



UNIVERSIDAD ABIERTA INTERAMERICANA

Facultad de Psicología y Relaciones Humanas

**Terapia asistida con psilocibina en adultos con trastorno depresivo mayor,
incluidos casos de depresión resistente al tratamiento: revisión sistemática
de la evidencia clínica**

Alumno: Juan Francisco Gioveni

Título a obtener: Licenciatura en Psicología

Tutor: Edward Valera, PhD

Agosto 2026

Índice

Resumen	2
Introducción	4
1. Depresión y necesidad terapéutica	4
2. Terapia asistida con psilocibina: una línea emergente	7
3. Evidencia actual y complejidad del campo	9
4. Justificación del estudio	12
Metodología	14
1. Diseño y pregunta de investigación	14
2. Criterios de elegibilidad y búsqueda	15
3. Selección y extracción de datos	18
4. Evaluación metodológica y síntesis	21
Resultados	24
1. Estudios incluidos y caracterización del corpus	24
2. Implementación y evaluación de la intervención	26
3. Resultados clínicos antidepresivos	30
4. Seguridad, tolerabilidad y condiciones de aplicación clínica	36
5. Dimensiones subjetivas, funcionales y clínicas complementarias	40
6. Variables asociadas al cambio clínico	44
Discusión	46
1. Consistencia y alcance de la evidencia clínica	46
2. Beneficio, seguridad y aplicabilidad clínica	48
3. Amplitud del cambio clínico	49
4. Condiciones de preparación y acompañamiento	51
5. Variables asociadas al cambio clínico	52
6. Síntesis final, limitaciones y proyecciones	53
Conclusiones	55
Financiamiento	57
Conflicto de interés	57
Disponibilidad de datos y materiales	57
Referencias	58
Anexos	66

Resumen

El presente Trabajo de Investigación Final tuvo como objetivo analizar la evidencia clínica contemporánea sobre terapia asistida con psilocibina en adultos con trastorno depresivo mayor, incluidos casos de depresión resistente al tratamiento. Se realizó una revisión sistemática según los lineamientos de reporte PRISMA 2020 y criterios PICOS, con síntesis cualitativa narrativa debido a la heterogeneidad metodológica del corpus. Se incluyeron seis informes correspondientes a cinco estudios clínicos. La evidencia mostró reducciones de la severidad depresiva, con resultados más consistentes durante las primeras semanas posteriores a la intervención que en el seguimiento prolongado. También se informaron tasas de respuesta y remisión, junto con cambios preliminares en dimensiones funcionales, subjetivas y de bienestar. Los eventos adversos fueron predominantemente agudos y transitorios, aunque se registraron eventos graves durante el seguimiento, lo que sostiene la necesidad de selección clínica, monitoreo y evaluación continua del riesgo. Las condiciones de preparación, acompañamiento y seguimiento variaron entre los estudios y fueron descritas con distinto nivel de detalle. En conjunto, la terapia asistida con psilocibina constituye una intervención clínica emergente con una señal antidepresiva temprana favorable, aunque la evidencia disponible todavía resulta insuficiente para respaldar una implementación generalizada. Se requieren estudios con muestras más amplias y diversas, seguimientos prolongados, comparadores clínicamente robustos y una descripción más precisa de las condiciones de administración.

Palabras clave: terapia asistida con psilocibina, psilocibina, trastorno depresivo mayor, depresión resistente al tratamiento, revisión sistemática

Keywords: psilocybin-assisted therapy, psilocybin, major depressive disorder, treatment-resistant depression, systematic review

Introducción

1. Depresión y necesidad terapéutica

El trastorno depresivo mayor (TDM) constituye uno de los problemas más relevantes en salud mental por su frecuencia, su impacto funcional y la posibilidad de persistencia del cuadro. En términos diagnósticos, se caracteriza por ánimo deprimido y/o pérdida marcada de interés o placer, junto con alteraciones cognitivas, somáticas y conductuales que interfieren de manera significativa en el funcionamiento (American Psychiatric Association [APA], 2013). La Organización Mundial de la Salud (OMS, 2025) estimó que unas 332 millones de personas en el mundo viven con depresión, lo que la ubica como un problema sanitario de alcance global.

Sus implicancias alcanzan la vida cotidiana, el funcionamiento interpersonal y el desempeño laboral. También se asocia con sesgos cognitivos negativos, rumiación persistente y dificultades en la regulación emocional, procesos que contribuyen al mantenimiento del cuadro y afectan tanto la experiencia subjetiva como la relacional (APA, 2013; Disner et al., 2011; Koster et al., 2011). En cuadros de mayor gravedad, puede incluir pensamientos de muerte e ideación suicida, lo que incrementa su severidad y su capacidad de desorganizar la vida psíquica y social del paciente (APA, 2013). Según la OMS (2024), la depresión y la ansiedad generan en conjunto pérdidas de productividad estimadas en un millón de millones de dólares estadounidenses por año.

La depresión resistente al tratamiento (DRT; treatment-resistant depression [TRD]) añade una dimensión específica a este problema. McIntyre et al. (2023) señalan que existe amplio consenso en definirla como la falta de respuesta adecuada luego de al menos dos

ensayos antidepresivos administrados con dosis, duración y adherencia suficientes, y estiman que al menos el 30% de las personas con depresión cumple esta definición. Oliveira-Maia et al. (2024) describen, además, que en estudios de práctica clínica real sobre DRT, los pacientes presentaron cuadros depresivos de larga duración, con rangos entre 1,4 y 16,5 años, junto con una incorporación escasa de la calidad de vida como dimensión de evaluación. Estos datos sitúan a la DRT como una condición persistente y asociada con una carga terapéutica sostenida.

Si bien existen tratamientos efectivos para la depresión, la OMS (2025) advierte que persisten brechas importantes en el acceso a la atención. Incluso en países de ingresos altos, solo alrededor de un tercio de las personas con depresión recibe tratamiento en salud mental. Esta brecha se vincula con la falta de inversión, la escasez de profesionales capacitados y el estigma social asociado a los trastornos mentales.

En el plano farmacológico, el estudio STAR*D (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression) mostró que las tasas de remisión disminuyeron a medida que se acumulaban los intentos terapéuticos. Rush et al. (2006) informaron remisión, medida con QIDS-SR16, en el 36,8% de los pacientes durante la primera etapa de tratamiento, el 30,6% en la segunda, el 13,7% en la tercera y el 13,0% en la cuarta. Además, quienes necesitaron más etapas de tratamiento presentaron mayores tasas de recaída durante el seguimiento.

Esta dificultad no se limita a la caída de la remisión tras varios intentos terapéuticos; también se observa en la magnitud del beneficio farmacológico frente al placebo. Kirsch et al. (2008) analizaron 35 ensayos clínicos registrados ante la Food and Drug Administration (FDA), con 5.133 participantes, y encontraron una mejoría media de 9,60 puntos con antidepresivos frente a 7,80 con placebo en la Hamilton Rating Scale for Depression. La

diferencia promedio fue de 1,80 puntos. Los autores señalaron que el National Institute for Health and Care Excellence (NICE) utiliza como criterio de relevancia clínica una diferencia de al menos 3 puntos en esa escala, umbral que no se alcanzó en los cuadros de menor severidad basal y que apareció principalmente en pacientes con depresión basal muy severa. Este dato no indica ausencia de mejoría en cuadros leves o moderados, sino una ventaja farmacológica promedio más limitada frente al placebo en esos niveles de severidad.

La comprensión de la depresión también se amplió históricamente. La noción de melancolía constituyó un antecedente del concepto moderno de depresión (Kendler, 2020). Más tarde, en *Duelo y melancolía*, Freud incorporó una lectura centrada en la pérdida, la identificación y la desvalorización del yo, que no reducía el sufrimiento depresivo a la descripción sintomática (Freud, 1917/1957). En desarrollos posteriores, las terapias basadas en evidencia abordaron la depresión como un problema multidimensional, atendiendo no sólo los síntomas y la duración del cuadro, sino también el funcionamiento personal, social y ocupacional, la calidad de vida, el sueño, el empleo y los problemas interpersonales (Cuijpers et al., 2021; NICE, 2022).

A la vez, el tratamiento farmacológico evolucionó desde la introducción de los inhibidores de la monoaminoxidasa y los antidepresivos tricíclicos hasta nuevas generaciones de fármacos monoaminérgicos, entre ellos los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) (Anderson, 2000; Hillhouse & Porter, 2015). Esta evolución respondió, en parte, a la necesidad de mejorar la seguridad y la tolerabilidad, así como de favorecer la continuidad del tratamiento. En esa línea, Anderson (2000) observó que los ISRS fueron mejor tolerados que los tricíclicos, con menores discontinuaciones generales y por efectos adversos.

Sin embargo, la mejora en tolerabilidad no resolvió por completo los problemas de respuesta insuficiente, remisión parcial y recaída. Cipriani et al. (2018), en un metaanálisis en red de 522 ensayos clínicos y 116.477 participantes, observaron que los antidepresivos fueron más eficaces que el placebo en el tratamiento agudo del TDM, aunque con variabilidad entre fármacos. Esta variabilidad indica que la utilidad clínica también depende de la aceptabilidad y la tolerabilidad del tratamiento. A su vez, Geddes et al. (2003) mostraron que la continuidad del tratamiento antidepresivo redujo el riesgo de recaída, aunque esta persiste en el 18% de los pacientes con tratamiento activo frente al 41% con placebo o discontinuación. En conjunto, estos datos fundamentan la búsqueda de nuevas estrategias para los pacientes que no alcanzan una mejoría suficiente o sostenida.

2. Terapia asistida con psilocibina: una línea emergente

Los psicodélicos clásicos son sustancias psicoactivas capaces de producir modificaciones agudas en la percepción, el afecto, la cognición, la experiencia del yo y el estado de conciencia. Dentro de este grupo, la psilocibina es un compuesto presente en hongos del género *Psilocybe*. En el plano científico moderno, fue aislada e identificada por Albert Hofmann y su equipo a partir de *Psilocybe mexicana*, y posteriormente sintetizada para investigación experimental. Una vez ingerida, la psilocibina se transforma en psilocina, su metabolito activo. A nivel farmacológico, la psilocina actúa como agonista serotoninérgico, con especial afinidad por los receptores 5-HT_{2A}, lo que la diferencia de los ISRS, cuyo mecanismo principal consiste en bloquear la recaptación de serotonina y aumentar su disponibilidad sináptica de manera sostenida (Nichols, 2016). La investigación clínica ha examinado tanto la acción farmacológica como los efectos subjetivos agudos producidos durante la administración (Borissova & Rucker, 2024; Guss et al., 2020).

El uso de hongos con psilocibina antecede a la investigación clínica contemporánea. Su empleo fue documentado en prácticas rituales indígenas, especialmente en comunidades mazatecas de México, dentro de marcos culturales, espirituales y comunitarios específicos (Spiers et al., 2024). Esta dimensión histórica debe diferenciarse tanto del uso recreativo como del uso investigado actualmente. En este último caso, la administración se realiza bajo condiciones clínicas protocolizadas, con selección de participantes, supervisión profesional y monitoreo de seguridad (Borissova & Rucker, 2024; Guss et al., 2020).

La investigación clínica con psilocibina tuvo antecedentes durante el siglo XX, pero su desarrollo quedó fuertemente restringido por cambios legales, regulatorios y políticos asociados a su clasificación como sustancia controlada. El resurgimiento contemporáneo de esta línea implicó retomar su evaluación con aprobación ética, dosificación estandarizada e instrumentos de medición sistemáticos. En ese marco, los estudios iniciales permitieron avanzar desde condiciones experimentales hacia poblaciones clínicas específicas (Griffiths et al., 2006; Borissova & Rucker, 2024).

Una de las primeras áreas clínicas en las que la psilocibina adquirió relevancia fue el malestar depresivo y ansioso asociado a cáncer potencialmente mortal (Griffiths et al., 2016; Ross et al., 2016). Este contexto resultó especialmente pertinente porque el sufrimiento clínico no se limita a síntomas depresivos o ansiosos, sino que puede incluir angustia existencial, miedo a la muerte, pérdida de sentido, desmoralización y deterioro de la calidad de vida. En ese escenario, la psilocibina despertó interés por la posibilidad de producir experiencias subjetivas intensas, personalmente significativas, introspectivas o de tipo místico, potencialmente relacionadas con la elaboración del sufrimiento existencial (Griffiths et al., 2006, 2016; Ross et al., 2016). Los estudios de Griffiths et al. (2016) y Ross et al.

(2016) informaron reducciones de los síntomas de ansiedad y depresión, junto con cambios favorables en dimensiones existenciales y de calidad de vida. Estos resultados fortalecieron el interés por estudiar la posible relación entre la experiencia subjetiva aguda y la evolución clínica posterior.

A partir de estos antecedentes, la psilocibina fue consolidando una línea de investigación clínica en depresión. Carhart-Harris et al. (2016) evaluaron su administración en adultos con DRT y reportaron señales clínicas iniciales en un estudio abierto. Posteriormente, la investigación avanzó hacia estudios orientados específicamente al TDM y la DRT, con distintos esquemas de administración, comparadores y estrategias de evaluación clínica (Borissova & Rucker, 2024).

La expresión terapia asistida con psilocibina se utiliza para describir intervenciones clínicas en las que la administración de la sustancia se acompaña, con distintas modalidades, de preparación, supervisión profesional y seguimiento posterior (Borissova & Rucker, 2024; Guss et al., 2020). Estos componentes varían entre protocolos y no conforman necesariamente un modelo terapéutico único. En este trabajo, el término se utiliza de manera operativa, sin asumir una estructura común ni una contribución específica de cada componente.

3. Evidencia actual y complejidad del campo

La evidencia clínica contemporánea sobre terapia asistida con psilocibina en depresión se apoya en un corpus acotado, pero metodológicamente diverso. Los primeros estudios en DRT se desarrollaron mediante diseños abiertos y muestras reducidas.

