitaciones en la evidencia disponible, particularmente en lo que respecta al uso de microdosis. Los estudios sobre microdosis son escasos y carecen, en su mayoría, de controles rigurosos, y los efectos positivos observados se basan principalmente en informes anecdóticos, sin que hasta la fecha se haya logrado una validación científica robusta que respalde su eficacia. Por tanto, se requiere una mayor cantidad de ensayos clínicos controlados para establecer con precisión los efectos terapéuticos de las microdosis y su potencial rol en el tratamiento de trastornos específicos, más aún a la luz de la creciente experiencia ciudadana positiva. Respecto del tratamiento con macrodosis, existen dificultades relacionadas principalmente con el mantenimiento del doble ciego y los efectos de las expectativas; no obstante, las investigaciones con este abordaje son mucho más numerosas y sugieren de manera homogénea un potencial terapéutico importante. En cualquier caso, es importante resaltar que el conjunto de las investigaciones actuales sugieren el buen perfil de seguridad de la psilocibina, sin efectos adversos importantes a nivel orgánico ni complicaciones psiquiátricas cuando se realiza un adecuado *screening*.

Otro aspecto crucial que merece mayor atención es el desarrollo preciso de los protocolos psicoterapéuticos que acompañen el uso de psicodélicos. Todos los estudios actuales con macrodosis incluyen algún tipo de acompañamiento psicoterapéutico. Esto parte no sólo de razones éticas -relacionadas con los cuidados necesarios para utilizar una sustancia con fuertes efectos psicoactivos en forma segura- sino porque se supone en esto una pieza fundamental del desenlace terapéutico: en un paradigma muy diferente a la farmacoterapia habitual, al día de hoy se considera que este desenlace positivo no estaría mediado únicamente por mecanismos neuroquímicos sino que estos abrirían una ventana terapéutica en la que intervenir. En ese sentido, la fase de integración, en la cual los pacientes procesan e incorporan los *insights* obtenidos durante la experiencia psicodélica, sería fundamental para que los beneficios terapéuticos se traduzcan en cambios duraderos. Sin una integración adecuada, las experiencias psicodélicas podrían llevar a resultados adversos, como la desorientación, la confusión o la reactivación de traumas no procesados, lo que subraya la necesidad de contar con un enfoque terapéutico sólido que guíe al paciente antes, durante y después de las sesiones. En este sentido, es indispensable el desarrollo de criterios de selección rigurosos que permitan identificar a los pacientes que más podrían beneficiarse de estas intervenciones, así como aquellos para los cuales el tratamiento podría ser contraprodu-

cente, particularmente en personas con antecedentes de trastornos psicóticos o vulnerabilidades psicológicas no resueltas.

Es fundamental continuar explorando la interacción entre los efectos neurofisiológicos de estos compuestos y los procesos psicológicos implicados en la terapia para optimizar su aplicación clínica. Asimismo, se necesita un esfuerzo concertado para mejorar la calidad de los ensayos clínicos y desarrollar modelos terapéuticos que maximicen la seguridad y eficacia de estos tratamientos para conocer con precisión sus posibles aplicaciones.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aaronson, S. T., van der Vaart, A., Miller, T., LaPratt, J., Swartz, K., Shoultz, A., Lauterbach, M., Sackeim, H. A., & Suppes, T. (2024). Single-Dose Synthetic Psilocybin With Psychotherapy for Treatment-Resistant Bipolar Type II Major Depressive Episodes: A Nonrandomized Open-Label Trial. *JAMA psychiatry*, 81(6), 555–562. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2023.4685>
- Aday, J. S., Heifets, B. D., Pratscher, S. D., Bradley, E., Rosen, R., & Woolley, J. D. (2022). Great Expectations: recommendations for improving the methodological rigor of psychedelic clinical trials. *Psychopharmacology*, 239(6), 1989–2010. <https://doi.org/10.1007/s00213-022-06123-7>
- Anderson, E. F. (1996). *Peyote: The Divine Cactus* (2nd ed.). University of Arizona Press.
- Andrews-Hanna, J. R., Smallwood, J., & Spreng, R. N. (2014). The default network and self-generated thought: Component processes, dynamic control, and clinical relevance. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1316(1), 29–52. <https://doi.org/10.1111/nyas.12360>
- Barba, T., Buehler, S., Kettner, H., Radu, C., Cunha, B. G., Nutt, D. J., Erritzoe, D., Roseman, L., & Carhart-Harris, R. (2022). Effects of psilocybin versus escitalopram on rumination and thought suppression in depression. *BJPsych open*, 8(5), e163. <https://doi.org/10.1192/bjo.2022.565>
- Barrett, F. S., Johnson, M. W., & Griffiths, R. R. (2015). Validation of the revised Mystical Experience Questionnaire in experimental sessions with psilocybin. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 29(11), 1182–1190. <https://doi.org/10.1177/0269881115609019>
- Becker, A. M., Holze, F., Grandinetti, T., Klaiber, A., Toedtli, V. E., Kolaczynska, K. E., Duthaler, U., Varghese, N., Eckert, A., Grünblatt, E., & Liechti, M. E. (2022). Acute Effects of Psilocybin After Escitalopram or Placebo Pre-treatment in a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study in Healthy Subjects. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 111(4), 886–895. <https://doi.org/10.1002/cpt.2487>
- Belouin, S. J., & Henningfield, J. E. (2018). Psychedelics: Where we are now, why we got here, what we must do. *Neuropharmacology*. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.02.018>
- Branchi, I. (2011). The double edged sword of neural plasticity: increasing serotonin levels leads to both greater vulnerability to depression and improved capacity to recover. *Psychoneuroendocrinology*, 36(3), 339–351.
- Breeksema, J. J., Niemeijer, A. R., Krediet, E., Vermetten, E., & Schoevers, R. A. (2020). Psychedelic Treatments for Psychiatric Disorders: A Systematic Review and Thematic Synthesis of Patient Experiences in Qualitative Studies. *CNS drugs*, 34(9), 925–946. <https://doi.org/10.1007/s40263-020-00748-y>
- Brown, R. T., Nicholas, C. R., Cozzi, N. V., Gassman, M. C., Cooper, K. M., Muller, D., Thomas, C. D., Hetzel, S. J., Henriquez, K. M., Ribaldo, A. S., & Hutson, P. R. (2017). Pharmacokinetics of Escalating Doses of Oral Psilocybin in Healthy Adults. *Clinical pharmacokinetics*, 56(12), 1543–1554. <https://doi.org/10.1007/s40262-017-0540-6>
- Busby, B. (26 de julio de 2022). *Biden administration plans for legal psychedelic therapies within two years*. The Intercept. Recuperado de: <https://theintercept.com/2022/07/26/mdma-psilocybin-fda-ptsd/>
- Butler, M., Jelen, L., & Rucker, J. (2022). Expectancy in placebo-controlled trials of psychedelics: if so, so what?. *Psychopharmacology*, 239(10), 3047–3055. <https://doi.org/10.1007/s00213-022-06221-6>
- Cameron, L. P., Benson, C. J., DeFelice, B. C., Fiehn, O., & Olson, D. E. (2019). Chronic, Intermittent Microdoses of the Psychedelic N,N-Dimethyltryptamine (DMT) Produce Positive Effects on Mood and Anxiety in Rodents. *ACS chemical neuroscience*, 10(7), 3261–3270. <https://doi.org/10.1021/acscemneuro.8b00692>
- Carey, B. (2019). *John Hopkins opens new Center for Psychedelic Research*. New York Times. Recuperado de: <https://www.nytimes.com/2019/09/04/science/psychedelic-drugs-hopkins-depression.html>
- Carhart-Harris, R. L., & Nutt, D. J. (2017). Serotonin and brain function: a tale of two receptors. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 31(9), 1091–1120. <https://doi.org/10.1177/0269881117725915>
- Carhart-Harris, R. L., Bolstridge, M., Rucker, J., Day, C. M., Erritzoe, D., Kaelen, M., Bloomfield, M., Rickard, J. A., Forbes, B., Feilding, A., Taylor, D., Pilling, S., Curran, H. V., & Nutt, D. J. (2016). Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: six-month follow-up. *The Lancet Psychiatry*, 3(7), 619–627. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30065-7](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30065-7)

