



FACULTADE DE MEDICINA
E ODONTOLOXÍA

Traballo de
fin de grao

Papel da Psilocibina no tratamento de Trastorno de Depresión Maior

Papel de la Psilocibina en el tratamiento de Trastorno de Depresión Mayor

Psilocybin's role in the treatment of Major Depression Disorder

Autor: Guilherme Manuel Galvão Lopes

Titora: Isabel Salazar Bernard

Titor: Francisco Javier Vicente Alba

Cotitor: José Antonio Campos Pérez

Departamento: Departamento de Psiquiatría, Radiología, Salud Pública, Enfermería y Medicina

Xuño de 2024

Traballo de Fin de Grao presentado na Facultade de Medicina e Odontoloxía da Universidade de Santiago de Compostela para la obtención do Grao en Medicina

AGRADECIMIENTOS

A mis amigos con quienes sigo compartiendo memorables momentos tras largos años y por siempre ser refugio y faro de la realidad al mismo tiempo.

A Beatriz, por haber estado incondicionalmente a mi lado, tanto en la superación de momentos difíciles como en la celebración de mis pequeñas victorias, y por todo lo que me enseña cada día.

A mi madre y a mi padre, por haberme guiado siempre con los grandes principios de solidaridad y libertad y por todos los sacrificios que hicieron por mí.

A mi abuelo y a mi abuela, por toda la personalidad, las historias y las enseñanzas que me transmitieron a lo largo de sus vidas.

A mis tutores, la Dra. Isabel Salazar Bernard, el Dr. Francisco Javier Vicente Alba y el Dr. José Antonio Campos, por su disponibilidad y apoyo en la realización de este trabajo.

A las ciudades de Girona y Santiago de Compostela, que aunque sean diferentes en muchos aspectos, ambas han dejado en mis recuerdos una huella de la grandiosidad de sus culturas, pueblos e historias.

ÍNDICE

ÍNDICE DE ABREVIATURAS	5
ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS	6
RESUMO	7
RESUMEN	8
ABSTRACT	9
INTRODUCCIÓN	10
1. Definición de Trastorno de Depresión Mayor	10
2. Epidemiología de la Depresión Mayor	10
3. Etiopatogenia del TDM	11
4. Diagnóstico	16
5. Clasificación del TDM	17
6. Curso e Evolución	18
7. Tratamiento del TDM y Nuevos Abordajes	19
8. Psilocibina, Farmacología e Efectos	21
9. Contextualización Histórica de los Psicodélicos y de la Psilocibina	22
10. Potencial Terapéutico de la Psilocibina	22
OBJETIVOS	24
MATERIAL Y MÉTODOS	25
RESULTADOS	27
DISCUSIÓN	39
CONCLUSIONES	42
BIBLIOGRAFÍA	43

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

AT - Antidepresivos Tricíclicos

BDNF - Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro

BID-II - Inventario de Depresión de Beck-II

C-SSRS - Columbia Suicide Severity Rating Scale

CGI - Impresión Clínica Global

DSM-V - Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders V

DMN - Red neuronal de modo predeterminado

FSC - Flujo sanguíneo cerebral

HAM-A - Hamilton Anxiety Rating Scale

HAM-D - Hamilton Depression Rating Scale

HHA - Hipotalámico-Hipofisario-Adrenal

IMAO - Inhibidores del metabolismo monoaminérgico

IRSN - Inhibidores de la Recaptación de Serotonina y Noradrenalina

ISRS - inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

LSD - Dietilamida de ácido lisérgico

LCEPT - Vía Límbico-Córtico-Estriado-Pálido-Talámica

MADRS - Montgomery-Asberg Depression Rating Scale

NMDA - N-metil-D-aspartato

PET - Tomografía por Emisión de Positrones

PHQ-9 - Patient Health Questionnaire-9

QIDS - Quick Inventory of Depressive Symptomatology

SNA - Sistema Nervioso Autónomo

SNP - Polimorfismo de un solo Nucleótido

SDS - Sheehan Disability Scale

S-TAI - State-Trait Anxiety Inventory

TDM – Trastorno de Depresión Mayor

TRD – Depresión Resistente al Tratamiento

WEMWBS - Warwick-Edinburgh Mental Wellbeing Scale

ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

Figura 1. Factores Etiopatogénicos del TDM y sus interacciones	16
Figura 2. Curso típico del Trastorno de Depresión Mayor.....	19
Figura 3. Diagrama de Flujo representativo de la estrategia de búsqueda	26
Figura 4. Metodología de Davis et al. (adaptada del propio Davis et al.)	31
Tabla 1. Resumen de los estudios incluidos y analizados en esta revisión	37

RESUMO

Introdución: O trastorno de depresión maior é, na actualidade, unha das enfermidades que máis contribúe á carga de enfermidade global. Por outra banda, tamén se caracteriza por ser unha enfermidade con altos niveis de recurrencia e resistencia ao tratamento. Estas dúas premisas acaban por levar á conclusión de que son necesarias novas formas de tratamento para este trastorno. Coa aparición recente dunha nova onda na investigación psiquiátrica, están a xurdir múltiples ensaios sobre a capacidade dos compoñentes psicodélicos para facer fronte aos cadros depresivos. Dentro destes compoñentes, a psilocibina asume un papel central. É necesario profundar o coñecemento sobre o potencial da psilocibina no tratamento da depresión maior.

Obxectivos: Realizar unha síntese da evidencia científica existente sobre o uso da psilocibina como tratamento do trastorno de depresión maior (TDM), non exclusivamente resistente. Ademais, describir os resultados da comparación entre o tratamento con psilocibina e escitalopram, e a acción da psilocibina na clínica ansiosa, ideación suicida e discapacidade asociadas ao TDM. Por último, describir a tolerancia e os efectos adversos da psilocibina

Metodoloxía: Busca realizada a través da base de datos PubMed, Scopus e Cochrane. Selección de estudos experimentais, con máximo de 10 anos dende a publicación, relativos ao uso de psilocibina en pacientes con trastorno de depresión maior. Inclusión e análise dos ensaios que estaban conforme cos criterios de inclusión e exclusión.

Resultados: Foron seleccionados 5 ensaios sobre o uso de psilocibina en contexto de TDM para análise nesta revisión. 3 dos ensaios comparaban o tratamento con psilocibina cun grupo de placebo, demostrando os importantes efectos antidepressivos da psilocibina. 1 dos ensaios comparaba o tratamento inmediato de psilocibina con un tratamento retrasado, demostrando que a psilocibina presenta unha rápida e intensa acción antidepressiva. Outro dos ensaios comparaba a psilocibina co escitalopram, neste a psilocibina non demostrou superioridade terapéutica.

Conclusión: A evidencia presente nos estudos permite concluír que a psilocibina reduce significativamente a sintomatoloxía e a severidade depresiva en TDM. Hai unha clara superioridade do tratamento de psilocibina en comparación cos controis de placebo. A psilocibina tamén demostrou actuar para a mellora da clínica ansiosa, discapacidade, benestar mental e presentando taxas de resposta e remisión superiores ao placebo. Con todo, comparando co escitalopram non demostrou superioridade significativa en ningún parámetro. Presentou unha boa tolerabilidade sen efectos adversos graves e unha incidencia de moderados semellante á do escitalopram.

Palabras clave: psilocibina, trastorno de depresión maior, depresión

RESUMEN

Introducción: El trastorno de depresión mayor es, hoy en día, una de las enfermedades que más contribuye para la carga de enfermedad global. Por otra parte, se caracteriza por presentar altos niveles de recurrencia y resistencia al tratamiento. Estas premisas llevan a la conclusión que son necesarias nuevas formas de tratamiento para este trastorno. Con el apareamiento de una nueva ola en la investigación psiquiátrica, están surgiendo múltiples ensayos sobre la capacidad de los compuestos psicodélicos para hacer frente a los cuadros depresivos. Dentro de estos compuestos, la psilocibina asume un papel central. Es necesario profundizar el conocimiento sobre el potencial de la psilocibina en el tratamiento de la depresión mayor.

Objetivos: realizar una síntesis de la evidencia científica existente sobre el uso de la psilocibina como tratamiento del trastorno de depresión mayor (TDM), no exclusivamente resistente. Además, describir los resultados de la comparación entre tratamiento de psilocibina y escitalopram y la acción de la psilocibina en la clínica ansiosa, ideación suicida y discapacidad asociadas al TDM. Por último, describir la tolerancia y efectos adversos de la psilocibina.

Metodología: Búsqueda realizada a través de la base de datos PubMed, Scopus y Cochrane. Selección de estudios experimentales, con máximo de 10 años desde publicación, relativos al uso de psilocibina en pacientes con trastorno de depresión mayor. Inclusión y análisis de los ensayos que estaban conforme los criterios de inclusión y exclusión.

Resultados: Fueron seleccionados 5 ensayos sobre el uso de psilocibina en contexto de TDM para análisis en esta revisión. 3 de los ensayos comparaban el tratamiento de psilocibina con un grupo de placebo, demostrando los importantes efectos antidepresivos de la psilocibina. 1 de los ensayos comparaba el tratamiento inmediato de psilocibina con un tratamiento retrasado, demostrando que la psilocibina presenta una rápida e intensa acción antidepresiva. Otro de los ensayos comparaba la psilocibina con el escitalopram, en este la psilocibina no ha demostrado superioridad terapéutica.

Conclusiones: La evidencia presente en los estudios permite concluir que la psilocibina reduce significativamente la sintomatología y la severidad depresiva en TDM. Hay una clara superioridad del tratamiento de psilocibina comparado a los controles de placebo. La psilocibina ha demostrado también actuar en la mejoría de la clínica ansiosa, discapacidad, bienestar mental con altas tasas de respuesta y remisión. Sin embargo, comparando con escitalopram no ha demostrado superioridad significativa en ningún parámetro. Presentó buena tolerabilidad sin efectos adversos severos e incidencia de moderados similar a escitalopram.

Palabras clave: psilocibina, trastorno de depresión mayor, depresión

ABSTRACT

Introduction: Major depressive disorder is currently one of the diseases that contributes most to the global burden of disease. Moreover, it is also characterized by high levels of recurrence and treatment resistance. These two premises lead to the conclusion that new treatment approaches are necessary for this disorder. With the recent emergence of a new wave in psychiatric research, multiple trials are arising regarding the potential of psychedelic compounds to address depressive symptoms. Within these compounds, psilocybin assumes a central role. It is necessary to deepen our understanding of the potential of psilocybin in the treatment of major depression.

Objectives: To conduct a synthesis of the existing scientific evidence on the use of psilocybin as a treatment for major depressive disorder (MDD), not exclusively treatment resistant. Additionally, to describe comparison between psilocybin treatment and escitalopram, and the action of psilocybin on anxious symptoms, suicidal ideation, and disability associated with MDD. Finally, to describe the tolerance and adverse effects of psilocybin.

Methodology: A search was conducted through PubMed, Scopus, and Cochrane databases. Experimental studies published within the last 10 years related to the use of psilocybin in patients with major depressive disorder were selected. Inclusion and analysis of trials were conducted based on predefined inclusion and exclusion criteria.

Results: Five trials on the use of psilocybin in the context of MDD were selected for analysis in this review. Three of the trials compared psilocybin treatment with a placebo group, demonstrating the significant antidepressant effects of psilocybin. One of the trials compared immediate psilocybin treatment with delayed treatment, showing that psilocybin has a rapid and intense antidepressant action. Another trial compared psilocybin with escitalopram, where psilocybin did not demonstrate therapeutic superiority.

Conclusion: The evidence from these studies allows us to conclude that psilocybin significantly reduces symptomatology and depressive severity in MDD. There is a superiority of psilocybin treatment compared to placebo controls. Psilocybin has also shown to improve anxious symptoms, disability, mental well-being, and present response and remission rates superior to placebo. However, compared to escitalopram, it has not demonstrated significant superiority in any parameter. It showed good tolerability without severe adverse effects and an incidence of moderate adverse effects similar to escitalopram.