Carhart-Harris *et al.* (2016) evaluaron la administración de psilocibina con apoyo psicológico

en adultos con DRT, mientras que Carhart-Harris *et al.* (2018) extendieron esa misma línea con seguimiento longitudinal. Estos trabajos aportaron señales clínicas iniciales, aunque dentro de diseños sin grupo comparador y con limitaciones propias de su carácter exploratorio.

La investigación posterior incorporó diseños con mayor control metodológico y condiciones clínicas más específicas. Davis *et al.* (2021) evaluaron psilocibina en adultos con TDM mediante un ensayo aleatorizado con condición de tratamiento demorado/lista de espera. Carhart-Harris *et al.* (2021) incorporaron una comparación activa frente a escitalopram. Goodwin *et al.* (2022) desarrollaron una comparación entre dosis de 25 mg, 10 mg y 1 mg en un ensayo multicéntrico, aleatorizado y doble ciego en adultos con DRT. Goodwin *et al.* (2023), por su parte, exploraron la administración de psilocibina en participantes que mantenían tratamiento estable con ISRS. Esta progresión muestra una diversificación metodológica del campo, desde estudios abiertos iniciales hacia ensayos con distintos comparadores, dosis y condiciones de administración.

Las síntesis recientes describen una señal clínica favorable, aunque inserta en una evidencia heterogénea. Haikazian *et al.* (2023), en una revisión sistemática y metaanálisis, informaron reducciones significativas de la severidad depresiva y mayores probabilidades de respuesta y remisión a favor de la psilocibina. Sin embargo, esa revisión, junto con las de Borissova y Rucker (2024) y Li *et al.* (2024), también señala diferencias relevantes entre estudios en diseño, población clínica, dosis, comparadores, medidas de resultado y tiempos de seguimiento. Esta heterogeneidad exige interpretar los hallazgos según las condiciones metodológicas concretas en que fueron producidos, sin tratarlos como una evidencia uniforme.

La complejidad del campo también alcanza la seguridad y la selección de participantes. Kaminski y Reinert (2024) y Olivier y Olivier (2024) describen, en términos generales, un perfil de tolerabilidad aceptable en contextos clínicos controlados, con eventos adversos frecuentes pero habitualmente transitorios, como cefalea, náusea, ansiedad, confusión transitoria y elevaciones temporales de la presión arterial o la frecuencia cardíaca. Esta lectura debe considerar que los ensayos se realizaron en poblaciones cuidadosamente seleccionadas. Las guías de seguridad para investigación clínica con psicodélicos recomiendan excluir antecedentes personales o familiares de trastornos psicóticos como medida de reducción de riesgos, criterio que también aparece en ensayos contemporáneos con psilocibina en depresión (Johnson *et al.*, 2008; Carhart-Harris *et al.*, 2021).

Además, la interpretación de los resultados queda condicionada por características propias de la intervención. Muthukumaraswamy *et al.* (2025) subrayan la necesidad de atender al diseño de las intervenciones y a las condiciones de administración empleadas en los ensayos, mientras que Marinis *et al.* (2025) advierten sobre la heterogeneidad y las limitaciones en el reporte de efectos adversos. A esto se suma que los efectos subjetivos marcados de la psilocibina dificultan el cegamiento adecuado y vuelven más complejo distinguir el efecto farmacológico de las expectativas y de otras condiciones presentes en los ensayos (Muthukumaraswamy *et al.*, 2025; Olivier & Olivier, 2024). En conjunto, el campo cuenta con señales clínicas relevantes y una literatura en expansión, aunque su grado de consolidación empírica sigue siendo limitado.

4. Justificación del estudio

Este trabajo se justifica, en primer lugar, por razones clínicas. El TDM y, especialmente, la DRT constituyen cuadros de alta carga sintomática, compromiso funcional

y necesidad persistente de nuevas alternativas terapéuticas (OMS, 2025; McIntyre *et al.*, 2023; Oliveira-Maia *et al.*, 2024). En ese escenario, la terapia asistida con psilocibina ha despertado interés porque la evidencia contemporánea informa reducciones de la severidad depresiva, evaluadas mediante instrumentos estandarizados, tras una o pocas administraciones en contextos clínicos supervisados, incluso en pacientes con respuesta insuficiente a tratamientos previos (Haikazian *et al.*, 2023; Borissova & Rucker, 2024). Esta convergencia entre carga clínica persistente y señal terapéutica emergente vuelve pertinente una revisión sistemática de esta línea de investigación.

La justificación también es metodológica. Las diferencias entre los estudios en diseño, comparadores, evaluación y condiciones de administración requieren una síntesis que ordene los hallazgos según el contexto clínico y metodológico en que fueron producidos. Por ello, resulta necesario precisar qué se estudió en cada ensayo, cómo se evaluaron los resultados y qué límites condicionan la interpretación de su alcance clínico.

El presente TIF aporta una síntesis sistemática y focalizada sobre terapia asistida con psilocibina en adultos con TDM, incluidos casos de DRT, un ámbito clínico que concentra una parte importante del desarrollo empírico dentro de este campo (Borissova & Rucker, 2024). El proceso de identificación, selección, elegibilidad e inclusión de estudios se reportó según los lineamientos PRISMA 2020 (Page *et al.*, 2021). La evidencia clínica disponible se examinó mediante una síntesis cualitativa integrada.

La síntesis se organiza en torno a dimensiones relevantes para valorar la intervención: reducción de la severidad depresiva, respuesta y remisión, seguridad, duración del efecto, aplicabilidad clínica, variables funcionales y subjetivas, variables asociadas al cambio y condiciones de preparación, acompañamiento y seguimiento.

Metodología

1. Diseño y pregunta de investigación

La presente investigación consistió en una revisión sistemática de la evidencia clínica contemporánea sobre terapia asistida con psilocibina en adultos con trastorno depresivo mayor, incluidos casos de depresión resistente al tratamiento. Debido a la heterogeneidad metodológica de los estudios, los hallazgos se integraron mediante una síntesis cualitativa narrativa. Su propósito fue identificar, seleccionar y sistematizar los estudios clínicos publicados sobre esta intervención para precisar sus principales resultados y el alcance de la evidencia disponible.

El trabajo se reportó según los lineamientos PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses; Page et al., 2021), una guía destinada a transparentar el proceso de identificación, cribado, elegibilidad e inclusión de estudios en revisiones sistemáticas. Su aplicación permitió estructurar el reporte de la búsqueda, la selección y la inclusión de los estudios. La revisión no fue registrada previamente en plataformas específicas ni contó con un protocolo publicado; por ello, los procedimientos de elegibilidad, búsqueda, selección, extracción y síntesis se detallan en los apartados metodológicos correspondientes.

La pregunta de investigación fue: ¿Cuál es el alcance de la evidencia clínica contemporánea sobre la terapia asistida con psilocibina en adultos con trastorno depresivo mayor, incluidos los casos de depresión resistente al tratamiento, en relación con los resultados antidepresivos, la seguridad, la duración de los efectos, la aplicabilidad clínica, las

condiciones de preparación, acompañamiento y seguimiento, y las variables asociadas al cambio clínico?

A partir del esquema PICOS (*Population, Intervention, Comparison, Outcomes, Study design*), se delimitaron sistemáticamente la población de interés, la intervención evaluada, los comparadores, los resultados clínicos y los diseños incluidos. La Tabla 1 presenta los criterios de elegibilidad utilizados para organizar la pregunta de investigación y la selección de los estudios.

Tabla 1
Criterios de elegibilidad según el modelo PICOS

Elemento	Descripción
P (Población)	Adultos ≥ 18 años con diagnóstico de trastorno depresivo mayor (TDM) establecido según criterios DSM-IV, DSM-5 o CIE-10, incluidos casos de depresión resistente al tratamiento (DRT) definidos de acuerdo con los criterios empleados por cada estudio.
I (Intervención)	Terapia asistida con psilocibina administrada en un contexto clínico supervisado, que incluyera al menos una administración de 10 mg de psilocibina o su equivalente ajustado por peso corporal.
C (Comparador)	Tratamiento antidepresivo estándar, principalmente ISRS; placebo o dosis inferiores utilizadas como comparadores; lista de espera o tratamiento demorado; tratamiento habitual (TAU); o ausencia de comparador en diseños pre-post.
O (Outcomes)	Resultados clínicos sobre severidad depresiva, respuesta y remisión, junto con seguridad y tolerabilidad. Como dimensiones complementarias, se relevaron la duración del efecto, la aplicabilidad clínica, el funcionamiento, la calidad de vida, la experiencia subjetiva, las variables asociadas al cambio clínico y las condiciones de preparación, acompañamiento y seguimiento.
S (Diseño)	Estudios clínicos empíricos en humanos que evaluaran terapia asistida con psilocibina en TDM o DRT y reportaran resultados clínicos estandarizados.

Nota. TDM = trastorno depresivo mayor; DRT = depresión resistente al tratamiento; ISRS = inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; TAU = tratamiento habitual.

2. Criterios de elegibilidad y búsqueda

La evidencia se delimitó mediante criterios explícitos de inclusión y exclusión. Se incluyeron estudios clínicos realizados en adultos de 18 años o más con diagnóstico de trastorno depresivo mayor establecido según DSM-IV, DSM-5 o CIE-10, incluidos casos de

depresión resistente al tratamiento según la definición empleada por cada estudio. Las intervenciones debían incluir psilocibina administrada en contextos clínicos supervisados y resultados evaluados mediante instrumentos estandarizados. Se admitieron comparadores activos, placebo o dosis inferiores, tratamiento demorado o lista de espera, tratamiento habitual y diseños pre-post sin grupo comparador. Además, los estudios debían estar publicados en inglés o español entre 2015 y marzo de 2025 y contar con texto completo disponible.

A los fines de esta revisión, se distinguió entre microdosis, dosis bajas y dosis psicodélicas activas. Como definición operativa establecida a partir de literatura experimental externa al corpus clínico incluido, se consideraron microdosis las administraciones de aproximadamente 1 a 2 mg de psilocibina, en consonancia con estudios específicos de microdosificación que emplearon dosis estimadas de 0,9 y 1,5 mg (Cavanna et al., 2022; Marschall et al., 2022). Estas administraciones se orientan a evitar una experiencia psicodélica aguda marcada, aunque no necesariamente todo efecto subjetivo.

Se consideraron dosis bajas las administraciones superiores al rango de microdosificación pero inferiores al umbral operativo de 10 mg. Estas dosis podían producir efectos subjetivos y no se asumieron como farmacológicamente inactivas.

Se consideraron dosis psicodélicas activas, a los fines de esta revisión, las administraciones de 10 mg o más de psilocibina, o su equivalente ajustado por peso corporal. Hasler et al. (2004) observaron una relación dosis-respuesta y clasificaron 45, 115, 215 y 315 $\mu\text{g/kg}$ como dosis muy baja, baja, media y alta, equivalentes aproximadamente a 3, 8, 15 y 22 mg para una persona de 70 kg. A partir de esta gradación y de estudios experimentales con dosis crecientes, se adoptó como criterio operativo de elegibilidad que la intervención

evaluada incluyera al menos una administración de 10 mg de psilocibina o su equivalente ajustado por peso corporal (Hasler et al., 2004; Griffiths et al., 2011). Las dosis inferiores podían utilizarse como comparadores, siempre que el estudio incluyera una administración de al menos 10 mg de psilocibina o su equivalente ajustado por peso corporal.

Se excluyeron los estudios cuya intervención principal estuviera basada en microdosis, así como aquellos centrados en otros psicodélicos o sustancias psicoactivas distintas de la psilocibina. También se excluyeron los trabajos sin resultados clínicos estandarizados o sin mediciones pre-post comparables, los estudios preclínicos, las investigaciones cualitativas sin medidas clínicas estandarizadas, las editoriales, las cartas, las opiniones de expertos, las revisiones narrativas, los resúmenes de congresos y las publicaciones sin texto completo disponible.

La búsqueda bibliográfica se realizó entre el 4 de febrero y el 11 de marzo de 2025 en PubMed, Cochrane Library, SciELO y Semantic Scholar; en MEDLINE, a través de Ovid; y mediante la plataforma EBSCOhost. La estrategia de búsqueda se organizó en torno a tres núcleos conceptuales: la intervención evaluada, la población o condición clínica de interés y el carácter clínico de los estudios. Sobre esa base, se construyeron ecuaciones adaptadas a la sintaxis de cada fuente, mediante palabras clave, operadores booleanos y filtros específicos. Cuando la fuente lo permitió, se aplicaron filtros por período de publicación, población adulta, idioma y disponibilidad de texto completo.

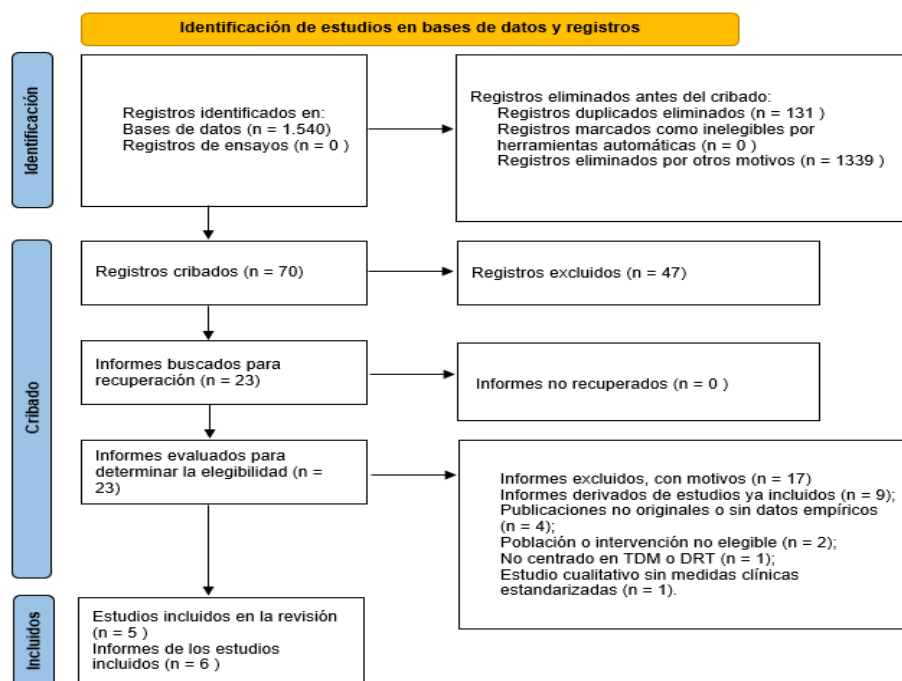
Las ecuaciones de búsqueda utilizadas, las fechas de consulta y los filtros aplicados en cada fuente se presentan en la Tabla A1 del Anexo A.