- Carhart-Harris, R. L., Erritzoe, D., Williams, T., Stone, J. M., Reed, L. J., Colasanti, A., Tyacke, R. J., Leech, R., Malizia, A. L., Murphy, K., Hobden, P., Evans, J., Feilding, A., Wise, R. G., & Nutt, D. J. (2012). Neural correlates of the psychedelic state as determined by fMRI studies with psilocybin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(6), 2138–2143. <https://doi.org/10.1073/pnas.1119598109>
- Carhart-Harris, R. L., Leech, R., Hellyer, P. J., Shanahan, M., Feilding, A., Tagliazucchi, E., Chialvo, D. R., & Nutt, D. (2014). The entropic brain: A theory of conscious states informed by neuroimaging research with psychedelic drugs. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8, 20. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00020>
- Carhart-Harris, R., Giribaldi, B., Watts, R., Baker-Jones, M., Murphy-Beiner, A., Murphy, R., Martell, J., Blenkins, A., Erritzoe, D., & Nutt, D. J. (2021). Trial of Psilocybin versus Escitalopram for Depression. *The New England Journal of Medicine*, 384(15), 1402–1411. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2032994>
- Carhart-Harris, R.L. & Friston, K.J. (2019). REBUS and the Anarchic Brain: Towards a Unified Model of the Brain Action of Psychedelics. *Pharmacological Reviews* 71, 316–344.
- Carod-Artal, F. J. (2015). Hallucinogenic drugs in pre-Columbian Mesoamerican cultures. *Neurología (English Edition)*, 30(1), 42–49.
- Cavanna, F., Muller, S., de la Fuente, L. A., Zamberlan, F., Palmucci, M., Janeckova, L., Kuchar, M., Pallavicini, C., & Tagliazucchi, E. (2022). Microdosing with psilocybin mushrooms: a double-blind placebo-controlled study. *Translational psychiatry*, 12(1), 307. <https://doi.org/10.1038/s41398-022-02039-0>
- Chandler, A., Hartman, M. (1960). Lysergic Acid Diethylamide (LSD-25) as a Facilitating Agent in Psychotherapy. *AMA Arch Gen Psychiatry*, 2(3):286–299. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1960.03590090042008>
- Davis, A. K., Barrett, F. S., & Griffiths, R. R. (2020). Psychological flexibility mediates the relations between acute psychedelic effects and subjective decreases in depression and anxiety. *Journal of contextual behavioral science*, 15, 39–45. <https://doi.org/10.1016/j.jcbs.2019.11.004>
- Davis, A. K., Barrett, F. S., May, D. G., Cosimano, M. P., Sepeda, N. D., Johnson, M. W., Finan, P. H., & Griffiths, R. R. (2021). Effects of Psilocybin-Assisted Therapy on Major Depressive Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA psychiatry*, 78(5), 481–489. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.3285>
- Dinis-Oliveira R. J. (2017). Metabolism of psilocybin and psilocin: clinical and forensic toxicological relevance. *Drug metabolism reviews*, 49(1), 84–91. <https://doi.org/10.1080/03602532.2016.1278228>
- Donahue, H. (2016). *A Former Nixon Aide Admitted the 'War on Drugs' Was Designed to Screw Over Blacks and Hippies*. Vice. Recuperado de <https://www.vice.com/sv/article/xd7jkn/a-former-nixon-aide-admitted-the-war-on-drugs-was-designed-to-screw-over-blacks-and-hippies-vgrtn>
- Dyck, E. (2005). Flashback: psychiatric experimentation with LSD in historical perspective. *Can J Psychiatry*, 50(7):381–8. <https://doi.org/10.1177/070674370505000703>
- Erritzoe, D., Barba, T., Greenway, K. T., Murphy, R., Martell, J., Giribaldi, B., Timmermann, C., Murphy-Beiner, A., Jones, M. B., Nutt, D., Weiss, B., & Carhart-Harris, R. (2024). Effect of psilocybin versus escitalopram on depression symptom severity in patients with moderate-to-severe major depressive disorder: observational 6-month follow-up of a phase 2, double-blind, randomised, controlled trial. *EClinicalMedicine*, 76, 102799. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2024.102799>
- Fadiman, J. (2011). *The Psychedelic Explorer's Guide: Safe, Therapeutic, and Sacred Journeys*. Park Street Press.
- Feuer, W. (4 de noviembre de 2020). Oregon becomes first state to legalize magic mushrooms as more states ease drug laws in 'psychedelic renaissance'. CNBC. <https://www.cnbc.com/2020/11/04/oregon-becomes-first-state-to-legalize-magic-mushrooms-as-more-states-ease-drug-laws>
- Fontana, A. E. (1965). "Psicoterapia con alucinógenos". En *Psicoterapia con alucinógenos* (pp. 220-220).
- Friston, K. (2005). A theory of cortical responses. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 360(1456), 815–836. <https://doi.org/10.1098/rstb.2005.1622>
- Friston, K. (2010). The Free-Energy Principle: A Unified Brain Theory? *Nature Reviews Neuroscience* 11, 127–138.
- Gable, R. S. (2004). Comparison of acute lethal toxicity of commonly abused psychoactive substances. *Drug and Alcohol Dependence*, 76(1), 93–96. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2004.08.008>