Keywords: psilocybin, major depressive disorder, depression

INTRODUCCIÓN

El trastorno de Depresión Mayor (TDM) es una enfermedad que además de tener alta prevalencia, provoca una gran reducción de la calidad de vida del individuo, tanto a través de consecuencias directas, como por los factores sociales, funcionales y comorbilidades que la enfermedad conlleva (1). Por otro lado, es un trastorno con una etiopatogenia multifactorial y gran complejidad lo que implica una mayor dificultad para su tratamiento.

Una gran porción de los pacientes con episodios de TDM evolucionan a formas resistentes al tratamiento, formas que implican más comorbilidad y mayor afectación funcional del paciente. Esta elevada tasa de resistencia al tratamiento por parte del TDM, lleva a la conclusión de que es fundamental el desarrollo de nuevos abordajes terapéuticos con una acción más rápida y eficaz frente a los trastornos depresivos. Dentro de estas nuevas modalidades, las terapias con compuestos psicodélicos, fundamentalmente la psilocibina, están revelando un gran potencial terapéutico frente a varias patologías psiquiátricas como es la depresión mayor (2).

1. Definición de Trastorno de Depresión Mayor

Para caracterizar el TDM debemos tener en cuenta que este es un trastorno de alta complejidad, tanto a nivel fisiopatológico, cómo a nivel diagnóstico y terapéutico. Según el DSM-V, el TDM está inserido dentro de la clasificación de Trastornos Depresivos e es el principal cuadro de este grupo de enfermedades que comparten diversas características: sensaciones de tristeza, irritabilidad y ausencia de propósito juntamente con alteraciones cognitivas y somáticas que conllevan una importante incapacidad del individuo. La depresión mayor resulta, por lo tanto, de un conjunto de síntomas que establecen un síndrome con duración de al mínimo de 2 semanas y posterior remisión asociada a frecuente recurrencia de episodios con alteraciones neurovegetativas e afectivas más allá de las cognitivas (3).

Es fundamental, para un correcto abordaje del TDM, diferenciar los trastornos depresivos unipolares, dentro de los cuales se encuentra el trastorno de depresión mayor y que no poseen en su evolución síntomas maníacos, de los trastornos bipolares, que sí presentan síntomas de episodios maníacos como agitación, verborrea, locuacidad inusual, entre otros (4).

2. Epidemiología del TDM

El TDM es una de las principales causas de pérdida de capacidades psicosociales y de alienación del individuo respecto a la sociedad. La OMS apunta para que en 2030 sea la

enfermedad más importante para la carga global de enfermedad. La alta incidencia del TDM haz con que cerca de 20% de los individuos presente por lo menos un episodio de TDM al largo de su vida. Además, el TDM es una patología con una tasa de recurrencia global de 80%, siendo la recurrencia aún más frecuente en pacientes que hayan ya sufrido múltiples episodios (4).

3. Etiopatogenia de la Depresión Mayor

La etiopatogenia del trastorno de depresión mayor es de índole multifactorial. Están asociados factores biológicos y psicosociales, no existiendo un evidente mecanismo causante, necesario y suficiente, para el desarrollo de la enfermedad. La heterogeneidad y la dificultad en entender de forma integrada los mecanismos inherentes al TDM son de los factores que más contribuyen al elevado fracaso terapéutico dentro de este trastorno.

Dentro de los factores asociados al desarrollo de TDM, se encuentran con gran relevancia, los factores socioeconómicos. Las dificultades materiales e económicas del individuo y de su entorno familiar (por ejemplo la dificultad para pagar facturas) están asociadas a un mayor riesgo de desarrollar trastornos depresivos y en específico de TDM (5). Además, se distinguen también determinantes sociales como la desigualdad de género, condiciones laborales, la nutrición, entre muchos otros agentes que actúan como estresores crónicos en el desarrollo del TDM (6).

Dentro de los factores psicológicos determinantes para los trastornos depresivos son predominantes la prevalencia de baja autoestima, alta vulnerabilidad ante el rechazo, rasgos de neuroticismo y rumiaciones constantes. Todos estos, presentan lazos de asociación con el desarrollo de TDM (6).

Por último, pero con gran importancia, existen los determinantes biológicos que ejercen un papel multidimensional en la aparición de los trastornos depresivos. Relativamente a estos factores la diferenciación entre etiopatogenia y fisiopatología se torna más tenue . En cuanto a estos factores biológicos distinguimos:

a) Neurotransmisores Monoaminérgicos

La hipótesis monoaminérgica relaciona el desarrollo de depresión y su fisiopatología con alteraciones deficitarias de neurotransmisores monoaminérgicos en las hendiduras sinápticas. Los neurotransmisores en esta teoría se caracterizan por tener un grupo amina y son la dopamina, noradrenalina y serotonina. Esta teoría se ha construido teniendo por base la mejoría de sintomatología depresiva al usar fármacos, como la iproniazida (inhibidor de la monoamina

oxidasa), que impedían la reducción de los niveles de serotonina y noradrenalina (7). Según la hipótesis monoaminérgica los cambios fisiopatológicos en la depresión son entonces resultado de los déficits de neurotransmisores monoaminérgicos, como la serotonina, en las hendiduras sinápticas y procesos neuronales.

Con el recurso a pruebas de imagen, como la Tomografía por Emisión de Positrones (PET) y la Resonancia Magnética (RM), se han conseguido visualizar las vías neuronales involucradas en los cambios fisiopatológicos del TDM y algunos de sus alteraciones metabólicas. Dentro de estas vías la vía límbico-córtico-estriado-pálido-talámica (LCEPT) es la de mayor transcendencia conectando distintas zonas del sistema nervioso central: corteza prefrontal, amígdala, hipocampo, núcleos talámicos y globo pálido interno. En el epicentro de esta vía se hallan las neuronas y circuitos de la serotonina, noradrenalina y dopamina (8).

La serotonina es producida principalmente en los núcleos del rafe y está involucrada en múltiples procesos fisiológicos, son ejemplos el sueño y el apetito. Las situaciones en que su actividad se ve disminuida, sea por disminución de síntesis, metabolismo o recaptación, se han visto asociados a los trastornos depresivos. Estudios con recurso a imágenes de PET han observado menores niveles pre y postsinápticos de serotonina en pacientes con patología depresiva sin tratamiento (9). Los cambios en las vías serotoninérgicas han sido los más investigados a causa de la teoría monoaminérgica, con el desarrollo de los ISRS, sin embargo, hoy en día, se están investigando también distintas dianas terapéuticas en relación con esta misma hipótesis monoaminérgica, las vías noradrenérgicas y dopaminérgicas.

El sistema noradrenérgico es también parte integrante de la teoría monoaminérgica. La producción de noradrenalina ocurre fundamentalmente en neuronas situadas a nivel del locus coeruleus. El uso de fármacos, como la Reserpina, se han asociado a efectos adversos de sintomatología depresiva a través de una menor liberación de noradrenalina (10). Además, se ha observado una disminución de la actividad noradrenérgica en pacientes que habían padecido de TDM (8). Estas observaciones son resultado del papel importante del sistema noradrenérgico en los procesos de evolución de los trastornos depresivos.

Por otro lado, en la hipótesis monoaminérgica, se destaca también el rol del sistema dopaminérgico. La vía dopaminérgica de mayor relevancia a nivel psiquiátrico es la mesolímbica que se extiende desde el troncoencéfalo hacia el sistema límbico. La menor actividad de esta vía se correlaciona con alteraciones comportamentales tales como la anhedonia y la falta de motivación en pacientes con trastornos depresivos (11).

La teoría monoaminérgica ha representado un grande avance en el estudio de la etiopatogenia de la depresión e en el desarrollo de nuevos antidepresivos. A pesar de estos avances, la existencia de múltiples pacientes con TDM sin respuesta a las terapias con ISRS e otros fármacos, y el tiempo que tardan estos antidepresivos en actuar, han creado la necesidad de teorías complementares y de hipótesis más completas que relacionen de forma integrada los distintos circuitos neuronales y que expliquen con más precisión las alteraciones etiopatogénicas y fisiopatológicas de los trastornos depresivos (7).

b) Alteración del sistema GABAérgico

El GABA es el principal neurotransmisor inhibitorio del organismo. Este neurotransmisor participa activamente en los mecanismos regulatorios de múltiples vías neuronales y por eso se presenta también como un importante factor para el desarrollo del TDM. Recientemente se ha notado una tendencia para menores niveles de actividad del sistema GABAérgico en episodios de trastornos depresivos (12).

c) Alteraciones del sistema Glutamatérgico

El Glutamato, por su parte, es un aminoácido que asume en el organismo el papel de principal neurotransmisor excitatorio. Tiene una multitud de funciones a nivel del sistema nervioso central (SNC) entre las cuales están el desarrollo, migración y diferenciación neuronales. La acción del glutamato se ve regulada por distintas vías, con gran transcendencia de los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) que actúan en la inhibición de liberación presináptica de glutamato. Distintos estudios han establecido una relación entre la patología depresiva y los niveles de glutamato, en estudios postmortem de pacientes que habían sufrido de TDM se han observado niveles más elevados de glutamato en la corteza cerebral (13). Por otro lado, otros estudios sobre la patogenia de la depresión unipolar han observado una disminución del glutamato a nivel de la corteza del cíngulo anterior (14).

d) Alteraciones en el eje Hipotalámico-Hipofisario-Adrenal (HHA)

El eje HHA, es un sistema neuroendocrino que resulta de la interacción y feedback entre el hipotálamo, la hipófisis y la corteza adrenal de las glándulas suprarrenales. Este sistema tiene cómo resultado final la biosíntesis y liberación de cortisol en situaciones de estrés, entre otras. El estrés crónico se traduce, en diversas ocasiones, en una desregulación del equilibrio de este sistema HHA. Alteraciones como la subida de los valores de CRH y los consecuentes aumentos de cortisol con cambios hipertróficos adrenales han sido registrados en pacientes con depresión. La presencia de hipercortisolismo que conlleva el estrés crónico tiene implicaciones a nivel del

hipocampo, corteza prefrontal y región de la amígdala. A nivel del hipocampo hay un aumento de cortisol que se ha asociado a dificultades de adaptación ante cambios en el entorno. En la amígdala, el hipercortisolismo tiene asociadas una hiperexcitabilidad e hiperreactividad al estrés acompañadas de un deterioro de procesos cognitivos (15). Estas alteraciones observadas en el eje HHA son características patológicas involucradas en el desarrollo de trastornos depresivos.

e) Alteraciones en Neuroplasticidad

El sistema nervioso es un rede caracterizada por una importante capacidad de reorganización. La neuroplasticidad del cerebro permite la creación de nuevas redes neuronales y conexiones entre distintas áreas cerebrales, no solamente durante la infancia. Involucrado en este proceso de neuroplasticidad está el BDNF, estableciendo un puente entre la etiopatogenia de los trastornos depresivos y factores genéticos. Los polimorfismos de un solo nucleótido (SNPs) del gen de BDNF y sus interacciones con otros factores se han correlacionado con el TDM y hay evidencias de que el BDNF se encuentra disminuido en determinados pacientes que sufren de TDM (6) (16). La relación establecida entre la neuroplasticidad, los niveles de BDNF y la capacidad de adaptación del individuo a situaciones de estrés, ponen en evidencia el importante rol de la neuroplasticidad y del propio BDNF en los mecanismos etiopatogénicos de la depresión.

f) Influencia de la Genética

La genética ha demostrado en varios estudios tener un importante papel en el desarrollo del TDM. Existe una mayor incidencia del trastorno en individuos con antecedentes en familiares de 1er grado y múltiples estudios con gemelos apuntan a una predisposición genética en una porción de la población con TDM (17). Además, los polimorfismos en el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y la consecuente menor neuroplasticidad evidencian la importancia de la genética en el apareamiento de trastornos depresivos en determinadas poblaciones.

g) Alteraciones en el Eje Cerebro-Intestino-Microbiota

El eje que engloba las relaciones entre la flora microbiana intestinal y el sistema nervioso central está compuesto por múltiples factores. Las conexiones entre estos 2 sistemas del eje derivan fundamentalmente de la regulación de neurotransmisores por metabolitos moduladores producidos en la flora intestinal; de la activación inmunitaria a nivel intestinal y liberación de moléculas proinflamatorias periféricas (cómo las citoquinas IL-6 y IL-17) que influyen

procesos de neuroinflamación; de la acción del sistema nervioso entérico en la modulación de neurotransmisores y funciones inmunitarias y al mismo tiempo en la composición de la microbiota intestinal; de la influencia del nervio vago, responsable por integrar a nivel del sistema nervioso central los señales inflamatorios producidos a nivel intestinal (18) (19).