3. Selección y extracción de datos

La selección de los estudios se organizó en etapas de identificación, cribado, evaluación de la elegibilidad e inclusión, de acuerdo con el esquema de reporte PRISMA 2020. La búsqueda bibliográfica permitió identificar 1.540 registros en las fuentes consultadas. Luego de aplicar filtros sucesivos de pertinencia temática, población, contexto clínico supervisado, carácter empírico, deduplicación y revisión final de títulos y resúmenes, quedaron 23 informes para evaluación mediante criterios PICOS. El proceso de cribado se presenta de manera visual en la Figura 1, mientras que el detalle por etapas se consigna en la Tabla 2.

Figura 1

Diagrama PRISMA 2020 del proceso de selección de estudios incluidos en la revisión



Nota. El diagrama presenta el flujo general de identificación, cribado e inclusión de acuerdo con PRISMA 2020. Los registros eliminados por otros motivos corresponden a los filtros sucesivos aplicados antes del cribado formal por título y resumen; su detalle se presenta en la Tabla 2. La deduplicación se realizó después de estos filtros y antes del cribado formal. La búsqueda se efectuó exclusivamente en fuentes bibliográficas electrónicas; no se utilizaron registros de ensayos clínicos como fuente independiente.

Tabla 2
Resumen del proceso de selección de estudios por etapas

Etapas del proceso de selección	Criterio aplicado	Registros/informes restantes	Registros/informes excluidos
Registros identificados	Resultados recuperados en las fuentes bibliográficas consultadas.	1.540	—
Filtro inicial	Presencia de psilocibina en el título, período delimitado y tipo de publicación pertinente.	478	1.062
Estudios en humanos	Población humana o investigación clínica; exclusión de estudios preclínicos y no humanos.	436	42
Depresión	Vinculación con síntomas depresivos, TDM o DRT.	335	101
Contexto clínico supervisado	Psilocibina evaluada como intervención clínica bajo supervisión profesional	321	14
Carácter empírico	Datos clínicos originales; exclusión de revisiones, protocolos y publicaciones sin resultados empíricos.	201	120
Deduplicación	Eliminación de registros duplicados entre las fuentes consultadas.	70	131
Selección por título y resumen	Correspondencia preliminar con el objetivo y los criterios de inclusión.	23	47
Evaluación de texto completo mediante PICOS	Evaluación de población, intervención, comparador, resultados y diseño; exclusión de publicaciones secundarias redundantes.	6	17
Inclusión en la síntesis cualitativa	Seis informes correspondientes a cinco estudios clínicos.	6	—

Nota. Cada etapa se aplicó sobre los registros restantes de la etapa anterior. Los conteos corresponden a filtros sucesivos, deduplicación, revisión de títulos y resúmenes y evaluación final mediante criterios PICOS.

Una vez seleccionados los informes incluidos, la extracción de datos se realizó mediante una matriz estructurada elaborada para esta revisión. La matriz permitió organizar de manera sistemática las características metodológicas y clínicas de los estudios, las

condiciones de intervención y sus principales resultados y limitaciones. Las dimensiones y variables relevadas se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3

Dimensiones y variables de la matriz de extracción de datos

Dimensión	Variables relevadas
Identificación del estudio	Autor, año, país, publicación
Diseño metodológico	Tipo de estudio, fase, grupo control, aleatorización, cegamiento
Muestra	Tamaño muestral, diagnóstico, criterios principales de inclusión/exclusión
Intervención	Dosis, número de sesiones, intervalo, preparación, acompañamiento, seguimiento posterior e integración
Comparador	Placebo, dosis baja, escitalopram, tratamiento demorado/lista de espera, tratamiento habitual o ausencia de comparador
Desenlace principal	Escala principal, punto de evaluación, cambio reportado
Resultados complementarios	Respuesta, remisión, ansiedad, anhedonia, ideación y conducta suicida, funcionamiento, bienestar, calidad de vida, afecto, cambio clínico global, experiencia subjetiva y variables asociadas al cambio clínico
Seguridad	Eventos adversos, eventos graves, discontinuaciones
Seguimiento de resultados	Duración, puntos de medición
Observaciones metodológicas	Limitaciones, particularidades del estudio

La información relevada se utilizó como base para la comparación entre estudios y para la construcción de la síntesis cualitativa narrativa.

4. Evaluación metodológica y síntesis

Las características metodológicas de los informes incluidos se examinaron de manera descriptiva. No se aplicó una herramienta estandarizada de evaluación del riesgo de sesgo, decisión que se reconoce como una limitación metodológica de la revisión.

La valoración consideró el diseño, la presencia y el tipo de comparador, el tamaño muestral, la aleatorización, el cegamiento, los instrumentos de medición y la duración del seguimiento. La selección de los informes, la extracción de los datos y la valoración metodológica fueron realizadas por un único revisor, sin verificación independiente.

Para ponderar el alcance interpretativo de los resultados, se distinguió entre estudios con y sin grupo comparador, diseños aleatorizados y no aleatorizados, distintos tipos de control y diferentes períodos de seguimiento. Esta estrategia permitió interpretar los hallazgos según el grado de control metodológico de cada estudio, sin equiparar la fuerza de la evidencia aportada por diseños abiertos, ensayos con comparador activo, estudios con tratamiento demorado o lista de espera y comparaciones entre dosis.

Debido a la heterogeneidad de los diseños, las poblaciones, las dosis, los comparadores, los instrumentos y los momentos de evaluación, no se realizó un metaanálisis ni se calcularon estimaciones combinadas del efecto. La síntesis cualitativa narrativa se construyó exclusivamente con la información publicada en los informes incluidos, sin imputar datos faltantes ni transformar escalas.

Para las Figuras 2 y 3, se calcularon intervalos de confianza del 95% para las proporciones de respuesta y remisión mediante el método de Wilson, a partir de los valores n/N informados en los estudios. Estos intervalos se utilizaron con fines descriptivos y no para realizar comparaciones estadísticas entre informes.

Dado que los estudios utilizaron instrumentos principales diferentes, entre ellos QIDS-SR16, GRID-HAMD y MADRS, los resultados se analizaron primero dentro de cada estudio y luego de manera comparativa, considerando los cambios reportados, las tasas de

respuesta y remisión, los eventos adversos, la duración de las evaluaciones y las condiciones de preparación, acompañamiento y seguimiento. Este procedimiento evitó asumir equivalencias entre escalas distintas y permitió contextualizar los resultados clínica y metodológicamente.

No se realizó una evaluación formal del sesgo de publicación. Su posible presencia no puede descartarse debido al número reducido de estudios disponibles y a que la búsqueda se restringió a fuentes bibliográficas electrónicas, sin consultar registros de ensayos clínicos como fuente independiente. También se consideraron como limitaciones transversales las muestras reducidas, la presencia de diseños abiertos, la diversidad de comparadores, la dificultad de sostener el cegamiento y la variabilidad y descripción desigual de las condiciones de administración, preparación, acompañamiento y seguimiento.

Resultados

1. Estudios incluidos y caracterización del corpus

El corpus reunió seis informes correspondientes a cinco estudios clínicos con diseños metodológicamente distintos:

- Carhart-Harris et al. (2016) [CH2016] inauguró esta línea de evidencia. Fue un estudio abierto, de factibilidad clínica y sin grupo comparador, que incluyó 12 adultos con depresión resistente al tratamiento. La intervención consistió en dos administraciones orales de psilocibina, primero 10 mg y luego 25 mg, separadas por siete días, dentro de un contexto de apoyo psicológico antes, durante y después de las sesiones.
- Carhart-Harris *et al.* (2018) [CH2018] amplió la muestra a 20 participantes con depresión resistente al tratamiento y extendió el seguimiento hasta seis meses. Por eso se

considera una ampliación longitudinal del estudio inicial, y no una investigación completamente independiente de CH2016.

- Davis *et al.* (2021) [DA2021] incorporó un diseño aleatorizado con condición de tratamiento demorado en adultos con trastorno depresivo mayor. Se aleatorizaron 27 participantes y 24 completaron la intervención y las evaluaciones principales. La intervención comprendió dos administraciones de dosis ajustadas por peso corporal, de 20 mg/70 kg y 30 mg/70 kg, junto con aproximadamente 11 horas de psicoterapia de apoyo. El tratamiento demorado funcionó como comparador temporal, sin placebo activo ni comparador farmacológico.

- Carhart-Harris *et al.* (2021) [CH2021] realizó una comparación activa mediante un ensayo de fase 2, controlado, aleatorizado y doble ciego. Comparó dos administraciones de 25 mg de psilocibina más placebo oral diario con dos administraciones de 1 mg de psilocibina más escitalopram diario durante seis semanas.

- Goodwin *et al.* (2022) [GW2022] fue el informe con mayor tamaño muestral del corpus. Se trató de un ensayo de fase 2, aleatorizado, doble ciego y multicéntrico, con 233 participantes distribuidos entre tres grupos que recibieron una única administración de 25 mg, 10 mg o 1 mg de psilocibina.

- Goodwin *et al.* (2023) [GW2023] fue un estudio abierto de fase 2 y sin grupo comparador. Evaluó una única administración de 25 mg de psilocibina en participantes que mantuvieron su tratamiento estable con ISRS.

La Tabla 4 sintetiza las principales características metodológicas y clínicas de los informes incluidos, para facilitar su comparación dentro de la evidencia revisada.

Tabla 4

Caracterización comparativa de los informes incluidos

Informe	Diseño y fase	Muestra clínica	Comparador	Intervención	Aporte principal
CH2016	Abierto, exploratorio y de factibilidad	12 adultos con DRT	Sin grupo comparador	Dos sesiones: 10 mg y 25 mg, separadas por 7 días	Señal clínica inicial y factibilidad
CH2018	Abierto, seguimiento longitudinal	20 participantes tratados; 19 con medidas completas; DRT	Sin grupo comparador	Dos sesiones: 10 mg y 25 mg, separadas por 7 días	Ampliación de la muestra y seguimiento hasta seis meses.
DA2021	Aleatorizado, tratamiento demorado/lista a de espera	27 aleatorizados; 24 completaron intervención y evaluaciones principales; TDM	Tratamiento inmediato frente a tratamiento demorado/lista de espera	Dos sesiones ajustadas por peso: 20 mg/70 kg y 30 mg/70 kg, con psicoterapia de apoyo	Evidencia aleatorizada en TDM con comparador temporal
CH2021	Fase 2, controlado, aleatorizado, doble ciego	59 participantes con depresión mayor moderada a severa	25 mg de psilocibina + placebo oral diario frente a 1 mg de psilocibina + escitalopram diario	Dos sesiones separadas por 3 semanas, con tratamiento oral diario durante 6 semanas	Comparación activa con tratamiento antidepresivo estándar
GW2022	Fase 2, aleatorizado, doble ciego, multicéntrico	233 participantes con DRT	25 mg de psilocibina frente a 10 mg de psilocibina frente a 1 mg de psilocibina	Una única administración	Comparación entre dosis con mayor tamaño muestral
GW2023	Fase 2, exploratorio, abierto, de dosis fija	19 participantes con DRT y tratamiento estable con ISRS	Sin grupo comparador	Una única dosis de 25 mg de psilocibina sin suspender el tratamiento estable con ISRS	Exploración preliminar con mantenimiento de ISRS estable

Nota. DRT = depresión resistente al tratamiento; TDM = trastorno depresivo mayor; ISRS = inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

2. Implementación y evaluación de la intervención

Los informes utilizaron distintos esquemas de administración, instrumentos y tiempos de seguimiento.

El grado de detalle sobre las condiciones de preparación y acompañamiento fue desigual entre los informes. CH2016 y CH2018 informaron apoyo psicológico antes, durante

y después de las sesiones. DA2021 precisó una intervención con aproximadamente 11 horas de psicoterapia de apoyo, reuniones preparatorias, dos sesiones prolongadas de administración y encuentros posteriores. CH2021 asignó dos profesionales de salud mental a cada participante y vinculó su rol con la construcción de una alianza terapéutica antes, durante y después de las sesiones. GW2022 describió roles diferenciados, instancias de preparación e integración, entrenamiento específico del equipo acompañante y condiciones ambientales durante la administración. Por su parte, GW2023 informó tres sesiones preparatorias, apoyo durante la administración e integración posterior.

La evaluación clínica tuvo como eje la severidad depresiva, aunque los instrumentos principales variaron entre los informes. CH2016, CH2018 y CH2021 utilizaron QIDS-SR16, una escala breve de autorreporte que evalúa síntomas como ánimo deprimido, pérdida de interés, alteraciones del sueño, fatiga e ideación suicida. DA2021 empleó GRID-HAMD, una entrevista estructurada aplicada por evaluadores clínicos para valorar la severidad depresiva. GW2022 y GW2023 utilizaron MADRS, una escala heteroevaluada que considera dimensiones como tristeza, tensión interna, sueño, apetito, concentración, desgano, pesimismo e ideación suicida. En los tres instrumentos, los puntajes más altos indican mayor severidad.

También se incorporaron medidas complementarias de depresión, ansiedad, ideación y conducta suicida, anhedonia, funcionamiento, bienestar, calidad de vida, cambio clínico global, afecto, cambios percibidos y experiencia subjetiva aguda. Los instrumentos utilizados y sus nombres completos se presentan en el Anexo B, Tabla A2. La seguridad y la tolerabilidad se evaluaron mediante el registro de eventos adversos, eventos graves y discontinuaciones.