- Gaddum, J. H. (1953). Antagonism between lysergic acid diethylamide and 5-hydroxytryptamine. *The Journal of physiology*, 121(1), 15P.
- Gasser, P., Holstein, D., Michel, Y., Doblin, R., Yazar-Klosinski, B., Passie, T., & Brenneisen, R. (2014). Safety and efficacy of lysergic acid diethylamide-assisted psychotherapy for anxiety associated with life-threatening diseases. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 202(7), 513-520. <https://doi.org/10.1097/NMD.0000000000000113>
- Gómez-Escolar, A., (2022). *Guía esencial del renacimiento psicodélico*. Argonowta.
- González, P. (2017). *Un libro sobre drogas*. El Gato y la Caja.
- Goodwin, G. M., Aaronson, S. T., Alvarez, O., Arden, P. C., Baker, A., Bennett, J. C., Bird, C., Blom, R. E., Brennan, C., Bruschi, D., Burke, L., Campbell-Coker, K., Carhart-Harris, R., Cattell, J., Daniel, A., DeBattista, C., Dunlop, B. W., Eisen, K., Feifel, D., Forbes, M., ... Malievskaia, E. (2022). Single-Dose Psilocybin for a Treatment-Resistant Episode of Major Depression. *The New England Journal of medicine*, 387(18), 1637–1648. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206443>
- Goodwin, G. M., Croal, M., Feifel, D., Kelly, J. R., Marwood, L., Mistry, S., O'Keane, V., Peck, S. K., Simmons, H., Sisa, C., Stansfield, S. C., Tsai, J., Williams, S., & Malievskaia, E. (2023). Psilocybin for treatment resistant depression in patients taking a concomitant SSRI medication. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 48(10), 1492–1499. <https://doi.org/10.1038/s41386-023-01648-7>
- Griffiths, R. R., Johnson, M. W., Carducci, M. A., Umbricht, A., Richards, W. A., Richards, B. D., Cosimano, M. P., & Klinedinst, M. A. (2016). Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 30(12), 1181–1197. <https://doi.org/10.1177/0269881116675513>
- Griffiths, R. R., Johnson, M. W., Richards, W. A., McCann, U., & Jesse, R. (2011). Psilocybin occasioned mystical-type experiences: Immediate and persisting dose-related effects. *Psychopharmacology*, 218(4), 649-665. <https://doi.org/10.1007/s00213-011-2358-5>
- Griffiths, R. R., Richards, W. A., McCann, U., & Jesse, R. (2006). Psilocybin can occasion mystical-type experiences having substantial and sustained personal meaning and spiritual significance. *Psychopharmacology*, 187(3), 268–292. <https://doi.org/10.1007/s00213-006-0457-5>
- Grinspoon, L., Bakalar, J. B. (1981). The psychedelic drug therapies. *Curr Psychiatr Ther*, 20:275-83. PMID: 7326971.
- Grob, C. S., Danforth, A. L., Chopra, G. S., Hagerty, M., McKay, C. R., Halberstadt, A. L., & Greer, G. R. (2011). Pilot study of psilocybin treatment for anxiety in patients with advanced-stage cancer. *Archives of General Psychiatry*, 68(1), 71-78. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.116>
- Grof, S. (1980). *LSD Psychotherapy*. Hunter House.
- Gukasyan, N., Davis, A. K., Barrett, F. S., Cosimano, M. P., Sepeda, N. D., Johnson, M. W., & Griffiths, R. R. (2022). Efficacy and safety of psilocybin-assisted treatment for major depressive disorder: Prospective 12-month follow-up. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 36(2), 151–158. <https://doi.org/10.1177/02698811211073759>
- Gukasyan, N., Griffiths, R. R., Yaden, D. B., Antoine, D. G., 2nd, & Nayak, S. M. (2023). Attenuation of psilocybin mushroom effects during and after SSRI/SNRI antidepressant use. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 37(7), 707–716. <https://doi.org/10.1177/02698811231179910>
- Guttman, E. (1936). Artificial Psychoses Produced by Mescaline. *Journal of Mental Science*, 82(338), 203–221. <https://doi.org/10.1192/bjpp.82.338.203>
- Guzmán, G. (2008). Hallucinogenic mushrooms in Mexico: An overview. *Economic Botany*, 62, 404-412.
- Guzmán, G. (2016). "Las relaciones de los hongos sagrados con el hombre a través del tiempo". *En Anales de antropología* (Vol. 50, No. 1, pp. 134-147). No longer published by Elsevier.
- Hall, W. and Farrell, M. (2022). Aldous Huxley's The Doors of Perception. *Addiction*, 117: 1811-1815. <https://doi.org/10.1111/add.15713>