Las alteraciones en la nutrición del organismo y las consecuentes alteraciones a nivel del microbiota intestinal ponen en evidencia la influencia que tienen tanto la dieta, como los cambios en estilo de vida, en el desarrollo de los trastornos depresivos.

h) Alteraciones Inflamatorias

En los últimos años ha existido un progreso en la investigación de la asociación entre actividad proinflamatoria y evolución de la depresión. Se han demostrado aumentos en los niveles de moléculas y citoquinas proinflamatorias (Interleucinas 1 y 6, factor de necrosis tumoral alfa y proteína C reactiva) en pacientes con depresión mayor (20) (21). Por otro lado, hay también evidencia de que tratamientos antiinflamatorios en patologías con un estado inflamatorio subyacente pueden provocar una mejoría de la sintomatología de índole depresiva mismo que no haya regresión de la patología de base. Un ejemplo de esta mejoría de síntomas depresivos a través de fármacos con actividad antiinflamatoria es el Etanercept, que en el tratamiento de pacientes con psoriasis demostró efectos antidepresivos mismo sin haber cambiado la restante sintomatología psoriásica (22).

La teoría más aceptada para explicar de qué manera y porque razón se dan estos cambios en el contexto de la inflamación, asume que estos son resultado de estrategias adaptativas en que el organismo, ante una situación patológica que conlleva acciones proinflamatorias, intenta disminuir la propia actividad del individuo (por ejemplo induciendo la anhedonia y fatiga) de forma a poder combatir más fácilmente esa situación patológica (15).

i) Alteraciones en la Actividad de circuitos neuronales

A través de la neuroimagen se han conseguido observar múltiples alteraciones de actividad en distintas áreas cerebrales de pacientes con TDM. Con el recurso a pruebas de PET, se han encontrado alteraciones en la red neuronal de modo predeterminado, circuito responsable por la actividad neuronal en reposo y que en la depresión se halla implicada con el apareamiento de las rumiaciones. En este circuito, los pacientes con depresión presentan un hipermetabolismo a nivel del tálamo y del giro cingulado con un aumento de la conexión entre estas dos zonas (23).

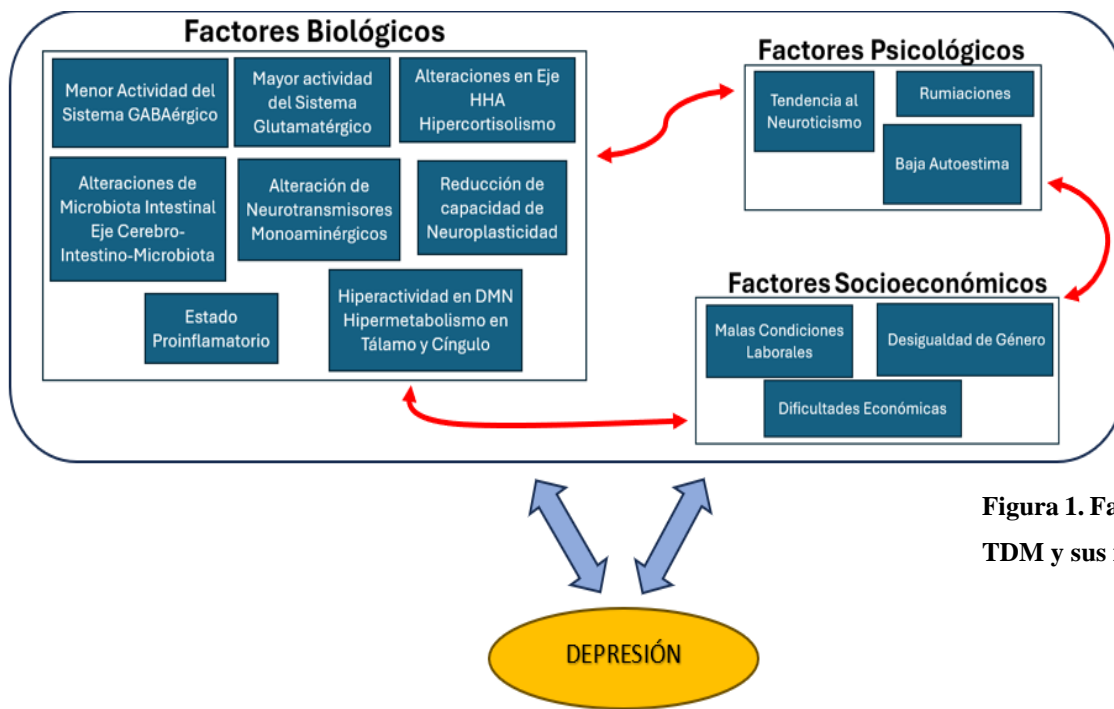


Figura 1. Factores Etiopatogénicos del TDM y sus interacciones.

4. Diagnóstico de TDM

El diagnóstico del trastorno de depresión mayor está recogido en el DSM-V, quedando estipulados como criterios diagnósticos (3):

- Presencia de por lo menos 5 síntomas depresivos por más de 2 semanas y que uno de ellos sea obligatoriamente ánimo depresivo o anhedonia. Los síntomas depresivos pueden ser: ánimo depresivo predominante; disminución del placer e interés en actividades en las que antes el paciente encontraba placer (anhedonia); pérdida de peso o alteraciones de apetito no asociadas a cambios dietéticos; predominio de insomnio o hipersomnias; agitación o enlentecimiento psicomotor; sensación de fatiga casi todos los días; sentimientos de inutilidad o de culpabilidad inapropiados; disminución de la capacidad de concentración o de toma de decisiones; pensamientos de muerte e ideación suicida recurrentes o intentos autolíticos.
- Tiene además que existir, junto con esta sintomatología, una pérdida de funcionalidad asociada;
- La afectación no puede ser resultado del consumo de sustancias ni de otras condiciones médicas preexistentes;
- No pueden estar asociados episodios maníacos o hipomaníacos;
- Por último, el episodio no puede ser mejor explicado por un trastorno psicótico o del espectro de la esquizofrenia.

Una elevada proporción de los trastornos depresivos sigue sin diagnosticar, lo que representa una importante barrera al tratamiento y resolución de estas enfermedades. A nivel de la atención

primaria, etapa fundamental del sistema sanitario para el diagnóstico de los trastornos depresivos, encontramos herramientas como el *Patient Health Questionnaire* (PHQ-9) para la detección del TDM usando los 9 síntomas establecidos en el primer criterio diagnóstico del DSM-V.

Para el diagnóstico, pero sobre todo para una valoración más específica del TDM, se recurre fundamentalmente a las escalas Hamilton (HAM-D) y Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS). Estas son de gran importancia para definir aspectos como la severidad del trastorno, implicada en las consideraciones de tratamiento, y para detectar cambios durante el seguimiento del paciente (24). La escala dispone actualmente de 17 ítems puntuables, considerando por ejemplo el estado de ánimo, insomnio, alteraciones psicomotoras y síntomas somáticos, de forma a clasificar la depresión en: no depresión (entre 0 y 7 puntos); ligera (entre 8 y 13 puntos); moderada (entre 14 y 18 puntos); severa (entre 19 y 22) y muy severa con 23 o más puntos (25). La escala HAM-D se considera superior a otras en la detección de síntomas ansiosos y de melancolía presentes en algunos subtipos del TDM (26).

Por otro lado, la escala MADRS está compuesta por 10 ítems, por ejemplo presencia de pensamientos pesimistas y tensión interna, y la puntuación total final puede variar entre 0 y 60. Las categorías en el MADRS son: normalidad (entre 0 y 6 puntos), depresión ligera (entre 7 y 19), depresión moderada (entre 20 y 34) y depresión severa (a partir de 34 puntos) (27). Esta está empezando a sustituir la escala HAM-D en ensayos sobre psicofarmacología debido a su mayor capacidad para detectar cambios durante los tratamientos antidepressivos, sin embargo tiene una menor sensibilidad para la detección de ciertos síntomas y subtipos de trastornos depresivos (26).

Además de estas, hay una multitud de otras escalas usadas en la evaluación del episodio de TDM, entre ellas se destacan las escalas QIDS, BID-1ª y BID-II de depresión, las escalas HAM-A y S-TAI de síntomas ansiosos, la C-SSRS de ideación suicida, las escalas SDS, CGI y WEMWBS de discapacidad, afectación global de enfermedad y bien estar respectivamente.

5. Clasificación del TDM

La clasificación y distinción del TDM resulta importante por las implicaciones terapéuticas que conlleva. Al integrar la categoría de trastornos depresivos es importante distinguirlo de otros cuadros con los que se relaciona y distinguir sus varias formas de presentación. Dentro de la depresión mayor podemos distinguir distintos subtipos según la gravedad del cuadro, su

asociación a alteraciones psicóticas, su duración y recurrencia. Se identifican a través de estos especificadores, múltiples formas de TDM por ejemplo el trastorno de depresión mayor con características melancólicas, con ansiedad o con características psicóticas.

En esta revisión sistemática asumen especial importancia los subtipos de Trastorno Depresivo Persistente y la Depresión Resistente al Tratamiento (TRD).

El Trastorno de Depresión Persistente, también llamado de distimia, tiene como criterios diagnósticos: “el predominio de un estado de ánimo depresivo de por lo menos 2 años de duración; presencia de síntomas de hiporexia/hiperfagia, insomnio/hipersomnias, fatiga, baja autoestima, falta de concentración y sentimientos de desesperanza; no hay remisión de los síntomas durante más de 2 meses seguidos; posible presencia de criterios de TDM durante más de 2 años; el cuadro no es mejor explicado por esquizofrenia, trastornos esquizoafectivos (...); los síntomas no se pueden atribuir a efectos de una sustancia o cuadro orgánico; existe asociado al cuadro una disfunción social entre otras” (3). La importancia de este cuadro dentro del propio TDM reside en la cantidad de pacientes que acaban desarrollando un cuadro menos intenso pero persistente y constante, no siguiendo el típico ciclo de episodios y recurrencias de la mayoría de los pacientes con TDM.

Por otra parte, la TRD tiene una definición menos obvia y consensual, presentando diferentes estadios y una importante evolución temporal. Anteriores definiciones de TRD se basaban en cuadros depresivos sin respuesta adecuada a uno o más tratamientos antidepresivos adecuados (28). Sin embargo, a día de hoy, la más común definición de TRD en revisiones bibliográficas es de cuadro de TDM con respuesta inadecuada ($\leq 50\%$ de mejoría de síntomas) a 2 o más tratamientos antidepresivos adecuados (29). Esta última es la definición de TRD usada en esta revisión. La importancia de la TRD se debe fundamentalmente a su elevada prevalencia y su asociación a un mayor número de comorbilidades. Un estudio realizado en Estados Unidos de América y que parte desde esta misma definición de TRD apunta a que 30.9% de los pacientes con TDM tienen resistencia al tratamiento y que la TRD se presenta en 1.1% de la población, con costes sociales más elevados que la forma no resistente del TDM (30).

6. Curso e Evolución del TDM

La progresión del TDM es bastante variable, en la mayoría de los pacientes hay un desarrollo progresivo. Inicialmente aparecen síntomas que no alcanzan una severidad suficiente para llegar al umbral diagnóstico y más tarde el acentuar de esos mismos síntomas lleva al desarrollo de

TDM. Pero existe también un gran número de pacientes en que la instauración del cuadro es brusca. Lo más común es que el trastorno depresivo se manifieste de forma episódica con remisión entre eventos, siendo considerado el TDM una patología fundamentalmente crónica con múltiples recurrencias. Para el tratamiento, es esencial considerar la progresión cíclica que esta patología presenta: es típico el apareamiento de episodios agudos de trastorno, seguidos de una posible respuesta terapéutica al tratamiento agudo, en una fase posterior hay remisión y estabilización con tratamientos de mantenimiento, tras la cual son frecuentes las recaídas y nuevos episodios agudos (4) (31).