Los momentos de evaluación también variaron entre los informes. CH2016 realizó seguimientos hasta los tres meses y CH2018 los extendió hasta los seis meses. DA2021 evaluó los resultados en las semanas 1 y 4 posteriores a la segunda administración y los comparó con la condición de tratamiento demorado o lista de espera. CH2021 fijó su evaluación principal en la semana 6. GW2022 la ubicó en la semana 3 y extendió el seguimiento hasta la semana 12, mientras que GW2023 realizó su evaluación principal en la semana 3.

La Tabla 5 sintetiza las condiciones de implementación y evaluación de la intervención en los informes incluidos.

Tabla 5

Implementación y evaluación de la intervención en los informes incluidos

Informe	Condiciones de preparación y acompañamiento	Instrumento principal	Dimensiones e instrumentos complementarios	Evaluación y seguimiento
CH2016	Apoyo psicológico antes, durante y después de las sesiones, en un contexto clínico controlado.	QIDS-SR16	Depresión (HAM-D, MADRS y BDI); ansiedad (STAI-T); anhedonia (SHAPS); funcionamiento global (GAF); experiencia subjetiva aguda mediante valoración autorreportada de 0 a 1	Evaluaciones desde la semana 1 hasta los 3 meses.
CH2018	Preparación, apoyo durante la sesión e integración posterior, dentro de un entorno clínico controlado.	QIDS-SR16	Depresión (HAM-D y BDI); ansiedad (STAI-T); anhedonia (SHAPS); funcionamiento global (GAF); experiencia subjetiva aguda (11D-ASC).	Semana 5 como punto principal; seguimiento hasta los 6 meses.
DA2021	Psicoterapia de apoyo, preparación previa, dos facilitadores durante la sesión y encuentros posteriores.	GRID-HAMD	Depresión (QIDS-SR, BDI-II y PHQ-9); ansiedad (HAM-A y STAI); ideación y conducta suicida (C-SSRS); experiencia mística (MEQ30).	Semanas 1 y 4 posteriores a la segunda sesión.

Informe	Condiciones de preparación y acompañamiento	Instrumento principal	Dimensiones e instrumentos complementarios	Evaluación y seguimiento
CH2021	Sesión preparatoria, acompañamiento por dos profesionales e integración posterior.	QIDS-SR16	Depresión (HAM-D-17, MADRS y BDI-1A); ansiedad (STAI); ideación y conducta suicida (SIDAS); anhedonia (SHAPS); bienestar mental y florecimiento (WEMWBS y FS); impacto funcional (WSAS); cambios percibidos (PTCS); evitación experiencial (BEAQ).	Semana 6.
GW2022	Apoyo psicológico estructurado, terapeutas entrenados, ambiente no clínico y calmado, música y antifaz.	MADRS	Respuesta, remisión y respuesta sostenida (derivadas de MADRS); ideación y conducta suicida (C-SSRS); seguridad (eventos adversos y eventos graves).	Semana 3 como punto principal; seguimiento hasta la semana 12.
GW2023	Tres sesiones preparatorias, apoyo durante la administración e integración posterior.	MADRS	Depresión (QIDS-SR16); gravedad e impresión clínica global (CGI-S y CGI-I); ansiedad (GAD-7); calidad de vida (EQ-5D-3L y EQ-VAS); afecto positivo y negativo (PANAS); experiencia subjetiva aguda (5D-ASC); ideación y conducta suicida (C-SSRS).	Semana 3.

Nota. Las siglas corresponden a instrumentos de evaluación clínica y se desarrollan en el Anexo B, Tabla A2.

3. Resultados clínicos antidepresivos

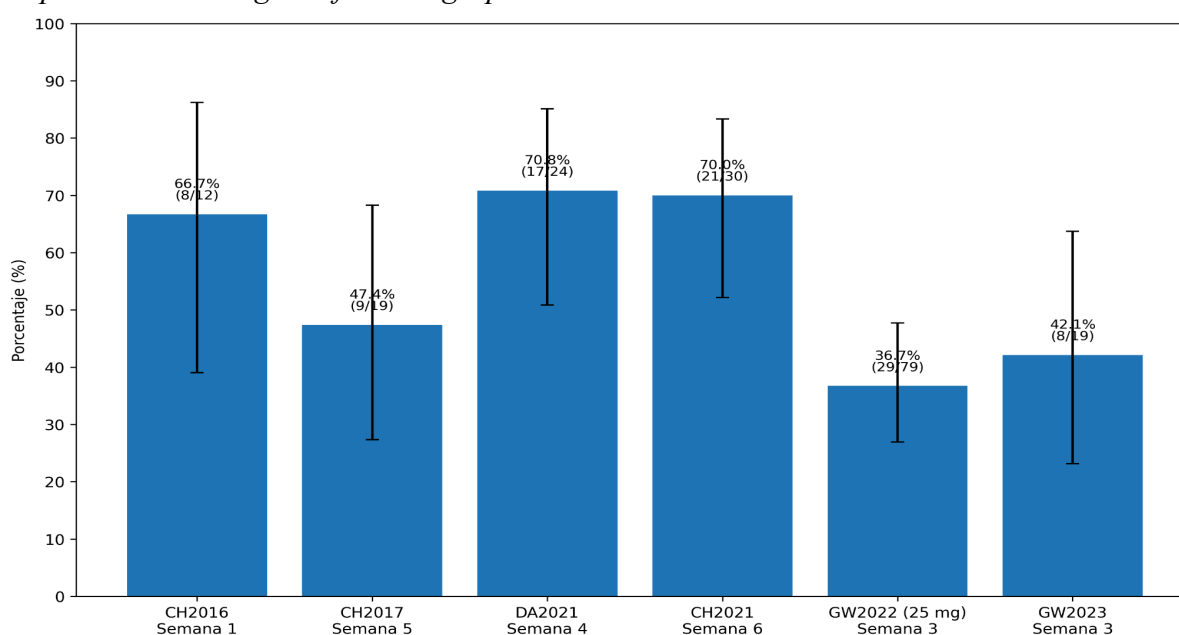
En los informes incluidos se observaron reducciones de la severidad depresiva, principalmente durante las primeras semanas posteriores a la intervención. Como se utilizaron instrumentos distintos, los hallazgos se presentan mediante cambios en los puntajes y proporciones de respuesta y remisión, sin establecer equivalencias directas entre escalas.

La respuesta clínica se consideró, en términos generales, cuando el puntaje disminuyó al menos un 50% respecto del inicio. La remisión se definió mediante los criterios específicos de cada instrumento: ≤ 5 en QIDS-SR16, ≤ 7 en GRID-HAMD y ≤ 10 en MADRS. En CH2016, la respuesta y la remisión se calcularon a partir de criterios basados en HAM-D y BDI, con evaluaciones a la semana y a los tres meses. GW2023 incorporó además CGI-S, una

escala que valora la gravedad clínica global, y consideró respondedores a quienes obtuvieron puntajes de 1 o 2.

Las Figuras 2 y 3 presentan, respectivamente, las tasas de respuesta clínica y remisión en los momentos de evaluación seleccionados para cada informe o grupo.

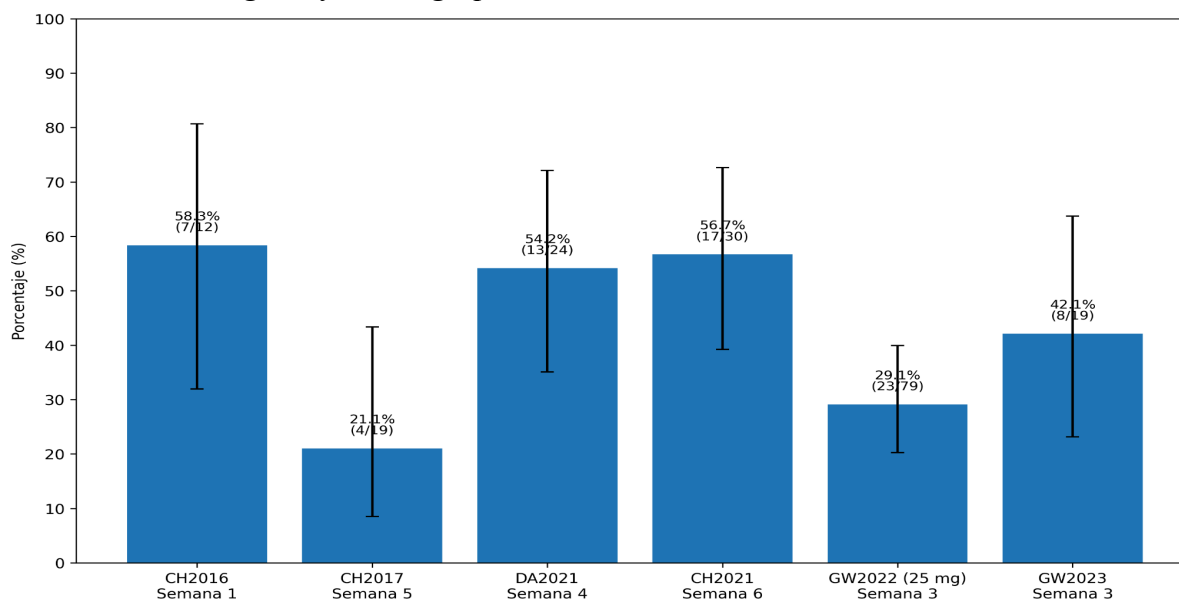
Figura 2
Respuesta clínica según informe o grupo



Nota. Se presentan los porcentajes de respuesta clínica en el momento indicado. Los valores *n/N* corresponden a participantes con respuesta sobre el total evaluado. Las barras de error representan intervalos de confianza del 95%, calculados mediante el método de Wilson con fines descriptivos y sin comparación estadística entre informes. En CH2021 se muestra el grupo psilocibina y, en GW2022, el grupo de 25 mg.

Figura 3

Remisión clínica según informe o grupo



Nota. Se presentan los porcentajes de remisión clínica en el momento indicado. Los valores *n/N* corresponden a participantes en remisión sobre el total evaluado. Las barras de error representan intervalos de confianza del 95%, calculados mediante el método de Wilson con fines descriptivos y sin comparación estadística entre informes. En CH2021 se muestra el grupo psilocibina y, en GW2022, el grupo de 25 mg.

CH2016 mostró un descenso temprano de la severidad depresiva. El puntaje inicial en QIDS-SR16 fue de $19,2 \pm 2,0$ y el cambio medio fue de $-11,8$ puntos a la semana y de $-9,2$ puntos a los tres meses. Las medidas complementarias de depresión mostraron reducciones en la misma dirección durante la primera semana. En los resultados categóricos, 8 de 12 participantes (67%) alcanzaron respuesta y 7 de 12 (58%) remisión a la semana. A los tres meses, 7 de 12 participantes (58%) mantenían la respuesta y 5 de 12 (42%) permanecían en remisión.

CH2018 mostró una pauta semejante en una muestra ampliada y con un seguimiento más prolongado. El puntaje inicial en QIDS-SR16 fue de $19,0 \pm 2,7$ y la mayor reducción se observó a las cinco semanas, con un cambio medio de $-9,2$ puntos. Las medidas complementarias de depresión también registraron descensos durante la primera semana. A las cinco semanas, 9 de 19 participantes (47%) alcanzaron respuesta y 4 de 19 (21%)

remisión. Los puntajes de QIDS-SR16 continuaron significativamente reducidos respecto del inicio a los tres y seis meses, aunque estos resultados pudieron estar influidos por tratamientos adicionales recibidos fuera del protocolo.

DA2021 comparó el tratamiento inmediato con una condición de tratamiento demorado o lista de espera. Este diseño permitió contrastar la evolución posterior a la intervención con la observada durante el período de espera, aunque no aisló el efecto específico de la psilocibina de otros componentes de la intervención, como la expectativa, la atención clínica y el acompañamiento terapéutico.

Entre los 24 participantes que completaron la intervención y las evaluaciones principales, el puntaje inicial medio en GRID-HAMD fue de $22,8 \pm 3,9$. Después de la intervención, los puntajes descendieron a $8,7 \pm 7,6$ en la primera semana y a $8,9 \pm 7,4$ en la cuarta semana posterior a la segunda sesión.

En los momentos comparables, el grupo de tratamiento inmediato presentó puntajes significativamente menores que el grupo demorado: $8,0 \pm 7,1$ frente a $23,8 \pm 5,4$ en la primera semana, y $8,5 \pm 5,7$ frente a $23,5 \pm 6,0$ en la cuarta. La respuesta se observó en 16 de 24 participantes (67%) durante la primera semana y en 17 de 24 (71%) durante la cuarta; la remisión se registró en 14 de 24 (58%) y 13 de 24 (54%), respectivamente.

En CH2021, ambos grupos mostraron una reducción de la severidad depresiva. En QIDS-SR16, el grupo psilocibina presentó un puntaje basal de $14,5 \pm 3,9$ y el grupo escitalopram de $16,4 \pm 4,1$. A la semana 6, el cambio ajustado fue de $-8,0 \pm 1,0$ y $-6,0 \pm 1,0$, respectivamente.

Las escalas secundarias de depresión mostraron reducciones más amplias en el grupo psilocibina, pero estos resultados no fueron ajustados por comparaciones múltiples y deben interpretarse de forma descriptiva.

A la semana 6, 21 de 30 participantes (70%) del grupo psilocibina alcanzaron respuesta y 17 de 30 (57%) remisión, frente a 14 de 29 (48%) y 8 de 29 (28%) en el grupo escitalopram. Por lo tanto, aunque los resultados categóricos favorecieron al grupo psilocibina, el desenlace principal no permitió establecer una diferencia estadísticamente significativa entre los tratamientos.

GW2022 fue el informe con mayor tamaño muestral y comparó tres grupos que recibieron una única administración de 25 mg, 10 mg o 1 mg de psilocibina. Los puntajes iniciales en MADRS fueron de $31,9 \pm 5,4$, $33,0 \pm 6,3$ y $32,7 \pm 6,2$, respectivamente. A la semana 3, las reducciones fueron de $-12,0 \pm 1,3$ con 25 mg, $-7,9 \pm 1,4$ con 10 mg y $-5,4 \pm 1,4$ con 1 mg.