- Halman, A., Kong, G., Sarris, J., & Perkins, D. (2024). Drug-drug interactions involving classic psychedelics: A systematic review. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 38(1), 3–18. <https://doi.org/10.1177/02698811231211219>
- Hasler, F., Bourquin, D., Brenneisen, R., Bär, T., & Vollenweider, F. X. (1997). Determination of psilocin and 4-hydroxyindole-3-acetic acid in plasma by HPLC-ECD and pharmacokinetic profiles of oral and intravenous psilocybin in man. *Pharmaceutica acta Helveticae*, 72(3), 175–184. [https://doi.org/10.1016/s0031-6865\(97\)00014-9](https://doi.org/10.1016/s0031-6865(97)00014-9)
- Heal, D. J., Henningfield, J., Freguelli, B. G., Nutt, D. J., & Smith, S. L. (2018). Psychedelics—Re-opening the doors of perception [Editorial]. *Neuropharmacology*, 142, 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.08.024>
- Hendricks, P. S., Thorne, C. B., Clark, C. B., Coombs, D. W., & Johnson, M. W. (2015). Classic psychedelic use is associated with reduced psychological distress and suicidality in the United States adult population. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 29(3), 280–288. <https://doi.org/10.1177/0269881114565653>
- Hermle, L., Gouzoulis-Mayfrank, E., & Spitzer, M. (1998). Blood flow and cerebral laterality in the mescaline model of psychosis. *Pharmacopsychiatry*, 31 Suppl 2, 85–91. <https://doi.org/10.1055/s-2007-979352>
- Hoffmann, A. (1980) *My problem child*. Recuperado de <https://maps.org/images/pdf/books/lsdmyproblemchild.pdf>
- Holze, F., Becker, A. M., Kolaczynska, K. E., Duthaler, U., & Liechti, M. E. (2023). Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Oral Psilocybin Administration in Healthy Participants. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 113(4), 822–831. <https://doi.org/10.1002/cpt.2821>
- Hughes, M. E., & Garcia-Romeu, A. (2024). Ethnoracial inclusion in clinical trials of psychedelics: a systematic review. *EClinicalMedicine*, 74, 102711. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2024.102711>
- Johnson, M. W., Garcia-Romeu, A., & Griffiths, R. R. (2016). Long-term follow-up of psilocybin-facilitated smoking cessation. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 43(1), 55–60. <https://doi.org/10.3109/00952990.2016.1170135>
- Johnson, M. W., Griffiths, R. R., Hendricks, P. S., & Henningfield, J. E. (2018). The abuse potential of medical psilocybin according to the 8 factors of the controlled substances act. *Neuropharmacology*, 142, 143-166. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.05.012>
- Johnson, M., Richards, W., & Griffiths, R. (2008). Human hallucinogen research: guidelines for safety. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 22(6), 603–620. <https://doi.org/10.1177/0269881108093587>
- Johnson, M.W, Hendricks, P. S., Barrett, F. S. y Griffiths, R.R. (2019). Classic psychedelics: An integrative review of epidemiology, therapeutics, mystical experience, and brain network function. *Pharmacology & Therapeutics*, 197, 83–102
- Klüver, H. (1926). An experimental study of the eidetic type. *Genetic Psychology Monographs*, 1, 71–230.
- Knauer, A., Maloney, W. J. M. A. (1913). A preliminary note on the psychic action of mescaline, with special reference to the mechanism of visual hallucinations. *J Nerv Ment Dis*, 40:425–436.
- Krapp, F., & Huergo, D. (2023). ¡Viva la pepa! / El psicoanálisis argentino descubre el LSD. Emecé / Notanpuan.
- Krebs, T. S., & Johansen, P. Ø. (2012). Lysergic acid diethylamide (LSD) for alcoholism: meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 26(7), 994–1002. <https://doi.org/10.1177/0269881112439253>
- Krebs, T. S., & Johansen, P. Ø. (2013). Psychedelics and mental health: a population study. *PLoS one*, 8(8), e63972. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063972>
- Lamkin, M. (2022). Prescription Psychedelics: The Road from FDA Approval to Clinical Practice. *The American journal of medicine*, 135(1), 15–16. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2021.07.033>
- Lea, T., Amada, N., & Jungaberle, H. (2020). Psychedelic Microdosing: A Subreddit Analysis. *Journal of psychoactive drugs*, 52(2), 101–112. <https://doi.org/10.1080/02791072.2019.1683260>