La definición de respuesta al tratamiento consiste en una reducción de más del 50% en las escalas de severidad, mientras que la definición de respuesta significa el alcanzar de una puntuación por debajo de determinado umbral de cada escala (por ejemplo en HAM-D por debajo de 7 puntos). (32)

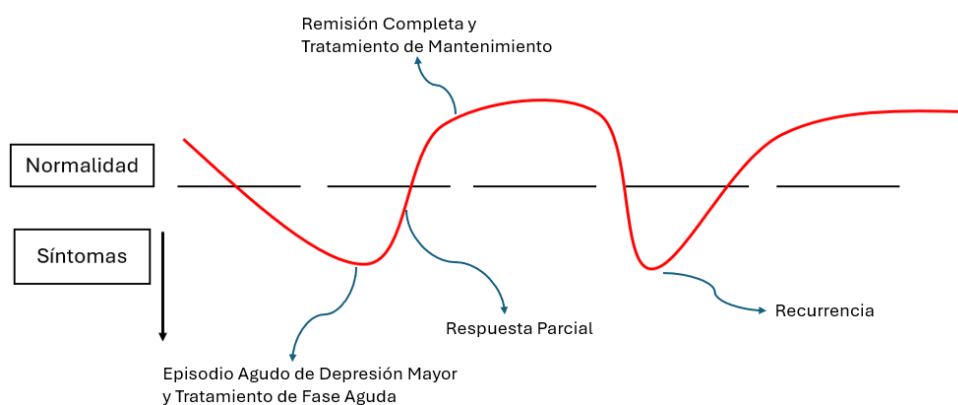


Figura 2. Curso típico del Trastorno de Depresión Mayor

7. Tratamiento del TDM y Nuevos Abordajes

El tratamiento del TDM depende en gran medida de las características individuales y preferencias del paciente, de las características y especificadores del trastorno, de la severidad y de la fase en que se encuentra en respecto al curso de la enfermedad.

En pacientes con TDM de afectación ligera los abordajes iniciales deben basarse en terapias no farmacológicas: terapias grupales, cognitivo-conductuales y psicoterapia individual. No está indicado de entrada el tratamiento con fármacos, pero es posible recurrir a un ISRS como opción de tratamiento si han fallado las terapias no farmacológicas adecuadas (33).

En pacientes con episodios de TDM de afectación moderada o severa está indicado cómo primera línea de tratamiento el uso de un antidepresivo farmacológico juntamente con terapia cognitivo-conductual (33). La clase de antidepresivos más recomendada inicialmente son los

ISRS pues presentan un perfil de gran seguridad y una eficacia similar a las otras clases de antidepresivos principales. Si tras el abordaje inicial no hay remisión del cuadro, se debe continuar con tratamiento no farmacológico y, al mismo tiempo, cambiar la medicación: inicialmente se debe aumentar la dosis del fármaco, después intentar antidepresivos de otro clase, en seguida intentar combinaciones de 2 clases y terapias adyuvantes (31).

Existen, por lo tanto, varios grupos de fármacos antidepresivos, siendo los más importantes y de mayor uso los antidepresivos:

- a) ISRS, típicamente los antidepresivos de 1ª línea en el TDM. Al inicio del tratamiento pueden producir cierta inquietud y tener efectos adversos gastrointestinales o disfunción sexual. No obstante, son la clase con mejor tolerancia y más seguridad (31).
- b) Antidepresivos Tricíclicos (AT) son un subgrupo de los antidepresivos heterocíclicos y tienen una capacidad terapéutica similar a los ISRS pero peor tolerancia y adherencia, presentando acentuados efectos anticolinérgicos y más riesgo de mortalidad por sobredosis. Debido a esto, se usan más en el tratamiento de formas más severas del TDM (31) (34). Son ejemplos la amitriptilina y la imipramina.
- c) Inhibidores de la Recaptación de Serotonina y Noradrenalina (IRSN) como la venlafaxina con una acción de recaptación dual. Presenta efectos adversos similares a los ISRS, teniendo además un componente adverso de hipertensión asociado (31).
- d) Inhibidores del metabolismo monoaminérgico (IMAO) como es la isocarboxazida. Son más eficaces en los episodios depresivos de características atípicas, sin embargo implican un mayor riesgo de interacciones farmacológicas y por eso no se consideran de 1ª línea. Sus efectos secundarios son múltiples englobando desde efectos anticolinérgicos a hipotensión ortostática. (31) (34).

Otra de las estrategias que podemos encontrar en el tratamiento de TDM es el recurso a la terapia electroconvulsiva. Esta terapia debe ser considerada en pacientes con trastorno depresivo muy severo en que los síntomas provocan una gran afectación del sujeto, así como en pacientes con TDM de características psicóticas y con alto riesgo de suicidio (35).

A pesar de todas estas opciones farmacológicas y de su asociación a terapias no medicamentosas, sigue existiendo una gran proporción de pacientes con TDM que progresa hacia TRD con ausencia de una respuesta significativa y remisión ante los antidepresivos más comúnmente usados. Ante esta problemática, están surgiendo múltiples nuevos abordajes al tratamiento de los trastornos depresivos en relación con las nuevas vías etiopatogénicas y

fisiopatológicas de estos trastornos. Dentro de estas nuevas terapias se distinguen: moduladores de NMDA como el dextrometorfano, esmetadona y la ketamina que es un antagonista a nivel de estos receptores con actividad glutamatérgica; agentes antiinflamatorios como la minociclina; terapias de estimulación cerebral como es la estimulación magnética transcraneal repetitiva; y múltiples agentes psicodélicos que van desde la dietilamida de ácido lisérgico (LSD) a la psilocibina, compuesto sobre lo cual va a incidir esta revisión.

8. Psilocibina, Farmacología y Efectos

La psilocibina y la psilocina, su principal metabolito, son compuestos que se encuentran en diversos tipos de hongos, vulgarmente conocidos como setas alucinógenas, siendo más comunes las especies del género *Psilocybe*.

Siendo principalmente administrada por vía oral, la psilocibina sufre una desfosforilación a nivel de la mucosa intestinal y se convierte en psilocina, el metabolito activo. La psilocina, por su vez, pasa por una glucuronidación a través de las UGTs del hígado y del intestino delgado y está también expuesta a reacciones de oxidación, posteriormente siendo eliminada por la orina. La vida media de la psilocibina por vía oral es de 2 horas y 30 minutos, alcanzando niveles máximos a los 80-105 minutos y siendo detectada en plasma hasta 6 horas después de la administración (36).

En lo que dice respecto a la farmacodinamia, la psilocibina y psilocina son agonistas de los receptores de serotonina 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} (responsable por la actividad alucinógena de la psilocibina) y 5-HT_{2C}. Además tiene una acción inhibitoria sobre los núcleos del rafe y estimula la liberación de dopamina en el cuerpo estriado ventral. Estudios de neuroimagen han demostrado que la psilocibina reduce el flujo sanguíneo cerebral (FSC) en las áreas relacionadas con la red neuronal de modo predeterminado (DMN) y la corteza cingulada (37).

Los principales efectos de la psilocibina tardan cerca de 30 minutos en manifestarse tardando cerca de 6 horas en desaparecer. Dependiendo de las dosis administradas (las dosis mínimas posibles de desencadenar efectos psicodélicos son de 15mg por vía oral) los sujetos pueden presentar efectos simpaticomiméticos (midriasis, aumento de presión arterial y de frecuencia cardíaca), alteraciones del pensamiento, despersonalización, alucinaciones visuales, hiperreflexia, náuseas y vómitos, fatiga, parestesias, entre otros. Las alteraciones de ánimo y emociones pueden variar desde la euforia y sentimientos placenteros hasta la ansiedad y nerviosismo. Algunos de estos efectos provocados por la psilocibina pueden ser revertidos a

través de fármacos con actividad antagonista de los receptores 5-HT_{2A}, por ejemplo la risperidona y la ketanserina (36).

La toxicidad somática de la psilocibina y de su metabolito es bastante reducida, no presentando alteraciones cardíacas, gastrointestinales ni neurotoxicidad y, además, su dosis letal es bastante superior a su dosis psicoactiva.

9. Contextualización Histórica de los Psicodélicos y de la Psilocibina

Los compuestos psicodélicos, como son la mezcalina y la psilocibina, tienen una relación compleja con la historia. Han sido usados por múltiples civilizaciones milenarias no occidentales con distintos propósitos, sin embargo sólo en el siglo XIX, llegaron a los dominios científicos occidentales (37). Los compuestos psicodélicos han sido estudiados con relativa profundidad más tarde en el siglo XX, y llegaron a establecerse como potenciales agentes terapéuticos en el campo de las patologías psiquiátricas. No obstante, debido a varios episodios de naturaleza política en que se relacionó la psilocibina con actividades y actitudes subversivas, en 1967 las Naciones Unidas cambian el estatuto de la psilocibina, y de múltiples psicodélicos, a drogas de Clase I, imposibilitando su investigación y uso en la medicina sin aparente evidencia científica por detrás de la decisión (37) (38). A causa de estas decisiones políticas, ha existido un retraso de décadas en la investigación de las potencialidades terapéuticas de la psilocibina y de otros compuestos, solamente apareciendo en los últimos años, un verdadero intento de revertir este bloqueo a su investigación.

10. Potencial Terapéutico de la Psilocibina

Las posibilidades terapéuticas de la psilocibina en el dominio psiquiátrico son extensas. Existen diversos esfuerzos investigativos que están analizando la utilidad que pueda tener este compuesto en el tratamiento del trastorno obsesivo compulsivo, de las conductas de adicción y también en el tratamiento del TDM (36).

En respecto al cuadro de depresión mayor, la potencialidad terapéutica de la psilocibina está relacionada con varias de las vías implicadas en la etiopatogenia del TDM. Dentro de la etiopatogenia de los trastornos depresivos son de gran importancia los cambios deficitarios de neurotransmisores monoaminérgicos, la hiperactividad en la zona anterior del cíngulo y la disminución de la neuroplasticidad. Actuando en estas vías, la psilocibina tiene una acción inhibitoria a nivel de la corteza cingulada y en la DMN, y posibilita una mayor neuroplasticidad

y cambios en las conexiones neuronales subyacentes al TDM, a través de la estimulación de los receptores 5-HT_{2A} (37). Todas estas modificaciones que la administración de la psilocibina conlleva, en múltiples vías alteradas dentro del TDM, se traducen en una potencial capacidad terapéutica frente a este mismo trastorno.

El trastorno de depresión mayor, debido a su importancia global y a las dificultades que presenta su tratamiento, está siendo objeto de cada vez más esfuerzos investigativos. Hoy en día, estos mismos esfuerzos buscan nuevas terapias para hacer frente a la depresión mayor y la psilocibina ocupa así un lugar central. Continúan saliendo cada vez más ensayos clínicos que evalúan la capacidad de la psilocibina en patologías psiquiátricas.

OBJETIVOS

El objetivo principal de esta revisión es realizar una síntesis de la evidencia científica existente sobre el uso de la psilocibina como tratamiento del trastorno de depresión mayor (TDM), no exclusivamente resistente.

Los objetivos secundarios son:

- a) Describir los resultados obtenidos en las comparaciones del tratamiento de Psilocibina vs Tratamientos Farmacológicos de 1ª línea (antidepresivos ISRS) en el contexto de TDM.
- b) Describir los resultados relativos a las tasas de respuestas y remisiones en contexto de TDM con el tratamiento de Psilocibina.
- c) Revisar los resultados relativos a la acción de Psilocibina frente a síntomas ansiosos en contexto de TDM.
- d) Revisar los resultados relativos a la acción de Psilocibina frente a la ideación suicida en el contexto de TDM.
- e) Revisar los resultados relativos a la acción de Psilocibina frente a la discapacidad y disminución de impresión clínica global y bienestar mental en el contexto de TDM.
- f) Estudiar el perfil de tolerancia y efectos adversos asociados al tratamiento con Psilocibina.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para realizar esta revisión se han seguido la declaración PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis) de revisiones sistemáticas y el modelo PICO, de forma a garantizar una transparente y correcta sistematización de la revisión.

a) Modelo PICO

- Patients (pacientes): adultos con Trastorno de Depresión Mayor (no exclusivamente resistente).
- Intervention (intervención): tratamiento farmacológico con psilocibina.
- Comparison (comparación): tratamientos actuales del trastorno de depresión mayor o placebo.
- Outcomes (resultados): eficacia terapéutica del tratamiento con psilocibina.