En el grupo de 25 mg, 29 de 79 participantes (37%) alcanzaron respuesta y 23 de 79 (29%) remisión. En el grupo de 10 mg, las proporciones fueron de 14 de 75 (19%) y 7 de 75 (9%); en el grupo de 1 mg, de 14 de 79 (18%) y 6 de 79 (8%).

A la semana 12, la respuesta sostenida se registró en 16 de 79 participantes (20%) con 25 mg, 4 de 75 (5%) con 10 mg y 8 de 79 (10%) con 1 mg. En el desenlace principal, 25 mg produjo una reducción significativamente mayor que 1 mg, mientras que la diferencia entre 10 mg y 1 mg no alcanzó significación estadística. Debido al procedimiento jerárquico de análisis, las tasas de respuesta, remisión y respuesta sostenida se interpretan de forma descriptiva.

GW2023 registró una reducción de la severidad depresiva en participantes que mantuvieron un tratamiento estable con ISRS. El puntaje inicial en MADRS fue de $31,7 \pm 5,77$ y el cambio a la semana 3 fue de $-14,9$ puntos. En ese momento, 8 de 19 participantes (42,1%) alcanzaron respuesta y la misma proporción alcanzó remisión.

Estos resultados deben interpretarse con cautela debido al diseño abierto, la ausencia de grupo comparador, el tamaño reducido de la muestra y el seguimiento breve. El resultado de CGI-S y las restantes medidas clínicas complementarias se desarrollan en el apartado 5.

La Tabla 6 sintetiza los principales resultados antidepresivos de cada informe. En CH2016 y CH2018, las dosis de 10 mg y 25 mg se administraron de manera secuencial al mismo grupo, por lo que no constituyeron comparaciones independientes entre dosis.

Tabla 6
Resultados clínicos antidepresivos principales

Informe	Cambio en la severidad depresiva	Respuesta y remisión	Síntesis del hallazgo
CH2016	QIDS-SR16: $19,2 \pm 2,0$ al inicio; cambio de $-11,8$ a la semana y $-9,2$ a los tres meses.	Semana 1: 8/12 respuesta (67%) y 7/12 remisión (58%). Tres meses: 7/12 respuesta (58%) y 5/12 remisión (42%).	Descenso temprano de la severidad depresiva en un estudio abierto inicial.
CH2018	QIDS-SR16: $19,0 \pm 2,7$ al inicio; cambio de $-9,2$ a las cinco semanas.	Semana 5: 9/19 respuesta (47%) y 4/19 remisión (21%).	Reducción mantenida hasta los seis meses, con posible influencia de tratamientos recibidos fuera del protocolo.
DA2021	GRID-HAMD: $22,8 \pm 3,9$ al inicio; $8,7 \pm 7,6$ en la semana 1 y $8,9 \pm 7,4$ en la semana 4.	Semana 4: 17/24 respuesta (71%) y 13/24 remisión (54%).	Puntajes significativamente menores tras el tratamiento inmediato que durante la condición demorada.
CH2021	QIDS-SR16: cambio de $-8,0 \pm 1,0$ con psilocibina y $-6,0 \pm 1,0$ con escitalopram en la semana 6.	Psilocibina: 21/30 respuesta (70%) y 17/30 remisión (57%). Escitalopram: 14/29 respuesta (48%) y 8/29 remisión (28%).	Sin diferencia significativa en el desenlace principal; resultados secundarios numéricamente favorables a psilocibina, pero sin ajuste por comparaciones múltiples.

Informe	Cambio en la severidad depresiva	Respuesta y remisión	Síntesis del hallazgo
GW2022	MADRS: cambio de $-12,0 \pm 1,3$ con 25 mg, $-7,9 \pm 1,4$ con 10 mg y $-5,4 \pm 1,4$ con 1 mg en la semana 3.	25 mg: 29/79 respuesta (37%) y 23/79 remisión (29%). 10 mg: 14/75 (19%) y 7/75 (9%). 1 mg: 14/79 (18%) y 6/79 (8%).	La reducción fue significativamente mayor con 25 mg que con 1 mg; 10 mg no se diferenció significativamente de 1 mg.
GW2023	MADRS: $31,7 \pm 5,77$ al inicio; cambio de $-14,9$ puntos en la semana 3.	Semana 3: 8/19 respuesta (42,1%) y 8/19 remisión (42,1%).	Reducción intragrupo en participantes con ISRS estable, dentro de un diseño abierto y sin comparador.

Nota. Los nombres completos de los instrumentos se presentan en el Anexo B, Tabla A2. ISRS = inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

4. Seguridad, tolerabilidad y condiciones de aplicación clínica

La evidencia de seguridad provino de poblaciones seleccionadas y de intervenciones realizadas en contextos clínicos controlados, con supervisión y monitoreo. Los eventos adversos más frecuentes fueron cefalea, náusea, ansiedad aguda, mareo, fatiga y aumentos transitorios de la presión arterial. En su mayoría fueron leves o moderados y se resolvieron durante la sesión o en los días posteriores. Sin embargo, GW2022 informó varios eventos adversos graves durante el seguimiento, algunos de relevancia psiquiátrica, que requieren una consideración diferenciada.

CH2016 y CH2018 registraron principalmente eventos agudos y transitorios. En CH2016, todos los participantes presentaron ansiedad durante la administración; 9 de 12 informaron confusión o alteraciones del pensamiento, 4 de 12 náusea y 4 de 12 cefalea. No se registraron eventos adversos graves ni abandonos. Durante el seguimiento, un participante contactó al equipo por un deterioro depresivo y fue derivado a su médico general. En CH2018, 15 participantes presentaron ansiedad transitoria, 8 cefalea, 5 náusea y 3 paranoia transitoria. Tampoco se informaron eventos adversos graves. Un participante presentó una

desconexión comunicativa durante el pico de la experiencia con 25 mg, que se resolvió al disminuir los efectos agudos.

DA2021 no registró eventos adversos graves. La cefalea fue el evento no grave más frecuente y apareció durante los efectos agudos en 16 de las 48 sesiones de administración (33%) y después de su disminución en 14 de las 48 sesiones (29%). También se informaron experiencias emocionales desafiantes, como miedo o tristeza, temblores o sacudidas corporales y aumentos transitorios de la presión arterial que no requirieron intervención médica. Estos resultados corresponden a una muestra pequeña, clínicamente seleccionada y evaluada durante un seguimiento principal breve.

En CH2021, 26 de 30 participantes (87%) del grupo psilocibina y 24 de 29 (83%) del grupo escitalopram presentaron al menos un evento adverso durante las seis semanas del ensayo. En el grupo psilocibina predominó la cefalea, habitualmente dentro de las 24 horas posteriores a la administración, mientras que la ansiedad y la sequedad bucal fueron más frecuentes en el grupo escitalopram. También se registraron náusea, fatiga, palpitaciones y alteraciones del sueño. No se informaron eventos adversos graves en ninguno de los grupos.

GW2022 aportó la comparación más amplia de seguridad entre dosis. Al menos un evento adverso se registró en 66 de 79 participantes (84%) del grupo de 25 mg, 56 de 75 (75%) del grupo de 10 mg y 57 de 79 (72%) del grupo de 1 mg. Durante el día de la administración, los eventos más frecuentes en el grupo de 25 mg fueron cefalea, náusea, mareo y fatiga, sin eventos graves en ese momento.

Entre el segundo día y la semana 3 se informaron eventos adversos graves en cuatro participantes del grupo de 25 mg, dos casos de ideación suicida y dos de autolesión

intencional no suicida, y en cuatro participantes del grupo de 10 mg, dos casos de ideación suicida, uno de autolesión intencional y una internación por depresión severa. No se registraron eventos graves en el grupo de 1 mg durante ese período.

Entre las semanas 3 y 12 se informaron cinco eventos graves en el grupo de 25 mg, incluidos tres casos de conducta suicida, un síndrome de abstinencia a codeína y un trastorno adaptativo con ansiedad y ánimo depresivo. En el grupo de 10 mg se registraron autolesión intencional, depresión e ideación suicida, y en el grupo de 1 mg se informó un caso de autolesión intencional. Aunque la frecuencia global de eventos adversos fue mayor con 25 mg, los eventos graves psiquiátricos se distribuyeron entre los tres grupos y no siguieron un gradiente simple según la dosis. Este patrón refuerza la necesidad de seguimiento clínico y evaluación continua del riesgo.

GW2023 evaluó la administración de psilocibina sin suspender un tratamiento estable con ISRS. Se registraron 17 eventos adversos en 12 de 19 participantes (63,2%), ninguno considerado grave ni asociado con el abandono del estudio. La cefalea fue el evento más frecuente y apareció en 6 participantes (31,6%). También se informaron aumentos de la presión arterial en 3 participantes (15,8%); dos fueron clasificados como severos, aunque no graves, y tratados con clonidina. La mayoría de los eventos fue breve y se resolvió el mismo día o antes de finalizar el seguimiento. No se informó un aumento de la ideación o la conducta suicida. La Tabla 7 sintetiza los principales hallazgos de seguridad y tolerabilidad y las condiciones de aplicación clínica descritas en los informes incluidos.

Tabla 7*Seguridad, tolerabilidad y condiciones de aplicación clínica*

Informe	Eventos adversos relevantes	Eventos graves y discontinuaciones	Síntesis
CH2016	Ansiedad transitoria, alteraciones del pensamiento, náusea y cefalea.	Sin eventos adversos graves ni abandonos; una derivación por deterioro depresivo durante el seguimiento.	Eventos principalmente transitorios en un contexto clínico controlado.
CH2018	Ansiedad, cefalea, náusea, paranoia y un episodio transitorio de desconexión comunicativa.	Sin eventos adversos graves ni discontinuaciones por seguridad.	Patrón de eventos agudos semejante al estudio inicial.
DA2021	Cefalea, experiencias emocionales desafiantes, temblores y aumento transitorio de la presión arterial.	Sin eventos adversos graves; tres participantes no completaron la intervención o las evaluaciones principales.	Resultados obtenidos en una muestra pequeña y clínicamente seleccionada.
CH2021	Cefalea, náusea, fatiga, ansiedad, sequedad bucal, palpitaciones y alteraciones del sueño.	Sin eventos adversos graves; eventos frecuentes en ambos grupos.	Frecuencia semejante de eventos adversos generales en ambas condiciones.
GW2022	Al menos un evento adverso: 84% con 25 mg, 75% con 10 mg y 72% con 1 mg. Cefalea, náusea, mareo y fatiga entre los más frecuentes.	Eventos adversos graves, varios de relevancia psiquiátrica, durante el seguimiento.	Mayor frecuencia global con 25 mg, sin un gradiente simple de eventos graves según la dosis.
GW2023	17 eventos en 12 de 19 participantes; principalmente cefalea y aumento de la presión arterial.	Sin eventos adversos graves ni abandonos; dos aumentos severos de presión arterial tratados con clonidina.	Resultados preliminares con ISRS estable y necesidad de monitoreo cardiovascular.

5. Dimensiones subjetivas, funcionales y clínicas complementarias

Además de la severidad depresiva, los informes evaluaron, con distinto grado de desarrollo, el funcionamiento global, la ansiedad, la anhedonia, el bienestar, la calidad de vida, el afecto, la gravedad clínica global y la experiencia subjetiva aguda. Dado que varias de estas variables correspondieron a desenlaces secundarios o exploratorios, sus resultados se interpretan de acuerdo con ese alcance.

CH2016 y CH2018 evaluaron el funcionamiento global mediante GAF, una escala de 0 a 100 que considera el desempeño psicológico, social y ocupacional. Su inclusión permitió contemplar que la depresión no se expresa únicamente en la intensidad de los síntomas, sino también en las dificultades para desenvolverse en la vida cotidiana, los vínculos y las actividades laborales o académicas. En ambos informes, las puntuaciones en GAF aumentaron significativamente después de la intervención, mientras que las medidas de ansiedad y anhedonia mostraron reducciones también significativas en los momentos evaluados. CH2018 extendió estas observaciones hasta los seis meses, aunque ambos informes pertenecen a una misma línea de investigación y no representan muestras independientes.

CH2016 también registró la intensidad subjetiva global de las sesiones mediante una valoración autorreportada de 0 a 1. La experiencia fue significativamente más intensa durante la administración de 25 mg que durante la de 10 mg.

CH2018 profundizó esta evaluación mediante la 11D-ASC, que registra cambios perceptivos, emocionales, cognitivos, somáticos y en la experiencia del yo o del estado de conciencia. La sesión de 25 mg produjo experiencias significativamente más intensas que la de 10 mg en las dimensiones de unidad, espiritualidad, estado de dicha, comprensión introspectiva e imaginación compleja. Las asociaciones entre algunas de estas dimensiones y la evolución posterior de la severidad depresiva se desarrollan en el apartado 6.

DA2021 incorporó medidas complementarias de ansiedad, ideación y conducta suicida, además del registro de experiencias emocionales y físicas durante la administración. No presentó resultados funcionales, de bienestar o de calidad de vida comparables con los de

otros informes; los análisis de experiencia subjetiva vinculados con la evolución depresiva se desarrollan en el apartado 6. Su aporte a este eje fue, por lo tanto, más acotado.

CH2021 incluyó desenlaces secundarios de bienestar mental, florecimiento, ansiedad, evitación experiencial, interferencia funcional y anhedonia. A la semana 6, estas medidas mostraron una dirección generalmente más favorable en el grupo psilocibina que en el grupo escitalopram. Sin embargo, los intervalos de confianza no fueron ajustados por comparaciones múltiples, por lo que los resultados deben interpretarse de manera descriptiva y no permiten establecer conclusiones clínicas comparativas firmes.

GW2022 concentró su análisis principal en la severidad depresiva, la respuesta, la remisión, la respuesta sostenida y la seguridad. Por ese motivo, el informe principal no desarrolló resultados funcionales o fenomenológicos específicos para este eje.