- Lebedev, A. V., Lövdén, M., Rosenthal, G., Feilding, A., Nutt, D. J., & Carhart-Harris, R. L. (2015). Finding the self by losing the self: Neural correlates of ego-dissolution under psilocybin. *Human Brain Mapping, 36*(8), 3137–3153. <https://doi.org/10.1002/hbm.22833>
- Leonard, J. B., Anderson, B., & Klein-Schwartz, W. (2018). Does getting high hurt? Characterization of cases of LSD and psilocybin-containing mushroom exposures to national poison centers between 2000 and 2016. *Journal of Psychopharmacology, 32*(12), 1286–1294. <https://doi.org/10.1177/0269881118793086>
- Lieberman, J. A., & Shalev, D. (2016). Back to the future: Research renewed on the clinical utility of psychedelic drugs. *Journal of Psychopharmacology, 30*(12), 1198–1200.
- MacCallum, C. A., Lo, L. A., Pistawka, C. A., & Deol, J. K. (2022). Therapeutic use of psilocybin: Practical considerations for dosing and administration. *Frontiers in psychiatry, 13*, 1040217. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.1040217>
- Malcolm, B., & Thomas, K. (2021). Serotonin toxicity of serotonergic psychedelics. *Psychopharmacology, 238*(10), 2695–2705. <https://doi.org/10.1007/s00213-021-05876-x>
- MAPS (2012). When Bobby Kennedy Defended LSD. <https://maps.org/news/media/when-bobby-kennedy-defended-lsd/>
- Marrocu, A., Kettner, H., Weiss, B., Zeifman, R. J., Erritzoe, D., & Carhart-Harris, R. L. (2024). Psychiatric risks for worsened mental health after psychedelic use. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England), 38*(3), 225–235. <https://doi.org/10.1177/02698811241232548>
- Masters, R. E., & Houston, J. (1966). *The Varieties of Psychedelic Experience*.
- McKenna, D. J., Towers, G. H. N., & Abbot, F. (1984). Monoamine oxidase inhibitors in South American hallucinogenic plants: Tryptamine and  $\beta$ -carboline constituents of ayahuasca. *Journal of Ethnopharmacology, 10*(2), 195–223.
- McKenna, T. (1992). *El manjar de los dioses: La búsqueda del árbol mágico que reconcilia a la humanidad con la Tierra* (Food of the Gods). Editorial Arian.
- Merlis, S. (1957). The effects of mescaline sulfate in chronic schizophrenia. *The Journal of nervous and mental disease, 125*(3), 432–434. <https://doi.org/10.1097/00005053-195707000-00014>
- Mertz, E. (5 de Octubre de 2022). Alberta sets standards for psychedelic drug-assisted therapy. Global News. <https://globalnews.ca/news/9179633/alberta-standards-psychedelic-drug-assisted-therapy/amp/>
- Michaels, T. I., Purdon, J., Collins, A., & Williams, M. T. (2018). Inclusion of people of color in psychedelic-assisted psychotherapy: a review of the literature. *BMC psychiatry, 18*(1), 245. <https://doi.org/10.1186/s12888-018-1824-6>
- Millière R. (2017). Looking for the Self: Phenomenology, Neurophysiology and Philosophical Significance of Drug-induced Ego Dissolution. *Frontiers in human neuroscience, 11*, 245. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00245>
- Mitchell, J. M., Bogenschutz, M., Lilenstein, A., Harrison, C., Kleiman, S., Parker-Guilbert, K., Ot'alara G, M., Garas, W., Paleos, C., Gorman, I., Nicholas, C., Mithoefer, M., Carlin, S., Poulter, B., Mithoefer, A., Quevedo, S., Wells, G., Klaire, S. S., van der Kolk, B., Tzarfaty, K., Doblin, R. (2021). MDMA-assisted therapy for severe PTSD: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Nature medicine, 27*(6), 1025–1033. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01336-3>
- Mitchell, J. M., Ot'alara G, M., van der Kolk, B., Shannon, S., Bogenschutz, M., Gelfand, Y., Paleos, C., Nicholas, C. R., Quevedo, S., Balliett, B., Hamilton, S., Mithoefer, M., Kleiman, S., Parker-Guilbert, K., Tzarfaty, K., Harrison, C., de Boer, A., Doblin, R., Yazar-Klosinski, B., & MAPP2 Study Collaborator Group (2023). MDMA-assisted therapy for moderate to severe PTSD: a randomized, placebo-controlled phase 3 trial. *Nature medicine, 29*(10), 2473–2480. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02565-4>
- Mithoefer, M. C., et al. (2016). *MDMA-assisted psychotherapy for treatment of PTSD: study design and rationale*. European Neuropsychopharmacology.
- Moreno, F. A., Wiegand, C. B., Taitano, E. K., & Delgado, P. L. (2006). Safety, tolerability, and efficacy of psilocybin in 9 patients with obsessive-compulsive disorder. *The Journal of clinical psychiatry, 67*(11), 1735–1740. <https://doi.org/10.4088/jcp.v67n1110>