La pregunta formulada en esta revisión es: Es el tratamiento farmacológico con psilocibina eficaz en el tratamiento de adultos con trastorno de depresión mayor no exclusivamente resistente?

b) Criterios de Inclusión

- Estudios en Castellano, Catalán, Inglés o Portugués.
- Estudios en humanos
- Estudios en adultos con trastorno de depresión mayor.
- Ensayos clínicos y estudios experimentales.
- Estudios publicados a partir de 2014.

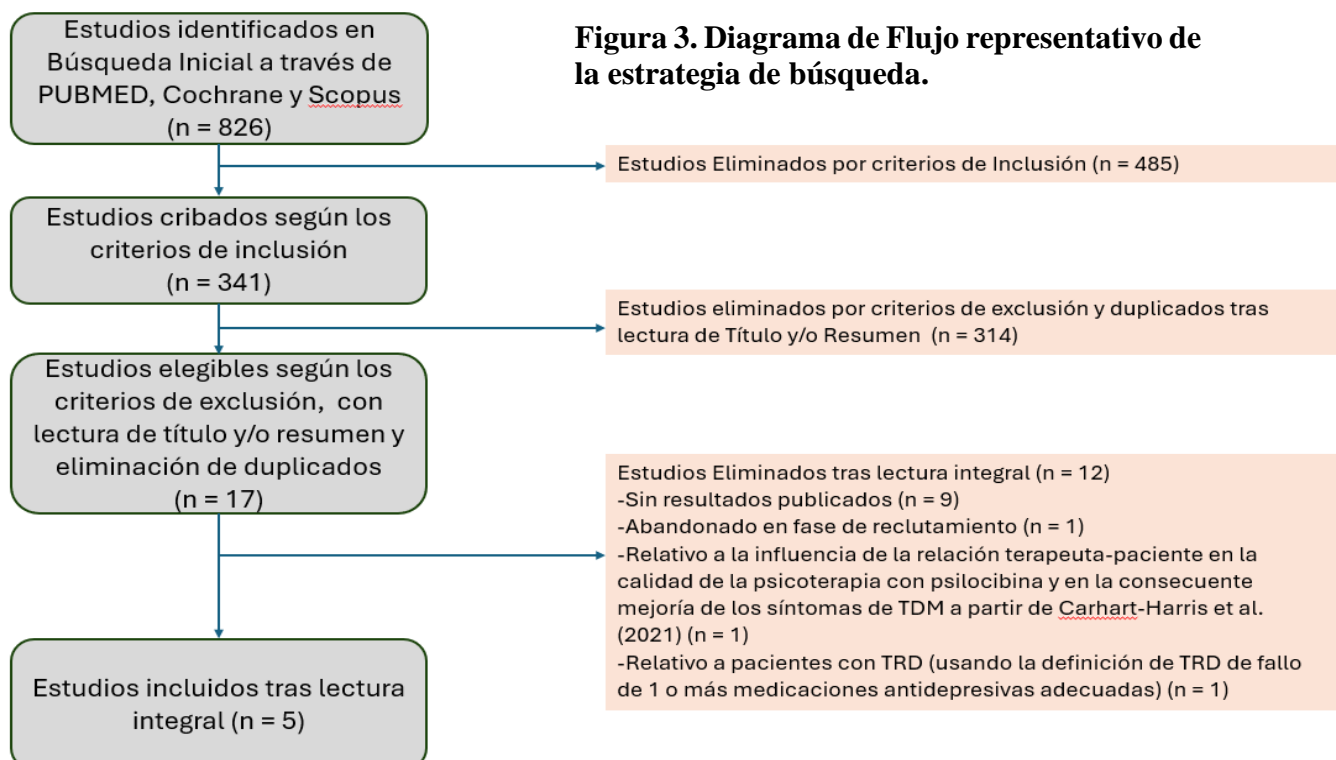
c) Criterios de Exclusión

- Estudios relativos a trastornos depresivos secundarios a enfermedades orgánicas, fármacos o asociados a otras patologías psiquiátricas.
- Estudios que abordan exclusivamente la forma resistente al tratamiento del trastorno de depresión mayor.
- Ensayos que no valoran la eficacia terapéutica de la psilocibina en el tratamiento del trastorno de depresión mayor.
- Estudios que se limitan a comparar entre sí distintas formas de aplicación de la psilocibina.

d) Estrategia de Búsqueda

La búsqueda de la revisión se realizó en Abril de 2024 con las bases de datos de MEDLINE (por PUBMED), Cochrane y Scopus y con acceso a artículos restringidos por parte del servicio bibliotecario del Hospital Álvaro Cunqueiro. Por último se hizo una búsqueda a través de Google Scholar para verificar la posible existencia de otros recursos. Se han utilizado como palabras clave MeSH “psilocybin”, “major depressive disorder” y “depression”.

La combinación de palabras clave originó la forma final de búsqueda: (Psilocybin[MeSH Terms]) AND ((major depressive disorder[MeSH Terms]) OR (depression[MeSH Terms])). En PUBMED se identificaron inicialmente 186 resultados, en Cochrane 161 y en Scopus 479. A estos resultados iniciales se aplicaron como filtros de búsqueda los criterios de inclusión de ensayos clínicos, ensayos controlados y aleatorizados, lenguas y el intervalo de años 2014-2024. Tras la aplicación de los filtros en PUBMED se encontraron 29 resultados, en Cochrane 148 y en Scopus 164. Se ha procedido después a la selección de artículos a través de su título y resumen utilizando los criterios de exclusión y retirando los ensayos duplicados, quedando para lectura profundizada un total de 17 artículos (4 de PUBMED y 13 de Cochrane). De estos se han eliminado aquellos que según los criterios de elegibilidad no estaban inseridos en el dominio de esta revisión (39) y los que todavía no presentaban resultados publicados (39, 40, 41, , 43, 44, 45, , 47) o habían sido abandonados (49). Además, se eliminó de la revisión, el estudio Slosower et al. (50) porque a pesar de mencionar en el título la acción de la psilocibina en pacientes con TDM, decía respecto a pacientes con TRD (usando la definición de fallo de 1 o más medicaciones antidepresivas adecuadas) quedando finalmente para analizar un total de 5 estudios.



RESULTADOS

Los 5 estudios analizados en esta revisión y el resumen de sus respectivas características y parámetros están representados en la tabla 1.

a) **Carhart-Harris et al. (2021)** (51)

Carhart-Harris et al. (2021) es un ensayo clínico controlado y aleatorizado de fase II, con técnicas de enmascaramiento de doble ciego, que busca comparar la eficacia terapéutica de la psilocibina con la eficacia del escitalopram en pacientes que padecen de TDM moderado-severo. Se hizo un seguimiento de 6 semanas.

El objetivo principal del estudio es comparar la eficacia terapéutica de la psilocibina y del escitalopram a través del cambio de puntuación en la escala QIDS de depresión al final de 6 semanas de ensayo. Los objetivos secundarios eran comparar el número de respuestas y remisiones en cada uno de los grupos de acuerdo con la escala QIDS y comparar los cambios percibidos a través de otras escalas de depresión y de bienestar mental (escalas HAM-D, BID-1A, WEMWBS, entre otras).

De entre 1000 pacientes candidatos, fueron seleccionados 59 pacientes después de aplicados los criterios de exclusión: historia personal o familiar de psicosis, historial de intentos autolíticos, gestación, contraindicaciones para la toma de ISRS o para la realización de resonancias magnéticas, uso previo de escitalopram o presencia de enfermedades psiquiátricas que pudieran condicionar la relación del paciente con los profesionales de salud mental del ensayo.

Después de seleccionados, los pacientes fueron asignados aleatoriamente a uno de los grupos del ensayo: un grupo de 30 pacientes tomó 2 dosis de 25mg de psilocibina separadas por 3 semanas y en los otros días del ensayo seguía con placebo; otro grupo de 29 pacientes tomó 2 dosis de 1mg de psilocibina separadas por 3 semanas, esa dosis es despreciable y simulaba un placebo, en los días intermedios después del primer placebo recibieron 10mg diarios de escitalopram y en los días entre la segunda toma de placebo y el final del ensayo recibieron 20mg diarios de escitalopram. Durante la realización del ensayo se realizaron 6 visitas a cada paciente para seguimiento.

Los pacientes incluidos en el grupo de psilocibina tenían una media de edad de 43.3 años; la media de puntuaciones obtenidas en las escalas QIDS, HAM-D y BDI-1A iniciales fue de 14.5, 19.2 y 29.1 respectivamente; el número de medicaciones psiquiátricas previas de cada paciente era de 2.2 ± 1.6 . Por otro lado, en el grupo de escitalopram los pacientes tenían una edad media

de 39.1 años; la media de puntuaciones en las escalas de depresión era similares a las del otro grupo (QIDS con 16.4, HAM-D con 18.4, BDI-1A con 28.7); cuanto al uso de medicaciones psiquiátricas previas los valores medios eran de 1.8 ± 1.5 .

Durante el ensayo, 5 pacientes del grupo de escitalopram abandonaron el protocolo requerido, 4 por la presencia de efectos adversos y 1 debido a las restricciones sanitarias asociadas al Covid-19. En el grupo de pacientes con psilocibina no se han registrado abandonos.

Los resultados relativos a los objetivos del ensayo fueron descritos según la diferencia de puntuación entre los 2 grupos y presentados con media \pm desviación estándar e intervalo de confianza de 95% . En el objetivo primario, la variación en puntos entre la escala QIDS inicial y final en el grupo de psilocibina fue de -8.0 ± 1.0 y en el grupo de escitalopram -6.0 ± 1.0 . Aquí hubo una diferencia de -2.0 puntos con un intervalo de confianza de 95% (IC95%) entre -5.0 a 0.9 y un valor p de 0.17, valores que apuntan a una diferencia estadísticamente insignificante entre los 2 grupos del ensayo. Relativamente a los objetivos secundarios no es posible retirar conclusiones debido a que no se hizo una corrección por comparaciones múltiples. En estos objetivos se observaron diferencias, obviamente no conclusivas, que indicaban una mayor eficacia de la psilocibina en las escalas HAM-D, MADRS, BDI-1A y WEMWBS de -5.3 (IC95% de -8.2 a -2.4), -7.2 (IC95% de -12.1 a -2.4), -7.6 (IC95% de -13.3 a -1.8) y 8.1 (IC95% de 2.6 a 13.5) respectivamente.

En lo que dice respecto a los efectos adversos de los 2 tratamientos no se registraron efectos adversos severos en ninguno de los grupos y la incidencia de efectos ligeros fue similar en ambos grupos.

Este estudio no ha conseguido demostrar una superioridad significativamente estadística del uso de psilocibina frente al de escitalopram en el contexto de TDM evaluado a través de la escala QIDS. Sin embargo, la eficacia medida a través de las escalas de objetivos secundarios, mismo sin ser posible sacar conclusiones desde estas, denotan la posibilidad de existir una superioridad de la psilocibina que debe ser estudiada se forma más profunda y completa.

b) Davis et al. (2020) (52)

Davis et al. es un ensayo clínico controlado y aleatorizado, con simple ciego, que examina la eficacia del tratamiento de psilocibina asociada a psicoterapia en pacientes con TDM, a través de la comparación de severidad del episodio entre pacientes de un grupo de tratamiento inmediato y uno de tratamiento retrasado.