GW2023 amplió la evaluación hacia calidad de vida, salud percibida, ansiedad, afecto, gravedad clínica global y experiencia subjetiva aguda. A la semana 3 se registraron cambios en dirección favorable en calidad de vida, percepción del estado de salud, ansiedad y gravedad global. El afecto positivo aumentó y el afecto negativo disminuyó al día siguiente de la administración. La 5D-ASC registró experiencias en todas las dimensiones evaluadas, con mayor intensidad en reestructuración visual, ilimitación oceánica y reducción de la vigilancia. Estos resultados proceden de un estudio abierto, con una muestra pequeña y sin grupo comparador.

No obstante, la heterogeneidad de los instrumentos, los momentos de evaluación y el carácter secundario o exploratorio de varios desenlaces limitan la comparación directa entre estudios.

La Tabla 8 presenta los resultados cuantitativos complementarios informados por los estudios. Cuando los autores reportaron significación estadística, esta se consigna explícitamente; los restantes hallazgos se presentan con carácter descriptivo. DA2021 y GW2022 no se incluyen porque sus informes principales no aportaron resultados complementarios cuantitativos suficientemente desarrollados para su comparación en este eje.

Tabla 8
Resultados subjetivos, funcionales y clínicos complementarios

Informe	Dimensión	Instrumento e interpretación	Resultado principal
CH2016	Funcionamiento global	GAF ($\uparrow$ = <i>mejor funcionamiento psicológico, social y ocupacional</i>)	Aumento significativo de 27,3 puntos a la semana.
	Ansiedad y anhedonia	STAI-T ($\downarrow$ = <i>menor ansiedad</i>); SHAPS ($\downarrow$ = <i>menor anhedonia</i>)	STAI-T: -29,5 a la semana y -15,3 a los 3 meses. SHAPS: -6,1 a la semana y -4,7 a los 3 meses. Las reducciones fueron estadísticamente significativas.
	Intensidad subjetiva aguda	Valoración autorreportada de 0 a 1 ($\uparrow$ = <i>mayor intensidad</i>)	10 mg: $0,51 \pm 0,36$; 25 mg: $0,75 \pm 0,27$. La diferencia entre las sesiones fue estadísticamente significativa.
CH2018	Funcionamiento global	GAF ($\uparrow$ = <i>mejor funcionamiento psicológico, social y ocupacional</i>)	Aumento significativo de 25,3 puntos a la semana.
	Ansiedad y anhedonia	STAI-T ($\downarrow$ = <i>menor ansiedad</i>); SHAPS ($\downarrow$ = <i>menor anhedonia</i>)	STAI-T: -23,8 a la semana, -12,2 a los 3 meses y -14,8 a los 6 meses. SHAPS: -4,6 a la semana y -3,3 a los 3 meses. Las reducciones fueron estadísticamente significativas en los momentos informados.
	Experiencias de unidad, espiritualidad y dicha	11D-ASC ($\uparrow$ = <i>mayor intensidad de la experiencia</i>)	Mayor intensidad con 25 mg que con 10 mg: +0,26; +0,28 y +0,30, respectivamente. Las diferencias fueron estadísticamente significativas.
	Comprensión introspectiva e imaginaria compleja	11D-ASC ($\uparrow$ = <i>mayor intensidad de la experiencia</i>)	Mayor intensidad con 25 mg que con 10 mg: +0,26 y +0,18, respectivamente. Las diferencias fueron estadísticamente significativas.

Informe	Dimensión	Instrumento e interpretación	Resultado principal
CH2021	Bienestar y florecimiento	WEMWBS ($\uparrow$ = <i>mayor bienestar</i>); FS ($\uparrow$ = <i>mayor florecimiento</i>)	Psilocibina frente a escitalopram: +15,4 frente a +7,3; +14,4 frente a +9,0.
	Ansiedad y evitación experiencial	STAI ($\downarrow$ = <i>menor ansiedad</i>); BEAQ ($\downarrow$ = <i>menor evitación experiencial</i>)	Psilocibina frente a escitalopram: -17,6 frente a -8,5; -10,5 frente a -1,0.
	Funcionamiento y anhedonia	WSAS ($\downarrow$ = <i>menor interferencia funcional</i>); SHAPS ($\downarrow$ = <i>menor anhedonia</i>)	Psilocibina frente a escitalopram: -9,7 frente a -3,8; -4,7 frente a -2,5.
GW2023	Calidad de vida y salud percibida	EQ-5D-3L ($\uparrow$ = <i>mejor calidad de vida</i>); EQ-VAS ($\uparrow$ = <i>mejor estado de salud percibido</i>)	Aumentos de 0,18 y 13,7 puntos, respectivamente.
	Ansiedad y gravedad clínica global	GAD-7 ($\downarrow$ = <i>menor ansiedad</i>); CGI-S ($\downarrow$ = <i>menor gravedad clínica</i>)	Reducciones de 4,1 y 1,3 puntos, respectivamente.
	Mejoría clínica global	CGI-I (<i>puntajes más bajos = mayor mejoría</i>)	14/19 participantes presentaron al menos una mejoría mínima; 7/19, una mejoría marcada o muy marcada.
	Afecto positivo y negativo	PANAS ($\uparrow$ <i>afecto positivo</i> y $\downarrow$ <i>afecto negativo</i> = <i>cambio favorable</i>)	Aumento de 8,1 puntos en afecto positivo y reducción de 7,5 puntos en afecto negativo.
	Experiencia subjetiva aguda	5D-ASC ($\uparrow$ = <i>mayor intensidad de la experiencia</i>)	Se registraron cambios en todas las dimensiones, con mayor intensidad en reestructuración visual, ilimitación oceánica y reducción de la vigilancia.

Nota. Las flechas indican el sentido de interpretación de cada instrumento; en las escalas de experiencia subjetiva, un aumento indica mayor intensidad y no necesariamente mejoría. CH2016 y CH2018 pertenecen a una misma línea de investigación y no constituyen muestras independientes. Los resultados de CH2021 corresponden a desenlaces secundarios sin ajuste por comparaciones múltiples, y los de GW2023 fueron exploratorios y descriptivos. Los nombres completos de los instrumentos se presentan en el Anexo B, Tabla A2.

6. Variables asociadas al cambio clínico

Los análisis específicos de variables asociadas con el cambio clínico fueron escasos y se concentraron en CH2018 y DA2021. Este apartado reúne las asociaciones significativas informadas entre determinadas características de la experiencia subjetiva aguda y la evolución depresiva posterior.

CH2018 evaluó la experiencia subjetiva aguda mediante la 11D-ASC. Los autores agruparon las dimensiones de experiencia de unidad, experiencia espiritual y estado de dicha en un factor compuesto denominado USB. Una mayor intensidad de este factor se asoció con

una mayor reducción de QIDS-SR16 a las cinco semanas. La comprensión introspectiva también se relacionó con una mayor reducción posterior de la severidad depresiva. El signo negativo de los coeficientes indica que las experiencias más intensas se vincularon con puntajes posteriores más bajos de depresión.

DA2021 examinó la relación entre distintas características de la experiencia aguda y el cambio en GRID-HAMD a las cuatro semanas. Una mayor reducción de la severidad depresiva se asoció con mayor significado personal, comprensión psicológica, significación espiritual y puntuación total en MEQ30.

En conjunto, CH2018 y DA2021 mostraron asociaciones preliminares entre ciertas características de la experiencia subjetiva aguda y una evolución depresiva posterior más favorable. Sin embargo, el reducido número de estudios, el carácter exploratorio de los análisis y la ausencia de diseños orientados específicamente a evaluar mediación impiden considerar estas asociaciones como mecanismos terapéuticos establecidos.

La Tabla 9 presenta las asociaciones informadas y sus respectivos coeficientes de correlación y niveles de significación estadística.

Tabla 9*Variables asociadas con la evolución clínica posterior*

Informe	Variable e instrumento	Evolución clínica evaluada	Asociación observada
CH2018	Unidad, espiritualidad y dicha, agrupadas en el factor USB derivado de 11D-ASC	Cambio en QIDS-SR16 a las 5 semanas	Mayor intensidad de USB se asoció con una mayor reducción de la severidad depresiva: $r = -.49$; $p = .03$.
CH2018	Comprensión introspectiva, 11D-ASC	Cambio en QIDS-SR16 a las 5 semanas	Mayor comprensión introspectiva se asoció con una mayor reducción de la severidad depresiva: $r = -.57$; $p = .01$.
DA2021	Significado personal, comprensión psicológica y significación espiritual	Cambio en GRID-HAMD a las 4 semanas	Las asociaciones fueron de $r = -.70$, $r = -.60$ y $r = -.57$, respectivamente; $p < .01$.
DA2021	Experiencia mística, MEQ30	Cambio en GRID-HAMD a las 4 semanas	Una mayor puntuación total se asoció con una mayor reducción de la severidad depresiva: $r = -.41$; $p < .05$.

Nota. USB corresponde al factor compuesto por experiencia de unidad, experiencia espiritual y estado de dicha. Los coeficientes negativos indican que una mayor intensidad de estas variables se relacionó con una mayor reducción posterior de la severidad depresiva. Los nombres completos de los instrumentos se presentan en el Anexo B, Tabla A2.

Discusión

1. Consistencia y alcance de la evidencia clínica

La evidencia revisada muestra una señal antidepresiva principalmente durante las primeras semanas posteriores a la administración de psilocibina. Este patrón se observó en estudios abiertos, ensayos con tratamiento demorado, comparaciones frente a un antidepresivo activo y estudios de comparación entre dosis. La convergencia entre diseños distintos aporta consistencia al hallazgo, aunque no implica que todos los informes ofrezcan el mismo grado de respaldo metodológico.

CH2016 y CH2018 establecieron la señal clínica inicial al registrar reducciones marcadas de la severidad depresiva mediante distintas escalas, acompañadas por respuesta y remisión en una parte de los participantes. Sin embargo, ambos informes pertenecieron a una

misma línea de investigación, utilizaron diseños abiertos, incluyeron muestras pequeñas y carecieron de grupo comparador. Por ello, sus resultados permitieron identificar una señal preliminar, pero no aislar el efecto de la psilocibina respecto de las expectativas, la evolución espontánea o el acompañamiento psicológico.

DA2021 fortaleció esta evidencia mediante la comparación entre tratamiento inmediato y tratamiento demorado. Los puntajes de depresión fueron significativamente menores después de la intervención que durante el período de espera, lo que redujo parcialmente la posibilidad de atribuir los cambios únicamente al paso del tiempo. No obstante, la ausencia de placebo y de cegamiento impidió controlar plenamente las expectativas y otros componentes inespecíficos de la intervención.

Los estudios comparativos posteriores ofrecieron resultados más matizados. En CH2021, la psilocibina mostró una dirección favorable en distintos desenlaces secundarios y en las tasas de respuesta y remisión, pero no se diferenció significativamente del escitalopram en el desenlace principal. Por lo tanto, el estudio no permite concluir una superioridad antidepressiva de la psilocibina frente al tratamiento activo utilizado.

GW2022 aportó la evidencia comparativa de mayor escala y mostró que la reducción de la severidad depresiva fue significativamente mayor con 25 mg que con 1 mg. En cambio, 10 mg no se diferenció significativamente de 1 mg. Este resultado sugiere que la señal clínica no aparece con la misma claridad en todas las dosis, aunque tampoco permite establecer una relación lineal simple entre mayor dosis y mayor beneficio. Las tasas de respuesta y remisión siguieron la misma dirección general, pero debieron interpretarse descriptivamente debido al procedimiento jerárquico de análisis.

GW2023 extendió la evaluación a participantes que mantuvieron tratamiento estable con ISRS y registró reducciones clínicas después de una dosis de 25 mg. Sin embargo, por tratarse de un estudio abierto, pequeño y sin comparador, su principal aporte se vincula con la factibilidad preliminar de esta modalidad de administración más que con la confirmación de eficacia.

Las tasas de respuesta y remisión indican que las reducciones observadas no se limitaron a cambios promedio en las escalas, sino que alcanzaron relevancia clínica en una proporción de participantes. Sin embargo, estas proporciones variaron entre estudios y estuvieron condicionadas por diferencias en las muestras, los instrumentos, los comparadores y los momentos de evaluación, por lo que no corresponde comparar directamente las tasas entre informes.

La duración de los efectos fue menos consistente que la respuesta temprana. Los estudios abiertos informaron reducciones sostenidas durante varios meses, aunque con posible influencia de tratamientos posteriores, mientras que en GW2022 la respuesta sostenida a la semana 12 fue considerablemente menor que la respuesta observada en la semana 3. En consecuencia, la evidencia respalda con mayor claridad un efecto antidepresivo temprano que su mantenimiento prolongado.

La evidencia comparativa más clara correspondió a la dosis de 25 mg, aunque el alcance clínico del efecto continúa siendo provisional.

2. Beneficio, seguridad y aplicabilidad clínica

El beneficio observado con los esquemas de mayor intensidad debe valorarse junto con su perfil de seguridad y con las condiciones concretas en que fueron evaluados. En

DA2021, el esquema secuencial ajustado por peso mostró resultados favorables, aunque no permitió identificar una dosis óptima.

En términos de tolerabilidad, los estudios registraron principalmente eventos agudos y transitorios, entre ellos cefalea, náusea, ansiedad, mareo, fatiga y aumentos de la presión arterial. En los estudios abiertos iniciales y en DA2021, estos eventos se resolvieron generalmente durante la sesión o en los días posteriores y no se informaron eventos adversos graves. En CH2021, la proporción de participantes que presentó al menos un evento adverso fue semejante en ambos grupos.

GW2022 introdujo una precaución central para la interpretación clínica. Durante el seguimiento se registraron eventos adversos graves, varios de relevancia psiquiátrica, incluidos episodios de ideación suicida, autolesión y agravamiento depresivo. Estos eventos se distribuyeron entre los grupos y no siguieron un gradiente simple según la dosis. Por lo tanto, no permiten atribuir un riesgo específico únicamente a 25 mg, pero muestran que la mejoría promedio puede coexistir con desenlaces adversos importantes en algunos participantes. Este patrón refuerza la necesidad de seguimiento clínico posterior y evaluación continua del riesgo suicida.