- Morton, E., Sakai, K., Ashtari, A., Pleet, M., Michalak, E. E., & Woolley, J. (2023). Risks and benefits of psilocybin use in people with bipolar disorder: An international web-based survey on experiences of 'magic mushroom' consumption. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 37(1), 49–60. <https://doi.org/10.1177/02698811221131997>
- Nayak, S. M., Gukasyan, N., Barrett, F. S., Erowid, E., Erowid, F., & Griffiths, R. R. (2021). Classic Psychedelic Coadministration with Lithium, but Not Lamotrigine, is Associated with Seizures: An Analysis of Online Psychedelic Experience Reports. *Pharmacopsychiatry*, 54(5), 240–245. <https://doi.org/10.1055/a-1524-2794>
- Nichols, D. E. (2016). Psychedelics. *Pharmacological Reviews*, 68(2), 264–355. <https://doi.org/10.1124/pr.115.011478>
- Nutt, D., Erritzoe, D., & Carhart-Harris, R. (2020). Psychedelic Psychiatry's Brave New World. *Cell*, 181(1), 24–28. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.03.020>
- Nuwer, R. (2024). *FDA advisors voted against MDMA therapy – researchers are still fighting for it*. BBC. Recuperado de: <https://www.bbc.com/future/article/20240620-fda-advisors-voted-against-mdma-therapy-researchers-are-still-fighting-for-it>
- Olson D. E. (2020). The Subjective Effects of Psychedelics May Not Be Necessary for Their Enduring Therapeutic Effects. *ACS pharmacology & translational science*, 4(2), 563–567. <https://doi.org/10.1021/acspsci.0c00192>
- Palhano-Fontes, F., Barreto, D., Onias, H., Andrade, K., Novaes, M., Pessoa, J., . . . Araújo, D. (2019). Rapid antidepressant effects of the psychedelic ayahuasca in treatment-resistant depression: A randomized placebo-controlled trial. *Psychological Medicine*, 49(4), 655–663. <https://doi.org/10.1017/S0033291718001356>
- Pennes, H. H. (1954). Clinical reactions of schizophrenics to sodium amytal, pervitin hydrochloride, mescaline sulfate, and d-lysergic acid diethylamide (LSD25). *The Journal of nervous and mental disease*, 119(2), 95–112. <https://doi.org/10.1097/00005053-195402000-00001>
- Perrone, M. (2024). *Wall Street is embracing the psychedelic industry—and it's causing a culture clash*, *Fast Company*. Recuperado de <https://www.fastcompany.com/91027449/wall-street-is-embracing-the-psychedelic-industry-and-its-causing-a-culture-clash>
- Petranker, R., Anderson, T., Fewster, E. C., Aberman, Y., Hazan, M., Gaffrey, M., & Seli, P. (2024). Keeping the promise: a critique of the current state of microdosing research. *Frontiers in psychiatry*, 15, 1217102. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2024.1217102>
- Pletscher, A., Shore, P. A., & Brodie, B. B. (1955). Serotonin release as a possible mechanism of reserpine action. *Science (New York, N.Y.)*, 122(3165), 374–375. <https://doi.org/10.1126/science.122.3165.374>
- Polito, V., & Liknaitzky, P. (2022). The emerging science of microdosing: A systematic review of research on low dose psychedelics (1955–2021) and recommendations for the field. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 139, 104706. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104706>
- Polito, V., & Liknaitzky, P. (2024). Is microdosing a placebo? A rapid review of low-dose LSD and psilocybin research. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 38(8), 701–711. <https://doi.org/10.1177/02698811241254831>
- Polito, V., & Stevenson, R. J. (2019). A systematic study of microdosing psychedelics. *PLOS ONE*, 14(2), e0211023.
- Pollan, M. (2018). *How to change your mind: The new science of psychedelics*. Penguin Press.
- Preller, K. H., & Vollenweider, F. X. (2018). Phenomenology, Structure, and Dynamic of Psychedelic States. *Current topics in behavioral neurosciences*, 36, 221–256. [https://doi.org/10.1007/7854\\_2016\\_459](https://doi.org/10.1007/7854_2016_459)
- Pullman, M. (2018). *El chamanismo siberiano. Antropología y Tradiciones Populares*. Imágenes de I. Naymushin.
- Raichle, M. E., MacLeod, A. M., Snyder, A. Z., Powers, W. J., Gusnard, D. A., & Shulman, G. L. (2001). A default mode of brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(2), 676–682. <https://doi.org/10.1073/pnas.98.2.676>
- Rapport, M. M., Green, A. A., & Page, I. H. (1948). Serum vasoconstrictor, serotonin; isolation and characterization. *The Journal of biological chemistry*, 176(3), 1243–1251.

Reiff, C. M., Richman, E. E., Nemeroff, C. B., Carpenter, L. L., Widge, A. S., Rodriguez, C. I., Kalin, N. H., McDonald, W. M., & the Work Group on Biomarkers and Novel Treatments, a Division of the American Psychiatric Association Council of Research (2020). Psychedelics and Psychedelic-Assisted Psychotherapy. *The American journal of psychiatry*, 177(5), 391–410. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19010035>

Richert, L., & Dyck, E. (2020). Psychedelic crossings: American mental health and LSD in the 1970s. *Medical humanities*, 46(3), 184–191. <https://doi.org/10.1136/medhum-2018-011593>

Romeo, B., Kervadec, E., Fauvel, B., Strika-Bruneau, L., Amirouche, A., Verroust, V., Piolino, P., & Benyamina, A. (2024). Safety and risk assessment of psychedelic psychotherapy: A meta-analysis and systematic review. *Psychiatry research*, 335, 115880. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2024.115880>

Roseman, L., Demetriou, L., Wall, M. B., Nutt, D. J., & Carhart-Harris, R. L. (2018). Increased amygdala responses to emotional faces after psilocybin for treatment-resistant depression. *Neuropharmacology*, 142, 263–269. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.12.041>

Rosenblat, J. D., Husain, M. I., Lee, Y., McIntyre, R. S., Mansur, R. B., Castle, D., Offman, H., Parikh, S. V., Frey, B. N., Schaffer, A., Greenway, K. T., Garel, N., Beaulieu, S., Kennedy, S. H., Lam, R. W., Milev, R., Ravindran, A. V., Tourjman, V., Ameringen, M. V., Yatham, L. N., ... Taylor, V. (2023). The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Task Force Report: Serotonergic Psychedelic Treatments for Major Depressive Disorder. *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie*, 68(1), 5–21. <https://doi.org/10.1177/07067437221111371>

Rosenblat, J. D., Meshkat, S., Doyle, Z., Kaczmarek, E., Brudner, R. M., Kratiuk, K., Mansur, R. B., Schulz-Quach, C., Sethi, R., Abate, A., Ali, S., Bawks, J., Blainey, M. G., Brietzke, E., Cronin, V., Danilewitz, J., Dhawan, S., Di Fonzo, A., Di Fonzo, M., Drzadzewski, P., ... McIntyre, R. S. (2024). Psilocybin-assisted psychotherapy for treatment resistant depression: A randomized clinical trial evaluating repeated doses of psilocybin. *Med (New York, N.Y.)*, 5(3), 190–200.e5. <https://doi.org/10.1016/j.medj.2024.01.005>