El objetivo principal del ensayo es medir la eficacia del tratamiento de psilocibina con psicoterapia en pacientes con depresión mayor usando las puntuaciones de severidad del episodio en la escala HAM-D antes del tratamiento y en las semanas 5 y 8 del ensayo (1 semana y 4 semanas después del tratamiento en el grupo inmediato y antes del tratamiento en los pacientes con tratamiento retrasado). Los objetivos secundarios consistían en medir las tasas de respuesta y remisión de los pacientes según la escala HAM-D; los cambios de severidad del episodio depresivo con las escalas QIDS 1 y 4 semanas después de los tratamientos en cada grupo; los cambios de severidad de depresión con BDI-1A y PHQ-9 y de sintomatología ansiosa con las escalas Hamilton Anxiety Rating Scale (HAM-A) y State-Trait Anxiety Index (S-TAI) en las semanas 5 y 8 del ensayo; y los cambios en la intensidad de la ideación suicida con la escala Columbia-Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS) en las semanas 5 y 8 del ensayo.

Los pacientes elegibles eran adultos con edades entre los 21 y 75 años con diagnóstico previo de TDM y los criterios de exclusión usados han sido: uso actual de medicación antidepresiva, historia de episodios psicóticos, antecedentes de intentos autolíticos y actual hospitalización.

Después de pasar por los criterios de inclusión y exclusión se han admitido un total de 27 pacientes. De estos 27, se han asignado 15 pacientes a un grupo inmediato que recibiría el tratamiento, administración de 20mg de psilocibina con psicoterapia y en la semana siguiente administración de 30mg de psilocibina con psicoterapia, en las semanas 4 y 5 del ensayo. 12 participantes fueron asignados al grupo de tratamiento retrasado, sólo recibirían tratamiento idéntico en las semanas 11 y 12 del ensayo. Han abandonado el ensayo un total de 3 pacientes (1 antes de la primera sesión de psilocibina y 2 antes de la segunda). Los restantes 24 pacientes han completado tanto las sesiones de tratamiento como las de seguimiento. El proceso de desarrollo del ensayo clínico queda reflejado en la figura 4, adaptada del propio estudio Davis et al.

De entre los participantes la media y desviación estándar de las edades era de 39.8 ± 12.2 años (43.6 ± 13.0 años en el grupo de tratamiento inmediato y de 35.2 ± 9.9 años en el grupo de tratamiento retrasado); la media y desviación estándar de la duración del episodio actual de TDM era de 25.9 ± 22.4 meses (24.4 ± 22.0 meses en el grupo de tratamiento inmediato y 22.6 ± 22.5 meses en el grupo de tratamiento retrasado);

En lo que dice respecto a los resultados del ensayo, se observó una disminución estadísticamente significativa de la severidad del episodio de depresión mayor en los pacientes del tratamiento inmediato comparando con los pacientes del grupo de tratamiento retrasado en

las semanas 5 y 8 (cuando los del grupo de tratamiento retrasado aún no habían recibido el tratamiento): las medias \pm desviación estándar de puntuaciones HAM-D del grupo de tratamiento inmediato en las semanas 0, 5 y 8 fueron respectivamente 22.9 ± 3.6 , 8.0 ± 7.1 y 8.5 ± 5.7 mientras que en el grupo que aún no había recibido tratamiento las puntuaciones fueron de 22.5 ± 4.4 , 23.8 ± 5.4 y 23.5 ± 6.0 . Las diferencias entre las mediciones de los 2 grupos han sido expresadas a través de la prueba t de Student y la medida d de Cohen (d de Cohen ≤ 0.2 significa pequeño efecto, d de Cohen ≥ 0.8 significa gran efecto) . En la prueba t de Student la magnitud de diferencia registrada entre los 2 grupos fue de 6.0 (con valor $p < 0.001$) en la semana 5 y de 6.3 (con valor $p < 0.001$) en la semana 8 del estudio. La magnitud de diferencia registrada por la d de Cohen en los 2 grupos ha sido de 2.5 (IC95% de 1.4 a 3.5 con valor $p < 0.001$) en la semana 5 y de 2.6 (IC95% de 1.5 a 3.7 con valor $p < 0.001$) en la semana 8. Además, en la muestra total de los pacientes, el descenso de puntos en la escala HAM-D a las 1 y 4 semanas después de sometidos al tratamiento, la magnitud de efecto expresada por d de Cohen fue de 2.3 (IC95% de 1.5 a 3.1, con valor $p < 0.001$) en ambos periodos. Los resultados de la d de Cohen consideran grandes efectos aquellos con valores > 0.80 . A nivel de los objetivos secundarios se ha detectado que 1 semana tras tratamiento (semana 5 para el grupo inmediato y semana 13 para los del grupo con tratamiento retrasado) había niveles de respuesta en 71% de los pacientes y de remisión en 58% según la escala HAM-D; en la 3ª semana postratamiento (semana 8 y semana 16 en los respectivos grupos de tratamiento) , 71% de los pacientes presentaba respuesta y 54% presentaba remisión del TDM. En los restantes objetivos secundarios, las diferencias registradas tras tratamiento de ambos grupos en la escala QIDS han sido de d de Cohen = 2.6 (IC95% de 1.8 a 3.5 con valor $p < 0.001$) 1 día tras tratamiento, d de Cohen = 2.0 (IC95% de 1.3 a 2.7 con valor $p < 0.001$) 1 semana tras tratamiento y d de Cohen = 2.3 (IC95% de 1.5 a 3.0 con valor $p < 0.001$). En las restantes escalas (BDI-1A, PHQ-9, HAM-A y S-TAI) se han observado también diferencias estadísticamente significativas y similares que indican una mejoría de la severidad de depresión y de los síntomas ansiosos en los pacientes 1 y 4 semanas después de sometidos al tratamiento. Sin embargo, en la escala C-SSRS se observó un descenso de la ideación suicida en ambos grupos, independientemente de la administración de tratamiento, por lo que no se han encontrado diferencias significativas y conclusivas entre grupos en las semanas 5 y 8.

Relativamente al apareamiento de efectos adversos tras el tratamiento de psilocibina y psicoterapia, no se han descrito efectos severos en el ensayo, 1 de los pacientes ha presentado

una subida transitoria de la presión arterial durante 1 de las sesiones, y 33% de los pacientes han referido cefalea ligera o moderada durante las sesiones.

El ensayo clínico llevado a cabo en Davis et al. obtuvo resultados que indican una importante eficacia del tratamiento de psilocibina asociada a psicoterapia en la reducción de la severidad de los episodios depresivos y en la reducción de los síntomas ansiosos en contexto de TDM. Además, es importante tener en cuenta la rapidez de acción de este tratamiento, 1 día tras tratamiento ya se observaban cambios significativos en la escala QIDS-SR, y la baja incidencia de efectos adversos moderados o severos.

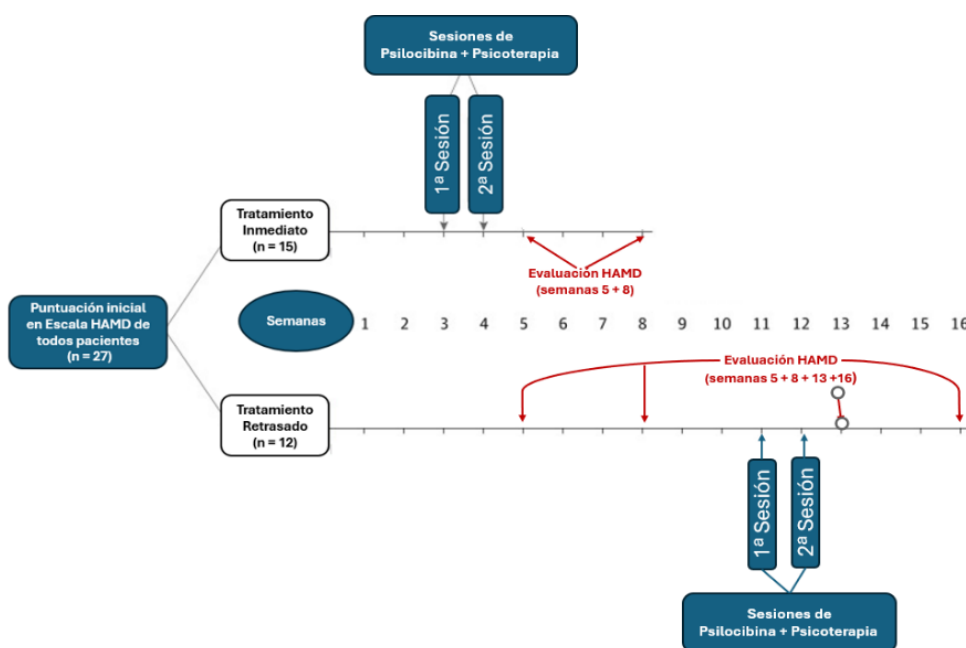


Figura 4. –Metodología de Davis et al. (adaptada del propio Davis et al.)

c) **Gukasyan et al. (2022)** (53)

Gukasyan et al. es un ensayo clínico controlado y aleatorizado, de simple ciego, que se basa en el seguimiento de los participantes del ensayo de Davis et al. por un periodo de 12 meses. El objetivo principal de este ensayo era medir la eficacia del tratamiento con psilocibina y psicoterapia en pacientes con TDM, a través de cambios en la escala de depresión HAM-D, pasadas 1 y 4 semanas, 3, 6 y 12 meses de la conclusión de las sesiones terapéuticas. Los objetivos secundarios eran la medición de los porcentajes de respuesta y remisión a través de las escalas de depresión HAM-D, QIDS y BDI-II en los mismos periodos tras tratamiento.

Los pacientes incluidos en este estudio son los participantes seleccionados en el estudio Davis et al. siendo Gukasyan et al. una continuación del seguimiento de Davis et al. sin diferenciación de grupos de tratamiento inmediato/retrasado y con recurso a otras escalas para evaluar la eficacia terapéutica de la intervención. De los 24 participantes, 8 empezaron tratamiento con

fármacos antidepresivos durante el periodo de seguimiento (después de pasadas por lo menos 4 semanas de postratamiento definidas en el estudio Davis et al.).

Los resultados presentados como media \pm desvío estándar de puntos en la escala HAM-D fueron de 22.8 ± 3.9 al inicio, 8.7 ± 7.6 a la 1 semana, 8.9 ± 7.4 a las 4 semanas, 9.3 ± 8.8 a los 3 meses, 7.0 ± 7.7 a los 6 meses y 7.7 ± 7.9 a los 12 meses. La magnitud de efecto expresada por d de Cohen fue 2.3 (IC95% = 1.5-3.1) en las semanas 1 y 4; de 2.0 (IC95% = 1.3-2.7) a los 3 meses; 2.6 (IC95% = 1.7-3.4) a los 6 meses; y 2.4 (IC95% = 1.6-3.2) a los 12 meses. El porcentaje de pacientes que presentaba criterios de respuesta tras 1 semana, 4 semanas, 3, 6 y 12 meses en la escala HAM-D ha sido de 71%, 71%, 67%, 79% y 75% respectivamente, mientras que las tasas de remisión fueron de 58%, 54%, 54%, 71% y 58%. En la escala QIDS las tasas de respuestas fueron de 79%, 71%, 79%, 79% y 79%, por otro lado los porcentajes de remisión fueron de 54%, 54%, 58%, 67% y 67% en los mismos periodos señalados. Según la escala BDI-II el porcentaje de respuestas fue de 79% en las tres primeras mediciones y de 88% y 83% a los 6 y 12 meses. En la misma BDI-II las tasas de remisiones fueron de 67%, 63%, 58% en las 3 primeras mediciones y de 75% a los 6 y 12 meses. En relación con los 8 pacientes que empezaron tratamiento antidepresivo mientras se realizaba el seguimiento, no han demostrado puntuaciones HAM-D estadísticamente diferentes cuando comparados a los pacientes que no usaron tratamientos antidepresivos después de las sesiones de psilocibina con psicoterapia.

d) Raison et al. (2022) (54)

El estudio Raison et al. es un ensayo clínico aleatorizado y controlado de fase 2, de doble ciego, que ha buscado evaluar la magnitud y durabilidad de los efectos antidepresivos del tratamiento de psilocibina con apoyo psicológico comparando con el uso de niacina (placebo) en pacientes con TDM.