GW2023 amplió la discusión al evaluar una dosis de 25 mg sin suspender el tratamiento estable con ISRS. Los resultados sugieren que esta modalidad puede ser factible en condiciones controladas, aunque el diseño abierto, la muestra pequeña y la ausencia de comparador impiden establecer conclusiones firmes sobre eficacia, seguridad o interacción farmacológica.

La aplicabilidad clínica también se encuentra limitada por la descripción desigual de los procedimientos de intervención y por la dificultad para precisar los recursos necesarios para reproducirlos en otros contextos asistenciales.

En consecuencia, la evidencia justifica continuar la evaluación clínica de esta intervención, pero los riesgos observados durante el seguimiento y las limitaciones de aplicabilidad impiden respaldar por ahora una implementación generalizada.

3. Amplitud del cambio clínico

Además de la severidad depresiva, algunos informes evaluaron dimensiones vinculadas con el funcionamiento y la experiencia cotidiana. Estos desenlaces fueron examinados de manera desigual y, en varios estudios, tuvieron carácter secundario o exploratorio.

CH2016 y CH2018 ampliaron la evaluación mediante medidas de funcionamiento global. Los aumentos registrados en GAF indicaron que la evolución clínica no se expresó únicamente en una reducción de los síntomas depresivos, sino también en mejoras en el funcionamiento global, una medida que integra el desempeño psicológico, social y ocupacional. Este hallazgo resulta relevante porque permite considerar el cambio desde una perspectiva más próxima a la vida cotidiana de los participantes.

CH2021 extendió esta evaluación hacia bienestar mental, florecimiento, ansiedad, evitación experiencial, interferencia funcional y anhedonia. Aunque las diferencias observadas favorecieron numéricamente al grupo psilocibina, correspondieron a desenlaces secundarios sin ajuste por comparaciones múltiples. Por lo tanto, contribuyen a ampliar la

descripción del cambio clínico, pero no permiten establecer conclusiones comparativas firmes frente al escitalopram.

GW2023 incorporó calidad de vida, salud percibida, afecto, ansiedad, gravedad clínica global e impresión de mejoría. Los resultados mostraron cambios en dirección favorable en estas dimensiones, aunque su interpretación está limitada por el diseño abierto, la muestra pequeña y la ausencia de grupo comparador.

La amplitud del cambio no fue examinada de manera equivalente en todo el corpus. DA2021 y GW2022 concentraron sus análisis principales en la severidad depresiva, la respuesta, la remisión y la seguridad, con menor desarrollo de resultados funcionales o de calidad de vida. Por ello, no puede determinarse si los cambios observados en dimensiones complementarias se reproducen de manera consistente entre estudios.

En conjunto, la evidencia sugiere que la mejoría clínica podría abarcar funcionamiento, bienestar, calidad de vida, afecto y valoración global del estado clínico. No obstante, estos resultados cuentan con menor respaldo metodológico que los desenlaces principales de depresión, debido a la diversidad de instrumentos, el carácter secundario o exploratorio de varias medidas y la falta de evaluación sistemática en todos los estudios. Por ello, constituyen una ampliación relevante del cambio clínico, aunque todavía preliminar.

4. Condiciones de preparación y acompañamiento

Las modalidades de preparación, apoyo durante la administración y seguimiento posterior variaron entre los estudios y fueron informadas con diferente nivel de detalle, por lo que no puede identificarse un modelo terapéutico común dentro del corpus.

CH2016 y CH2018 informaron apoyo psicológico antes, durante y después de las sesiones. DA2021 describió aproximadamente 11 horas de psicoterapia de apoyo, encuentros preparatorios, dos facilitadores durante la administración y reuniones posteriores. CH2021 mantuvo acompañamiento psicológico en ambos grupos del ensayo, mientras que GW2022 y GW2023 presentaron descripciones más detalladas de las condiciones de preparación, apoyo durante la sesión y seguimiento o integración.

Los diseños comparativos permitieron examinar diferencias farmacológicas bajo condiciones de acompañamiento semejantes dentro de cada ensayo. En CH2021, tanto el grupo psilocibina como el grupo escitalopram recibieron apoyo psicológico, mientras que en GW2022 las distintas dosis se administraron bajo condiciones similares. Esto fortaleció la comparación entre tratamientos o dosis, pero no permitió estimar de manera independiente la contribución del apoyo psicológico, del vínculo terapéutico o de las instancias posteriores.

La formación de los profesionales, la duración de la preparación, las características del acompañamiento y las modalidades de seguimiento o integración no fueron informadas con el mismo nivel de detalle en todo el corpus. En consecuencia, no puede determinarse con precisión qué componentes estuvieron presentes de manera sistemática ni qué relación tuvieron con la evolución clínica.

La evidencia disponible tampoco permite separar su contribución relativa de la dosis, las expectativas u otros componentes de la administración. Esta cuestión requiere estudios que describan y evalúen de manera más sistemática las condiciones psicológicas y relacionales asociadas a la intervención.

5. Variables asociadas al cambio clínico

La evidencia sobre variables asociadas al cambio fue limitada y se concentró en CH2018 y DA2021. Ambos informes identificaron asociaciones entre determinadas cualidades de la experiencia subjetiva aguda y la reducción posterior de la severidad depresiva.

En CH2018, una mayor intensidad del factor compuesto por experiencia de unidad, experiencia espiritual y estado de dicha, junto con una mayor comprensión introspectiva, se asoció con reducciones más pronunciadas de QIDS-SR16 a las cinco semanas.

DA2021 aportó una señal convergente al mostrar asociaciones entre la reducción de GRID-HAMD a las cuatro semanas y experiencias caracterizadas por mayor significado personal, comprensión psicológica, significación espiritual y puntuaciones más altas de experiencia mística.

Sin embargo, estas asociaciones no demuestran que dichas experiencias sean necesarias ni suficientes para producir mejoría. También pueden estar influidas por expectativas, características personales, intensidad de la respuesta farmacológica u otras condiciones no controladas de la intervención. Asimismo, el reducido tamaño de las muestras y el carácter exploratorio de los análisis limitan la estabilidad y generalización de los hallazgos.

En conjunto, la evidencia sugiere que ciertas cualidades subjetivas de la experiencia aguda podrían participar en el cambio clínico posterior, especialmente aquellas relacionadas con significado, introspección, unidad y espiritualidad. No obstante, el corpus todavía no permite establecer si estas variables actúan como mediadoras del efecto terapéutico o como

correlatos de una respuesta clínica más amplia, cuestión que requiere diseños capaces de diferenciar su contribución de la dosis, las expectativas y el acompañamiento terapéutico.

6. Síntesis final, limitaciones y proyecciones

Las principales limitaciones fueron el tamaño pequeño o moderado de la mayoría de las muestras, la presencia de diseños abiertos, la diversidad de comparadores, las dificultades de cegamiento, la heterogeneidad de los instrumentos y la concentración de los resultados en seguimientos breves. CH2016 y CH2018 correspondieron, además, a una misma línea de investigación, por lo que no constituyen muestras completamente independientes. Aunque GW2022 aportó una escala mayor y un diseño comparativo más robusto, la evidencia sobre respuesta sostenida fue menos consistente que la observada durante las primeras semanas.

La generalización de los hallazgos también se encuentra limitada por las características de las poblaciones incluidas y por el carácter altamente controlado de los contextos de administración. Los criterios de selección redujeron la representación de participantes con mayor complejidad clínica o riesgo suicida. Además, la variabilidad y la descripción desigual de las condiciones de administración dificultan determinar en qué medida las intervenciones podrían trasladarse a otros contextos asistenciales. La revisión tampoco aplicó una herramienta estandarizada de evaluación del riesgo de sesgo, y la selección, extracción y valoración metodológica fueron realizadas por un único revisor, lo que limita la solidez y la reproducibilidad de la síntesis.

Las investigaciones futuras deberían incluir muestras más amplias y diversas, seguimientos prolongados y comparadores capaces de controlar mejor las expectativas y los efectos contextuales. También resulta necesario evaluar el valor incremental de la terapia

asistida con psilocibina frente al tratamiento habitual, estudiar su administración sin suspender tratamientos estables con ISRS y caracterizar con mayor precisión la formación del equipo, la preparación, el acompañamiento durante la sesión y la integración posterior.

Asimismo, sería relevante incorporar de manera sistemática indicadores de funcionamiento, calidad de vida y bienestar, además de la severidad depresiva. Los diseños orientados a evaluar mediación podrían esclarecer si determinadas cualidades de la experiencia subjetiva aguda participan en el cambio clínico o si constituyen correlatos de una respuesta más amplia.

Conclusiones

La evidencia revisada permite identificar una señal antidepresiva favorable tras la administración de psilocibina en adultos con trastorno depresivo mayor y depresión resistente al tratamiento. Las reducciones de la severidad depresiva fueron más consistentes durante las primeras semanas posteriores a la intervención. Las tasas de respuesta y remisión mostraron, además, que en una proporción de participantes la mejoría alcanzó criterios clínicamente relevantes. La evidencia comparativa más clara correspondió a la dosis de 25 mg, mientras que el esquema secuencial ajustado por peso también mostró resultados favorables, aunque sin permitir determinar una dosis óptima.

Algunos informes ampliaron la evaluación hacia funcionamiento global, bienestar, interferencia cotidiana, calidad de vida, ansiedad, afecto y valoración clínica global. Asimismo, CH2018 y DA2021 identificaron asociaciones exploratorias entre determinadas cualidades de la experiencia subjetiva aguda y una mayor reducción posterior de la severidad depresiva. Sin embargo, la heterogeneidad de los instrumentos, el carácter secundario o

exploratorio de varias medidas y el reducido número de análisis impiden establecer conclusiones firmes sobre la amplitud del cambio clínico o las variables asociadas a su evolución.

En términos de seguridad, los eventos adversos fueron predominantemente agudos y transitorios en las poblaciones estudiadas. No obstante, GW2022 informó eventos adversos graves durante el seguimiento, varios de relevancia psiquiátrica, distribuidos entre los grupos sin un gradiente simple según la dosis. Estos resultados muestran que la mejoría promedio puede coexistir con evoluciones adversas en algunos participantes y sostienen la necesidad de selección clínica, monitoreo posterior y evaluación continua del riesgo suicida.

El alcance de la evidencia se encuentra limitado por el número reducido de estudios, el tamaño pequeño o moderado de la mayoría de las muestras, la presencia de diseños abiertos, las dificultades de cegamiento, la diversidad de comparadores y la menor consistencia de los resultados a largo plazo. Las poblaciones fueron clínicamente seleccionadas y los criterios de elegibilidad limitaron la inclusión de participantes con mayor riesgo suicida o determinadas comorbilidades psiquiátricas, lo que restringe la generalización de los hallazgos.

Las condiciones de preparación, acompañamiento y seguimiento variaron entre los informes y fueron descritas con distinto nivel de detalle. Esta heterogeneidad impide caracterizar un modelo terapéutico común, comparar de manera consistente las modalidades informadas o determinar la contribución específica de esos componentes a los resultados observados.

En consecuencia, la continuidad de esta línea de investigación se encuentra justificada, aunque la evidencia todavía no respalda una implementación generalizada. Su consolidación requiere estudios con muestras más amplias y diversas, seguimientos prolongados, comparadores clínicamente robustos y diseños que evalúen su valor incremental frente al tratamiento habitual.

Financiamiento

La presente investigación no recibió financiamiento de instituciones públicas o privadas. El trabajo fue desarrollado con recursos propios del autor en el marco de los requisitos académicos de la carrera.

Conflicto de interés

El autor declara no presentar conflictos de interés vinculados con este trabajo, realizado de manera independiente y con fines académicos.

Disponibilidad de datos y materiales

Las estrategias de búsqueda y el listado de instrumentos utilizados se presentan en los anexos del trabajo. La matriz de extracción y la documentación complementaria del proceso metodológico podrán ser provistas a solicitud del tribunal evaluador. Los artículos originales analizados pueden consultarse a través de las fuentes científicas empleadas.

Referencias

- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
- Anderson, I. M. (2000). Selective serotonin reuptake inhibitors versus tricyclic antidepressants: A meta-analysis of efficacy and tolerability. *Journal of Affective Disorders*, 58(1), 19–36.
[https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(99\)00092-0](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(99)00092-0)
- Borissova, A., & Rucker, J. J. H. (2024). The development of psilocybin therapy for treatment-resistant depression: An update. *BJPsych Bulletin*, 48(1), 38–44.
<https://doi.org/10.1192/bjb.2023.25>
- Carhart-Harris, R. L., Bolstridge, M., Day, C. M. J., Rucker, J., Watts, R., Erritzoe, D. E., Kaelen, M., Giribaldi, B., Bloomfield, M., Pilling, S., Rickard, J. A., Forbes, B., Feilding, A., Taylor, D., Curran, H. V., & Nutt, D. J. (2018). Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: Six-month follow-up. *Psychopharmacology*, 235(2), 399–408.
<https://doi.org/10.1007/s00213-017-4771-x>
- Carhart-Harris, R. L., Bolstridge, M., Rucker, J., Day, C. M. J., 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: An open-label feasibility study. *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., Giribaldi, B., Watts, R., Baker-Jones, M., Murphy-Beiner, A., Murphy, R., Martell, J., Blemings, A., Erritzoe, D., & Nutt, D. J. (2021). Trial

- of psilocybin versus escitalopram for depression. *New England Journal of Medicine*, 384(15), 1402–1411. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2032994>
- 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, Article 307. <https://doi.org/10.1038/s41398-022-02039-0>
- Cipriani, A., Furukawa, T. A., Salanti, G., Chaimani, A., Atkinson, L. Z., Ogawa, Y., Leucht, S., Ruhe, H. G., Turner, E. H., Higgins, J. P. T., Egger, M., Takeshima, N., Hayasaka, Y., Imai, H., Shinohara, K., Tajika, A., Ioannidis, J. P. A., & Geddes, J. R. (2018). Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: A systematic review and network meta-analysis. *The Lancet*, 391(10128), 1357–1366. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32802-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32802-7)
- Cuijpers, P., Karyotaki, E., Ciharova, M., Miguel, C., Noma, H., & Furukawa, T. A. (2021). The effects of psychotherapies for depression on response, remission, reliable change, and deterioration: A meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 144(3), 288–299. <https://doi.org/10.1111/acps.13335>
- 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>