Ross, S., Bossis, A., Guss, J., Agin-Liebes, G., Malone, T., Cohen, B., ... & Schmidt, B. L. (2016). Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with life-threatening cancer: A randomized controlled trial. *Journal of Psychopharmacology*, 30(12), 1165–1180. <https://doi.org/10.1177/0269881116675512>

Rouaud, A., Calder, A. E., & Hasler, G. (2024). Microdosing psychedelics and the risk of cardiac fibrosis and valvulopathy: Comparison to known cardiotoxins. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 38(3), 217–224. <https://doi.org/10.1177/02698811231225609>

Rucker, J. J. H., Iliff, J., & Nutt, D. J. (2018). Psychiatry & the psychedelic drugs. Past, present & future. *Neuropharmacology*, 142, 200–218. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.12.040>

Samenow, D., Kung K., Ludwig R. (2023). *State psychedelic regulation: Oregon and Colorado taking the lead*. DLA PIPER. Recuperado de: <https://www.dlapiper.com/en/insights/publications/2023/01/state-psychedelic-regulation-oregon-and-colorado-taking-the-lead>

Savage, C., Hughes, M.A., Mogar, R., (1967). The effectiveness of psychedelic (LSD) therapy: a preliminary report. *Br. J. Soc. Psychol.* 2, 59e66.

Schilbach, L., Eickhoff, S. B., Rotarska-Jagiela, A., Fink, G. R., & Vogeley, K. (2008). Minds at rest? Social cognition as the default mode of cognizing and its putative relationship to the “default system” of the brain. *Consciousness and Cognition*, 17(2), 457–467. <https://doi.org/10.1016/j.concog.2008.03.013>

Schlag, A. K., Aday, J., Salam, I., Neill, J. C., & Nutt, D. J. (2022). Adverse effects of psychedelics: From anecdotes and misinformation to systematic science. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 36(3), 258–272. <https://doi.org/10.1177/02698811211069100>

Sessa, B., Higbed, L., & Nutt, D.J. (2019). A Review of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA)-Assisted Psychotherapy. *Frontiers in psychiatry*, 10, 138. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00138>

Sessa, B., Nutt D. J. (2015). Making a medicine out of MDMA. *Br J Psychiatry*, 206:4–6. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.114.152751>

Shepherd, T. (3 de febrero de 2023). *Australia to allow prescription of MDMA and psilocybin for treatment-resistant mental illnesses*. The Guardian. <https://www.theguardian.com/australia-news/2023/feb/03/australia-to-allow-prescription-of-mdma-and-psilocybin-for-treatment-resistant-mental-illnesses>

Siegel, J. S., Subramanian, S., Perry, D., Kay, B., Gordon, E., Laumann, T., Reneau, R., Gratton, C., Horan, C., Metcalf, N., Chacko, R., Schweiger, J., Wong, D., Bender, D., Padawer-Curry, J., Raison, C., Raichle, M., Lenze, E. J., Snyder, A. Z., Dosenbach, N. U. F., ... Nicol, G. (2023). Psilocybin desynchronizes brain networks. *medRxiv: the preprint server for health sciences*, 2023.08.22.23294131. <https://doi.org/10.1101/2023.08.22.23294131>

Spreng, R. N., & Grady, C. L. (2010). Patterns of brain activity supporting autobiographical memory, prospection, and theory of mind, and their relationship to the default mode network. *Journal of Cognitive Neuroscience*, 22(6), 1112-1123. <https://doi.org/10.1162/jocn.2009.21282>

Strassman, R. J., Qualls, C. R., Uhlenhuth, E. H., Kellner, R. (1994). Dose-response study of N,N-dimethyltryptamine in humans. II. Subjective effects and preliminary results of a new rating scale. *Arch Gen Psychiatry*, 51(2):98-108. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1994.03950020022002>

Szigeti, B., Kartner, L., Blemings, A., Rosas, F., Feilding, A., Nutt, D. J., Carhart-Harris, R. L., & Erritzoe, D. (2021). Self-blinding citizen science to explore psychedelic microdosing. *eLife*, 10, e62878. <https://doi.org/10.7554/eLife.62878>

Tagliazucchi, E., Carhart-Harris, R. L., Leech, R., Nutt, D., & Chialvo, D. R. (2016). Increased global functional connectivity correlates with LSD-induced ego dissolution. *Current Biology*, 26(8), 1043-1050. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2016.02.010>

Viol, A., Palhano-Fontes, F., Onias, H., De Araujo, D. B., & Viswanathan, G. M. (2017). Shannon entropy of brain functional complex networks under the influence of the psychedelic Ayahuasca. *Scientific reports*, 7(1), 7388

Vollenweider, F. X., & Smallridge, J. W. (2022). Classic Psychedelic Drugs: Update on Biological Mechanisms. *Pharmacopsychiatry*, 55(3), 121-138. <https://doi.org/10.1055/a-1721-2914>

Vollenweider, F. X., Leenders, K. L., Scharfetter, C., Maguire, P., Stadelmann, O., Angst, J. (1997). Positron emission tomography and fluorodeoxyglucose studies of metabolic hyperfrontality and psychopathology in the psilocybin model of psychosis. *Neuropsychopharmacology*, 16(5):357-72. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(96\)00246-1](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(96)00246-1)

Watts, R., Day, C., Krzanowski, J., Nutt, D., and Carhart-Harris, R. (2017) Patients' accounts of increased "connectedness" and "acceptance" after psilocybin for treatment-resistant depression. *J Humanist Psychol* 57:520-564.

Weiss, B., Roseman, L., Giribaldi, B. et al. (2024). Unique Psychological Mechanisms Underlying Psilocybin Therapy Versus Escitalopram Treatment in the Treatment of Major Depressive Disorder. *Int J Ment Health Addiction* 22, 806-841. <https://doi.org/10.1007/s11469-024-01253-9>

Whitaker, L. H. (1964). Lysergic Acid Diethylamide in Psychotherapy. I: Clinical Aspects. *The Medical journal of Australia*, 1, 5-8.