El objetivo principal del ensayo era comparar la variación de puntuaciones en la escala MADRS, 43 días después de la administración de los tratamientos, del grupo que había tomado 25mg de psilocibina y del grupo con 100mg de niacina. Los objetivos secundarios eran la comparar la variación entre grupos de la escala MADRS al día 8; comparar las variaciones en la escala Sheehan Disability Scale (SDS) al día 43; y comparar los porcentajes de respuesta y remisión de los 2 grupos a los 8, 15, 29 y 43 días postratamiento. Se ha realizado además un estudio de la seguridad del tratamiento de psilocibina comparando la incidencia de efectos adversos en los 2 grupos.

Los participantes incluidos en el ensayo cumplían los criterios de inclusión de adultos entre 21 y 75 años con diagnóstico de episodio de TDM de acuerdo con el DSM-V de por lo menos 60 días. Los criterios de exclusión eran puntuaciones en MADRS inferiores a 28, historia personal o en familiares de primer grado de psicosis o episodio maníaco, trastorno severo de abuso de alcohol o drogas, uso de drogas psicodélicas en los últimos 5 años, presencia de ideación autolítica en el último año. Después de filtrados los candidatos se han aleatorizado e incluido en el análisis por intención de tratar 104 participantes en el estudio, 51 para el grupo de psilocibina y 53 para el grupo de niacina. Uno de los participantes incluido en el grupo de psilocibina acabó por recibir erróneamente niacina por lo que relativamente al análisis de seguridad se encuentran 50 pacientes en el grupo de la psilocibina y 54 en el grupo de niacina. En lo que dice respecto a las características de los participantes, la media \pm desvío estándar de las edades era de 40.4 \pm 10.9 años en el grupo de psilocibina y de 41.8 \pm 11.7 años en el grupo de niacina. El número de pacientes que presentaban un cuadro de TRD era de 7 (14%) en el grupo de psilocibina y de 6 (11%) en el grupo de niacina. La duración mediana del episodio actual de trastorno depresivo era de 53 semanas (rango intercuartil de 25 a 135) en el grupo de psilocibina y de 81 semanas (con rango intercuartil de 26 a 145) en el grupo de niacina.

Relativamente a los resultados obtenidos en el ensayo clínico, el análisis del objetivo primario demostró una diferencia media de -12.3 (IC95% = -17.5 a -7.2, con valor $p < 0.001$) puntos, en la escala de MADRS, entre el grupo de psilocibina y el grupo de niacina a los 43 días postratamiento. Relativamente a los objetivos secundarios se observó una media de diferencia de -12.0 (IC95% = -16.6 a -7.4 con valor $p < 0.001$) puntos en MADRS entre los 2 grupos a los 8 días. En la puntuación SDS la media de diferencia a los 43 días fue de -2.31 (IC95% = -3.50 a -1.11, con valor $p < 0.001$) puntos entre los 2 grupos. En relación con los porcentajes de respuesta 42% de los pacientes en el grupo de psilocibina presentaron respuesta frente a 11% de los pacientes en el grupo de niacina, con una diferencia absoluta ajustada de 30.3 (IC95% = 13.5-47.1 con valor $p = 0.002$) y Odds ratio (OR) = 5.6 (IC95% = 1.9-16.7 con valor $p = 0.002$). En los porcentajes de remisión el valor p fue de 0.05 en la diferencia absoluta, por lo que no se considera estadísticamente significativa. Sin embargo hubo remisión en 25% de los pacientes a tratamiento de psilocibina y en 9.1% de los pacientes con tratamiento de niacina, con una diferencia absoluta ajustada de 15.9 (IC95% = 1.0-30.8 con valor $p = 0.05$).

Para evaluar la seguridad de los tratamientos, se efectuó también un análisis de los efectos adversos en ambos grupos. En el grupo de psilocibina se registraron 41 pacientes (82%) con

relatos de por lo menos 1 efecto adverso frente a 24 pacientes (44%) en el grupo de niacina. La diferencia fue de 2.0 (IC95% = -4.4 a 8.7). Entre el día de administración y el día 9 del ensayo 41 participantes del grupo de psilocibina (82%) presentaron efectos adversos tras administración del tratamiento frente a 24 participantes (44%) del grupo de niacina, una diferencia de 38% (IC95% = 20.6%-41.3%) con incidencia relativa (IR) = 1.8 (IC95% = 1.3-1.8). Los efectos adversos descritos fueron cefaleas, náuseas y alteraciones de percepción visual.

Los resultados obtenidos en este ensayo muestran una superioridad de la psilocibina con apoyo psicológico frente al uso de niacina con apoyo psicológico en la mejoría de severidad de los episodios depresivos, a los 8 y 43 días después de administración.

e) von Rotz et al. (2022) (55)

Ensayo clínico controlado y aleatorizado, con técnicas de doble ciego, en que se compara la eficacia antidepresiva del tratamiento de psilocibina y psicoterapia frente a la administración de placebo y psicoterapia. Fueron analizados 52 participantes, que por un proceso de aleatorización se distribuyeron por un grupo de control (n = 26) que recibiría un placebo con sesiones de psicoterapia o por un grupo de intervención (n = 26) que recibiría una dosis de psilocibina (0.215mg/kg) también junto con sesiones de psicoterapia. El seguimiento duró hasta los 14 días postratamiento.

Se habían incluido 55 participantes en el ensayo que, antes de inseridos en el ensayo, tenían que pasar por criterios de inclusión: diagnóstico de TDM con MADRS entre 10 y 40, edad entre 20 y 40 años, no tratamiento actual antidepresivo. Los criterios de exclusión eran histórico personal o familiar en primer grado de psicosis/episodio maníaco, presencia de trastorno de abuso de alcohol o drogas o de trastornos de ansiedad con tratamientos farmacológicos. Después de incluidos en el ensayo, 3 participantes abandonaron el protocolo, debido a las restricciones del Covid-19, no llegando a recibir los tratamientos. Por eso de los 55 incluidos inicialmente, sólo se analizaron 52 participantes. Después de la administración de los tratamientos 3 más abandonaron el ensayo, 2 porque querían retomar la medicación antidepresiva y 1 por restricciones asociadas al Covid-19.

El objetivo primario del ensayo era evaluar la eficacia del tratamiento de psilocibina y psicoterapia comparando la reducción en severidad del episodio entre los 2 grupos (psilocibina vs placebo) en las escalas MADRS y BDI, 14 días tras tratamiento. También se consideraron

dentro del objetivo primario los porcentajes de respuesta y remisión relativos a la escala MADRS. Los objetivos secundarios fundamentales del ensayo consistían en medir y comparar la variación de puntuaciones en las escalas HAM-A, CGI y C-SSRS en ambos grupos del ensayo.

A nivel de las características de los participantes, la media \pm desvío estándar de edades era de 37.6 ± 10.9 años en el grupo de psilocibina y de 35.9 ± 9.80 años en el grupo de placebo. El número de fármacos antidepresivos tomados era de 0.42 ± 0.90 en el grupo de psilocibina y de 0.27 ± 0.45 en el grupo de placebo.

En relación con el objetivo primario, el análisis de los resultados se efectuó por modelos de efectos mixtos de covarianza con recurso a la prueba de Fisher (con el estadístico F) que indica si la variabilidad entre los 2 grupos es mayor/menor que la variabilidad intragrupo, y con recurso a η^2_G para medir la magnitud de efecto del tratamiento (valores de $\eta^2_G \leq 0.001$ indican pequeño efecto y $\eta^2_G \geq 0.14$ indican gran efecto). También se usó para la magnitud de efecto la d de Cohen. El análisis de variación de severidad de síntomas a los 14 días postratamiento indica una mayor eficacia del tratamiento con psilocibina en comparación con el grupo de placebo, en la escala MADRS se obtuvo estadístico $F(1,49) = 14.20$, $\eta^2_G = 0.224$, con valor $p = 0.0004$, lo que indica una diferencia significativa entre los 2 grupos, con un gran efecto estadísticamente significativo, y superioridad del tratamiento de psilocibina en la reducción de la severidad del TDM. En la escala BDI los resultados fueron $F(1,49) = 8.53$, $\eta^2_G = 0.148$, con valor $p = 0.005$, por lo que se demostró también una superioridad estadísticamente significativa del tratamiento de psilocibina en reducir la severidad de TDM. La media de diferencias entre los dos grupos fue de -13.0 en la escala MADRS y de -10.5 puntos en la escala BDI al final de los 14 días. En respecto a la variación de los síntomas depresivos asociado al tratamiento con psilocibina, a los 14 días se observó una reducción de -13.0 puntos en la escala MADRS (IC95% = -15.0 a -1.3), d de Cohen = 0.97 con valor $p = 0.0011$. En la escala BDI la variación de puntos a los 14 días fue de -13.2 (IC95% = -13.4 a -1.3) con d de Cohen = 0.67 y valor $p = 0.019$. Hubo una disminución de severidad de depresión muy superior (con significado estadístico) en el grupo a tratamiento con psilocibina a los 14 días tras administración. Las tasas de respuesta, según MADRS, fueron de 58% en el grupo de psilocibina vs 15% en placebo (con valor $p = 0.0034$) y las de remisión 54% en psilocibina vs 12% en placebo (con valor $p = 0.0023$). En lo que dice respecto a los objetivos secundarios, los resultados relativos a la escala HAM-A fueron de $F(1,50) = 5.16$, con valor $p = 0.027$; en la escala CGI fueron de $F(1,50) = 11.3$ con valor $p =$

0.0010; y en la escala C-SSRS de $F(1,50) = 1.40$; con valor $p = 0.24$. Estos resultados secundarios indican que el tratamiento de psilocibina es superior frente al placebo (estadísticamente significativa) en reducir la sintomatología ansiosa y en reducir la afectación global del TDM. Sin embargo, la superioridad de la psilocibina en reducir la ideación suicida no se ha demostrado estadísticamente significativa.

Además del estudio de eficacia del tratamiento de psilocibina, se realizó un estudio de la seguridad. Fueron descritos 8 efectos adversos con probable relación a los tratamientos. Todos estos se dieron en el grupo de psilocibina, ningún de los efectos adverso fue severo: 4 casos de cefalea, 2 de mareos, 1 de náuseas y 1 de diarrea.

Los resultados presentados, considerando las características de este ensayo clínico, apoyan la teoría de que la psilocibina asociada a sesiones de apoyo psicológico tiene propiedades antidepressivas terapéuticas en el contexto de TDM.