- Disner, S. G., Beevers, C. G., Haigh, E. A. P., & Beck, A. T. (2011). Neural mechanisms of the cognitive model of depression. *Nature Reviews Neuroscience*, 12(8), 467–477. <https://doi.org/10.1038/nrn3027>
- Freud, S. (1957). Mourning and melancholia. In J. Strachey (Ed. & Trans.), *The standard edition of the complete psychological works of Sigmund Freud* (Vol. 14, pp. 237–258). Hogarth Press. (Original work published 1917)
- Geddes, J. R., Carney, S. M., Davies, C., Furukawa, T. A., Kupfer, D. J., Frank, E., & Goodwin, G. M. (2003). Relapse prevention with antidepressant drug treatment in depressive disorders: A systematic review. *The Lancet*, 361(9358), 653–661. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12599-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12599-8)
- Goodwin, G. M., Aaronson, S. T., Alvarez, O., Arden, P. C., Baker, A., Bennett, J. C., Bird, C., Blom, R. E., Brennan, C., Brusch, D., Burke, L., Campbell-Coker, K., Carhart-Harris, R., Cattell, J., Daniel, A., DeBattista, C., Dunlop, B. W., Eisen, K., Feifel, D., . . . Malievskaia, E. (2022). Single-dose psilocybin for a treatment-resistant episode of major depression. *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*, 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*, 30(12), 1181–1197.
<https://doi.org/10.1177/0269881116675513>
- Griffiths, R. R., Johnson, M. W., Richards, W. A., Richards, B. D., 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), 268–283.
<https://doi.org/10.1007/s00213-006-0457-5>
- Guss, J., Krause, R., & Sloshower, J. (2020). *The Yale manual for psilocybin-assisted therapy of depression: Using acceptance and commitment therapy as a therapeutic frame* [Preprint]. PsyArXiv. <https://doi.org/10.31234/osf.io/u6v9y>
- Haikazian, S., Chen-Li, D. C. J., Johnson, D. E., Fancy, F., Levinta, A., Husain, M. I., Mansur, R. B., McIntyre, R. S., & Rosenblat, J. D. (2023). Psilocybin-assisted therapy for depression: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Research*, 329, Article 115531. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2023.115531>
- Hasler, F., Grimberg, U., Benz, M. A., Huber, T., & Vollenweider, F. X. (2004). Acute psychological and physiological effects of psilocybin in healthy humans: A double-blind, placebo-controlled dose-effect study. *Psychopharmacology*, 172(2), 145–156. <https://doi.org/10.1007/s00213-003-1640-6>

- Hillhouse, T. M., & Porter, J. H. (2015). A brief history of the development of antidepressant drugs: From monoamines to glutamate. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 23(1), 1–21. <https://doi.org/10.1037/a0038550>
- Johnson, M. W., Richards, W. A., & Griffiths, R. R. (2008). Human hallucinogen research: Guidelines for safety. *Journal of Psychopharmacology*, 22(6), 603–620. <https://doi.org/10.1177/0269881108093587>
- Kaminski, D., & Reinert, J. P. (2024). The tolerability and safety of psilocybin in psychiatric and substance-dependence conditions: A systematic review. *The Annals of Pharmacotherapy*, 58(8), 811–826. <https://doi.org/10.1177/10600280231205645>
- Kendler, K. S. (2020). The origin of our modern concept of depression: The history of melancholia from 1780–1880. *JAMA Psychiatry*, 77(8), 863–868. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.4709>
- Kirsch, I., Deacon, B. J., Huedo-Medina, T. B., Scoboria, A., Moore, T. J., & Johnson, B. T. (2008). Initial severity and antidepressant benefits: A meta-analysis of data submitted to the Food and Drug Administration. *PLoS Medicine*, 5(2), Article e45. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.0050045>
- Koster, E. H. W., De Lissnyder, E., Derakshan, N., & De Raedt, R. (2011). Understanding depressive rumination from a cognitive science perspective: The impaired disengagement hypothesis. *Clinical Psychology Review*, 31(1), 138–145. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2010.08.005>
- Li, L. J., Mo, Y., Shi, Z. M., Huang, X. B., Ning, Y. P., Wu, H. W., Yang, X. H., & Zheng, W. (2024). Psilocybin for major depressive disorder: A systematic

- review of randomized controlled studies. *Frontiers in Psychiatry*, 15, Article 1416420. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2024.1416420>
- Marinis, J., Clarke, S. T., Guerin, A. A., Guastella, A. J., & Bedi, G. (2025). Reporting of side-effects in clinical trials of psilocybin-assisted psychotherapy for psychiatric conditions: Systematic review. *BJPsych Open*, 11(6), Article e261. <https://doi.org/10.1192/bjo.2025.10847>
- Marschall, J., Fejer, G., Lempe, P., Prochazkova, L., Kuchar, M., Hajkova, K., & van Elk, M. (2022). Psilocybin microdosing does not affect emotion-related symptoms and processing: A preregistered field and lab-based study. *Journal of Psychopharmacology*, 36(1), 97–113. <https://doi.org/10.1177/02698811211050556>
- McIntyre, R. S., Alsuwaidan, M., Baune, B. T., Berk, M., Demyttenaere, K., Goldberg, J. F., Gorwood, P., Ho, R., Kasper, S., Kennedy, S. H., Ly-Uson, J., Mansur, R. B., McAllister-Williams, R. H., Murrough, J. W., Nemeroff, C. B., Nierenberg, A. A., Rosenblat, J. D., Sanacora, G., Schatzberg, A. F., . . . Maj, M. (2023). Treatment-resistant depression: Definition, prevalence, detection, management, and investigational interventions. *World Psychiatry*, 22(3), 394–412. <https://doi.org/10.1002/wps.21120>
- Muthukumaraswamy, S. D., Baggott, M. J., Schenberg, E. E., Repantis, D., Wolff, M., Forsyth, A., & Noorani, T. (2025). Psychedelic-assisted therapy as a complex intervention: Implications for clinical trial design. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 15, Article 20451253251381074. <https://doi.org/10.1177/20451253251381074>

- National Institute for Health and Care Excellence. (2022). *Depression in adults: Treatment and management* (NICE Guideline NG222).
<https://www.nice.org.uk/guidance/ng222>
- Nichols, D. E. (2016). Psychedelics. *Pharmacological Reviews*, 68(2), 264–355.
<https://doi.org/10.1124/pr.115.011478>
- Oliveira-Maia, A. J., Bobrowska, A., Constant, E., Ito, T., Kambarov, Y., Luedke, H., Mulhern-Haughey, S., & von Holt, C. (2024). Treatment-resistant depression in real-world clinical practice: A systematic literature review of data from 2012 to 2022. *Advances in Therapy*, 41(1), 34–64.
<https://doi.org/10.1007/s12325-023-02700-0>
- Olivier, B., & Olivier, J. D. A. (2024). Efficacy, safety, and tolerability of psychedelics in treatment-resistant depression (TRD). In Y.-K. Kim (Ed.), *Recent advances and challenges in the treatment of major depressive disorder* (pp. 49–66). Springer. https://doi.org/10.1007/978-981-97-4402-2_3
- Organización Mundial de la Salud. (2024, 2 de septiembre). *La salud mental en el trabajo*.
<https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/mental-health-at-work>
- Organización Mundial de la Salud. (2025, 29 de agosto). *Trastorno depresivo (depresión)*. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/depression>
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., . . . Moher, D. (2021). The PRISMA

2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*, 372, Article n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>

Ross, S., Bossis, A., Guss, J., Agin-Liebes, G., Malone, T., Cohen, B., Mennenga, S. E., Belser, A., Kalliontzi, K., Babb, J., Su, Z., Corby, P., & 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>

Rush, A. J., Trivedi, M. H., Wisniewski, S. R., Nierenberg, A. A., Stewart, J. W., Warden, D., Niederehe, G., Thase, M. E., Lavori, P. W., Lebowitz, B. D., McGrath, P. J., Rosenbaum, J. F., Sackeim, H. A., Kupfer, D. J., Luther, J., & Fava, M. (2006). Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: A STAR*D report. *American Journal of Psychiatry*, 163(11), 1905–1917. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.163.11.1905>

Spiers, N., Labate, B. C., Ermakova, A. O., Farrell, P., González Romero, O. S., Gabriell, I., & Olvera, N. (2024). Indigenous psilocybin mushroom practices: An annotated bibliography. *Journal of Psychedelic Studies*, 8(1), 3–25. <https://doi.org/10.1556/2054.2023.00297>

Anexos

Anexo A

Tabla A1

Estrategias de búsqueda utilizadas en las fuentes consultadas

Fecha	Fuente consultada	Ecuación de búsqueda	Filtros aplicados
04/02/2025	PubMed	Psilocybin AND MDD and SSRIs	Últimos 10 años; texto completo disponible
04/02/2025	PubMed	Psilocybin AND depresión resistente al tratamiento AND SSRIs	Últimos 10 años; texto completo disponible
04/02/2025	PubMed	Psilocybin-assisted therapy AND depresión AND SSRIs	Últimos 10 años; texto completo disponible
04/02/2025	PubMed	Psilocibina AND TDM AND antidepresivos	Últimos 10 años; texto completo disponible
04/02/2025	PubMed	Psilocibina AND MDD AND adverse effects	Últimos 10 años; texto completo disponible
04/02/2025	PubMed	Psilocybin AND potencial terapéutico AND depresión	Últimos 10 años; texto completo disponible
06/02/2025	SciELO	Replicación de ecuaciones principales	Últimos 10 años; texto completo disponible
12/02/2025	PubMed	psilocybin AND escitalopram AND depression	Últimos 10 años; texto completo disponible
13/02/2025	Cochrane Library	psilocybin AND escitalopram	Últimos 10 años; texto completo disponible
13/02/2025	Cochrane Library	psilocybin AND escitalopram AND depression	Últimos 10 años; texto completo disponible
13/02/2025	PubMed	psilocybin AND escitalopram	Últimos 10 años; texto completo disponible
13/02/2025	PubMed	psilocybin AND escitalopram AND depression	Últimos 10 años; texto completo disponible
13/02/2025	PubMed	psilocybin AND depression AND antidepressants	Últimos 10 años; texto completo disponible
05/03/2025	EBSCOhost	psilocybin AND escitalopram AND depression	Últimos 10 años; texto completo disponible

Fecha	Fuente consultada	Ecuación de búsqueda	Filtros aplicados
05/03/2025	EBSCOhost	psilocybin AND escitalopram	Últimos 10 años; texto completo disponible
05/03/2025	MEDLINE (Ovid)	psilocibina AND escitalopram	Últimos 10 años; texto completo disponible
11/03/2025	Semantic Scholar	psilocybin AND escitalopram	Últimos 10 años
11/03/2025	Semantic Scholar	psilocybin AND escitalopram AND depression	Últimos 10 años
11/03/2025	Semantic Scholar	psilocybin AND depression AND antidepressants	Últimos 10 años

Nota. Las ecuaciones fueron adaptadas a la sintaxis disponible en cada fuente consultada. Los resultados de cada ecuación no se informan por separado debido al solapamiento entre búsquedas, fuentes y registros; el total consolidado y las etapas sucesivas de selección se presentan en la Tabla 2.

Anexo B

Tabla A2

Instrumentos de evaluación utilizados en los estudios incluidos

Sigla	Nombre completo	Dimensión principal
QIDS-SR	Quick Inventory of Depressive Symptomatology–Self-Report	Severidad depresiva
QIDS-SR16	16-Item Quick Inventory of Depressive Symptomatology–Self-Report	Severidad depresiva
GRID-HAMD	GRID-Hamilton Depression Rating Scale	Severidad depresiva
MADRS	Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale	Severidad depresiva
MEQ30	30-Item Mystical Experience Questionnaire	Experiencia mística
HAM-D	Hamilton Depression Rating Scale	Severidad depresiva
HAM-D-17	17-Item Hamilton Depression Rating Scale	Severidad depresiva
BDI	Beck Depression Inventory	Severidad depresiva
BDI-1A	Beck Depression Inventory-1A	Severidad depresiva
BDI-II	Beck Depression Inventory-II	Severidad depresiva
PHQ-9	Patient Health Questionnaire-9	Síntomas depresivos
STAI	State-Trait Anxiety Inventory	Ansiedad estado y rasgo
STAI-T	State-Trait Anxiety Inventory, Trait Subscale	Ansiedad rasgo
HAM-A	Hamilton Anxiety Rating Scale	Severidad de la ansiedad
GAD-7	Generalized Anxiety Disorder-7	Síntomas de ansiedad generalizada
C-SSRS	Columbia-Suicide Severity Rating Scale	Ideación y conducta suicida
SIDAS	Suicidal Ideation Attributes Scale	Ideación suicida
SHAPS	Snaith-Hamilton Pleasure Scale	Anhedonia
GAF	Global Assessment of Functioning	Funcionamiento global

Sigla	Nombre completo	Dimensión principal
WSAS	Work and Social Adjustment Scale	Funcionamiento e impacto social y laboral
WEMWBS	Warwick-Edinburgh Mental Well-being Scale	Bienestar mental
EQ-5D-3L	EuroQol 5-Dimension 3-Level	Calidad de vida relacionada con la salud
EQ-VAS	EuroQol Visual Analogue Scale	Estado de salud percibido
PANAS	Positive and Negative Affect Schedule	Afecto positivo y negativo
PTCS	Post-Treatment Changes Scale	Cambios percibidos después del tratamiento
CGI-S	Clinical Global Impression–Severity	Gravedad clínica global
CGI-I	Clinical Global Impression–Improvement	Mejoría clínica global
11D-ASC	11-Dimensional Altered States of Consciousness Rating Scale	Experiencia subjetiva aguda
BEAQ	Brief Experiential Avoidance Questionnaire	Evitación experiencial
FS	<i>Flourishing Scale</i>	Florecimiento o bienestar
5D-ASC	5-Dimensional Altered States of Consciousness Rating Scale	Experiencia subjetiva aguda