Winkelman, M. J. (2022). Amanita muscaria: Fly Agaric history, mythology and pharmacology. *Journal of Psychedelic Studies Journal of Psychedelic Studies*, 6(1):1-4. <https://doi.org/10.1556/2054.2022.00216>

Woolley, D. W., & Shaw, E. (1954). A Biochemical And Pharmacological Suggestion About Certain Mental Disorders. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 40(4), 228-231. <https://doi.org/10.1073/pnas.40.4.228>

Yaden, D. B., & Griffiths, R. R. (2020). The Subjective Effects of Psychedelics Are Necessary for Their Enduring Therapeutic Effects. *ACS pharmacology & translational science*, 4(2), 568-572. <https://doi.org/10.1021/acspsci.0c00194>

Yuille, A., & Kersten, D. (2006). Vision as Bayesian inference: Analysis by synthesis? *Trends in Cognitive Sciences*, 10(7), 301-308. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2006.05.002>

# Asertral

S E R T R A L I N A

- Nivel de evidencia A1 en pánico, fobia social y ansiedad generalizada.<sup>1</sup>
- El antidepresivo de 1.º elección en cardiología.<sup>2,3</sup>
- Indicado en el trastorno disfórico premenstrual.<sup>4</sup>

NUEVA PRESENTACIÓN



## PRESENTACIONES

**Asertral 50 mg:** comprimidos recubiertos por 30 y por 60.

**Asertral 100 mg:** comprimidos recubiertos por 30 y por 60.

**REFERENCIAS:** 1- Banelow B, Sher L, Bunevicius R, et al. Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders, obsessive-compulsive disorder and posttraumatic stress disorder in primary care. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2012; 16(2):77-84. 2- Alosaimi FD, Baker BD. Clinical review of treatment options for major depressive disorder in patients with coronary heart disease. *Saudi Med J* 2012;33:1159-68. 3- Block DR, Yonkers KA, and Carpenter LL. Sertraline. En: Schatzberg AF//Nemeroff CB edit. *Textbook of Psychopharmacology*. 4a Ed. Washington: The American Psychiatric Publishing, Inc; 2009; 307-20. 4- [https://www.roemmers.com.ar/sites/default/files/P\\_000001161904.pdf](https://www.roemmers.com.ar/sites/default/files/P_000001161904.pdf).

## DE ELECCIÓN EN PACIENTES CON COMORBILIDAD ANSIEDAD - DEPRESIÓN. <sup>1,2</sup>



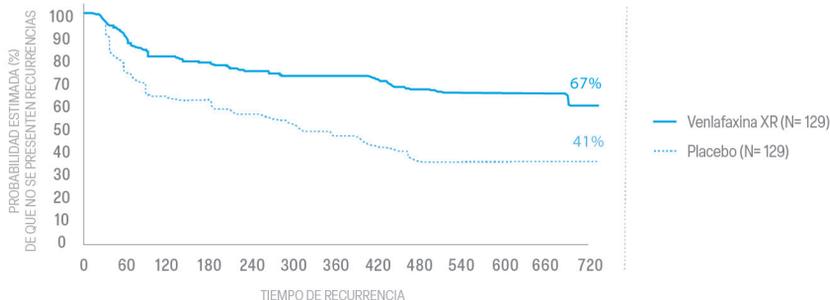
### MAYOR ESPECTRO DE INDICACIONES. <sup>2,3</sup>

- Trastorno depresivo mayor
- Trastorno de ansiedad generalizada
- Trastorno de ansiedad social
- Trastorno de pánico (con o sin agorafobia)

**DOSIS MÁS ALTA, MAYOR EFICACIA. <sup>4,5</sup>**

### DROGA CLAVE EN EL MANTENIMIENTO <sup>6</sup>

Venlafaxina XR mantiene la respuesta con dosis de 225 mg/día durante un máximo de 2,5 años en pacientes con trastorno depresivo mayor recurrente.



La probabilidad estimada de que no se presenten recurrencias a los 24 meses de tratamiento de mantenimiento fue del 67% para la venlafaxina XR y del 41% para el placebo (p=0,007).

### PRESENTACIONES

Sesarén 50 mg y 75 mg por 30 comprimidos | Sesarén XR 37,5 mg por 28 cápsulas | Sesarén XR 75 mg por 15 y 30 cápsulas.  
Sesarén XR 150 mg por 30 cápsulas | Sesarén XR 225 mg por 30 cápsulas.

**REFERENCIAS:** 1- Bauer M, Severus E, Moller HJ, et al. Pharmacological treatment of unipolar depressive disorders: summary of WFSBP guidelines. Int J Psychiatry Clin Pract. 2017; 21 (3):166-176. 2- Alvano SA dir. y col. Trastornos del estado de ánimo, de Ansiedad, de estrés Postraumático y Obsesivo Compulsivo, Aspectos neurobiológicos, clínicos, y terapéuticos. 2ª edición. Olivos: Marketing & Research, 2020, pp. 537-579. 3- Katzman MA, Bleau P, Blier P, et al; Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders. BMC Psychiatry. 2014;14 Suppl 1:S1. 4- Kelsey JE. Dose-response relationship with venlafaxine. J Clin Psychopharmacol. 1996; 16(3 Suppl 2):21S-28S. Review. 5- Preskorn SH. The Rational Basis for the Development and Use of Newer Antidepressants. En: Preskorn SH. Outpatient Management of Depression. 3 ed. USA: Professional Communications, Inc; 2009:77-121. 6- SG Kornstein, et al. Assessing the efficacy of 2 years of maintenance treatment with venlafaxine extended release 75-225 mg/day in patients with recurrent major depression: a secondary analysis of data from the PREVENT study. Int Clin Psychopharmacol. 2008;23(6):357-63.