Estudios	Características del Estudio y Participantes	Objetivos	Grupos de Comparación	Resultados
Carhart-Harris et al. (2021)	<p>Ensayo clínico controlado y aleatorizado de fase II, doble ciego, con 59 participantes. Seguimiento de 6 semanas.</p> <p>El número de psicofármacos previos: 2.2±1.6 en grupo de Psilocibina; 1.8±1.5 en grupo de Escitalopram.^a</p>	<p>Objetivo Primario: comparar cambios de TDM en escala QIDS de psilocibina vs escitalopram.</p> <p>Objetivos Secundarios: Comparar mejorías de psilocibina vs escitalopram en HAM-D-17, BDI-D1A, MADRS y WEMWBS.</p>	<p>Grupo de control (n = 29) recibe dosis de placebo seguido de dosis diarias de escitalopram.</p> <p>Grupo de intervención (n = 30) recibe 2 dosis de psilocibina intercaladas por dosis diarias de placebo.</p>	<p>No hay diferencias estadísticamente significativas de eficacia entre psilocibina y escitalopram en relación con la escala QIDS.</p> <p>Los resultados relativos a los objetivos secundarios no permiten extraer conclusiones. Sin embargo, apuntan a superioridad de la psilocibina.</p>
Davis et al. (2020)	<p>Ensayo clínico controlado y aleatorizado, de simple ciego, con 24 participantes. Seguimiento de 16 semanas.</p> <p>Sin datos sobre psicofármacos previos o número de participantes con TRD.</p>	<p>Objetivo primario: comparar el tratamiento de psilocibina inmediato en la severidad HAM-D con el de tratamiento retrasado.</p> <p>Objetivos secundarios: comparar cambios en QIDS-SR, BDI-1A, PHQ-9, HARS, S-TAI y C-SSRS de los 2 grupos.</p>	<p>Grupo de control (n = 11) con tratamiento retrasado de 2 sesiones de psilocibina + psicoterapia.</p> <p>Grupo de intervención (n = 13) con tratamiento inmediato de 2 sesiones de psilocibina + psicoterapia.</p>	<p>Hay una superioridad significativa de mejoría en HAM-D en el tratamiento inmediato.</p> <p>Las mejorías en QIDS-SR, BDI-1A, PHQ-9, HARS y S-TAI indican superioridad del tratamiento de psilocibina. No hay diferencia significativa en (C-SSRS).</p>
Gukasyan et al. (2022)	<p>Ensayo clínico controlado y aleatorizado con 24 participantes. Extensión del seguimiento de Davis et al. Seguimiento de 12 meses.</p> <p>No hay datos sobre número de psicofármacos o número de participantes con TRD.</p>	<p>Objetivo primario: comparar la severidad en HAM-D del tratamiento de psilocibina inmediato con el grupo de tratamiento retrasado.</p> <p>Objetivos secundarios: medir tasas de respuesta y remisión en HAM-D, QIDS y BDI-II.</p>	<p>Grupo de control (n = 11) con tratamiento retrasado de 2 sesiones de psilocibina + psicoterapia.</p> <p>Grupo de intervención (n = 13) con tratamiento inmediato de 2 sesiones de psilocibina + psicoterapia</p>	<p>Hay una reducción, significativa y mantenida, de la severidad del TDM tras el tratamiento de psilocibina.</p> <p>Las respuestas y remisiones en las escalas HAM-D, QIDS y BDI-II indican una superioridad terapéutica del grupo a tratamiento inmediato.</p>

<p>Raison et al. (2022)</p>	<p>Ensayo clínico aleatorizado y controlado, fase 2, doble ciego, con 104 pacientes. Seguimiento de 43 días.</p> <p>Número de participantes con TRD: 7 (14%) en grupo de psilocibina; 6 (11%) en grupo de niacina.^b</p>	<p>Objetivo primario: comparar cambios en MADRS de psilocibina vs niacina.</p> <p>Objetivos secundarios: comparar respuestas y remisión (MADRS y SDS) de psilocibina vs de niacina.</p>	<p>Grupo de control (n = 53) recibe una dosis de niacina (placebo) con apoyo psicológico.</p> <p>Grupo de intervención (n = 51) recibe una dosis de psilocibina con apoyo psicológico.</p>	<p>Hay una superioridad de la psilocibina frente al placebo en la mejoría de síntomas y severidad.</p> <p>Mayor eficacia de la psilocibina, estadísticamente significativa, en los porcentajes de respuesta. En el porcentaje de remisiones las diferencias no son significativas.</p>
<p>von Rotz et al. (2022)</p>	<p>Ensayo clínico controlado y aleatorizado con 52 participantes. Seguimiento de 14 días.</p> <p>Número de fármacos antidepressivos previos: 0.42 ±0.90 en grupo de psilocibina; 0.27 ±0.45 en grupo de placebo.^a</p>	<p>Objetivo primario: comparar la mejoría de severidad de psilocibina vs placebo en MADRS y BDI.</p> <p>Objetivos secundarios: comparar reducción de síntomas HAM-A, CGI y C-SSRS en grupos de psilocibina y placebo.</p>	<p>Grupo de control (n = 26) recibe dosis de placebo y apoyo psicológico.</p> <p>Grupo de intervención (n = 26) recibe dosis de psilocibina y apoyo psicológico.</p>	<p>El tratamiento de psilocibina tiene superior mejoría de severidad del episodio en MADRS y BDI.</p> <p>El porcentaje de respuestas y remisiones de MADRS también es superior en la psilocibina. En HAM-A y CGI también hay ventaja de la psilocibina.</p> <p>Sin embargo, en C-SSRS, la ventaja de psilocibina no es estadísticamente significativa.</p>

^a - resultados presentados como media ± desvío estándar; ^b - resultados presentados como número pacientes (porcentaje del grupo).

Tabla 1. – Resumen de los estudios incluidos y analizados en esta revisión.

DISCUSIÓN

El manejo y tratamiento del trastorno de depresión mayor es, hoy en día, uno de los más importantes desafíos de la práctica clínica médica. No sólo debido a su alta prevalencia e incidencia, pero también debido al gran número de pacientes que no responden al tratamiento o que por efectos adversos abandonan ese mismo tratamiento. Es fundamental considerar las diferentes vías etiopatogénicas por las cuales se desarrollan y actúan los trastornos depresivos, no solamente enfocar la investigación en teorías que han dominado la discusión de nuevas formas de tratamiento cómo la vía serotoninérgica. Es esencial abordar el estudio de nuevas formas de tratamiento con una visión integral de los circuitos etiopatogénicos de la depresión, incluir otras teorías científicamente estructuradas y validadas, como las del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal o de neuroplasticidad (56).

En el seno de la búsqueda de nuevas formas más eficaces de tratamiento, que compartan una alta capacidad terapéutica con una igualmente alta tolerancia, se encuentran los agentes psicodélicos, dentro de los cuales emerge la psilocibina como importante representante. La acción de la psilocibina en múltiples de las vías involucradas en el desarrollo de TDM justifica la potencial importancia terapéutica que esta pueda tener en los trastornos depresivos.

El estudio de la psilocibina en el contexto de TDM está aún en sus fases iniciales. Una gran parte de los ensayos disponibles limitan su estudio a trastornos depresivos secundarios a enfermedades terminales o a pacientes con TRD y siguen existiendo pocos ensayos relativos al uso de psilocibina en pacientes con formas no resistentes de depresión mayor, ensayos que son importantes para estudiar la potencialidad de la terapia con psilocibina como una de las primeras líneas de tratamiento en el TDM.

Además, existen otras limitaciones para el análisis de la eficacia terapéutica de la psilocibina, el reducido número de participantes y la falta de diversidad demográfica de la población incluida en los ensayos, una gran mayoría de los pacientes en los ensayos tenían las mismas características sociodemográficas (caucasianos, personas con niveles de educación más elevados) conllevan una menor integración de los factores sociales de desarrollo de depresión en los estudios y una menor capacidad de extrapolar los resultados a la población heterogénea que padece de trastornos depresivos.

Por otro lado, la durabilidad de los efectos antidepresivos de la psilocibina no ha sido profundizada el suficiente en estos ensayos. De acuerdo con los resultados recogidos en Gukasyan et al. (53), esos mismos efectos pueden seguir presentes 1 año tras la administración

del tratamiento y es fundamental que se realicen más estudios con mayor tiempo de seguimiento de los participantes.

Otra de las cuestiones importantes de avanzar en el estudio de este compuesto, es la eficacia terapéutica comparada con otros fármacos antidepresivos de 1ª línea. Actualmente, hay solo un único ensayo que compara la psilocibina con un tratamiento de 1ª línea en el contexto de TDM (estudio Carhart-Harris et al. de 2021 con grupo de control de escitalopram) mientras que la mayoría de los ensayos compara con técnicas de placebo. Si se quiere estudiar la capacidad de la psilocibina en tornarse uno de los abordajes iniciales en el TDM, se tiene que ampliar la evidencia comparativa entre psilocibina y otros fármacos usados como 1ª línea.

La variabilidad de definiciones y de administración de las sesiones terapéuticas usadas en los varios ensayos es también un problema evidente en la lectura de los estudios. Uno de los estudios no incluidos en esta revisión tras lectura integral (Sloshower et al.) se refería en el título a la generalidad de participantes con TDM (en ese caso sería incluido en esta revisión), pero en su discusión refiere que es un ensayo relativo a pacientes con TRD y usando como definición de TRD, trastorno de depresión mayor con fallo de 1 tratamiento antidepresivo adecuado. La ausencia de un concepto unánimemente usado para definir TRD conlleva dificultades a la hora de analizar estudios y recoger datos debido a las diferentes descripciones de iguales trastornos y pacientes. También el uso de distintas dosis y de distintas modalidades terapéuticas asociadas a la psilocibina en los estudios de su eficacia terapéutica conllevan dificultades para la comparación de resultados. Los efectos antidepresivos, la duración de la respuesta y la aparición de efectos adversos dependen de las dosis administradas y de los tratamientos adyuvantes. Es importante, para futuros ensayos, definir una dosis estándar de psilocibina usada en los varios ensayos y una terapia adyuvante universalmente aceptada para que se pueda entender la totalidad de sus efectos.

Otro de los problemas en los ensayos, no solamente en los de psilocibina pero también en los de otros compuestos psicodélicos, es la incapacidad para realizar un correcto enmascaramiento. De los ensayos analizados, la mayoría se describía como ensayos con enmascaramiento de doble ciego. La cuestión inherente es que la gran mayoría de los pacientes en el momento de las sesiones de control/intervención conseguían, debido a los efectos psicoactivos de la psilocibina, deducir si estaban asignados al grupo de control o intervención lo que eliminaba la función del enmascaramiento inicial y ha podido influenciar los resultados presentados (57).

Sin embargo, a pesar de todas estas limitaciones referidas, los resultados presentados por los ensayos incluidos en esta revisión indican que el tratamiento con psilocibina tiene grandes efectos antidepresivos con una gran rapidez de acción en contexto de TDM.

A nivel de la comparación con escitalopram, la psilocibina no presenta una superioridad en la reducción de la severidad de TDM, pero los resultados relativos a la clínica ansiosa y a las tasas de respuesta/remisión merecen ser profundizados para ser posible entender si hay realmente una superioridad conclusiva de la psilocibina en esos parámetros. Es fundamental realizar más estudios comparando el tratamiento de psilocibina con escitalopram y otros ISRS, con más pacientes y con un mayor tiempo de seguimiento.

Además, es de gran relevancia los resultados que la psilocibina presentó en las tasas de respuesta y remisión del cuadro depresivo. En prácticamente todos los ensayos ha demostrado capacidad para inducir respuesta y remisión de la clínica.

En lo que dice respecto a los efectos en la clínica ansiosa que acompaña el TDM ha demostrado también grandes efectos de mejoría de síntomas, así como en la discapacidad y bienestar mental medido por las escalas SDS y WEMWBS.

La alta tolerancia presentada por el tratamiento de psilocibina, sin el desarrollo de efectos secundarios severos y con los secundarismos limitados fundamentalmente a cefaleas y náuseas comprueba que la psilocibina es un compuesto de gran seguridad farmacológica. La alta tolerabilidad asociada a la rápida e intensa acción antidepresiva que caracteriza la psilocibina, hacen con que sea cada vez más necesaria la investigación de este compuesto como posible tratamiento de líneas iniciales contra los trastornos depresivos unipolares.

CONCLUSIÓN

En esta revisión se ha definido como objetivo principal la realización de una síntesis de la evidencia científica existente sobre el uso de la psilocibina en el tratamiento del trastorno de depresión mayor (no exclusivamente resistente). La evidencia proporcionada por los estudios aquí incluidos permite concluir que la psilocibina reduce significativamente la sintomatología y la severidad depresiva en el TDM, con mantenimiento de sus efectos por los menos hasta 1 año después (53). Los resultados demuestran una clara superioridad del tratamiento de psilocibina comparativamente con los controles de placebo.

Relativamente a los objetivos secundarios analizados en esta revisión:

- a) Los resultados de la comparación de psilocibina vs escitalopram (recogidos en Carhart-Harris et al.) no atribuyen superioridad estadísticamente significativa a ningún de los tratamientos, siendo que la aparente superioridad de la psilocibina en algunos parámetros terapéuticos del ensayo no permite conclusiones (51).
- b) La psilocibina ha presentado elevadas tasas de respuesta y remisión en contexto de TDM, siendo superior a los controles con placebo (52) (53) (54) (55). Sin embargo, no existen diferencias significativas en las tasas de respuesta y remisión comparando con escitalopram (51).
- c) El tratamiento con psilocibina reduce, de forma significativa, la clínica ansiosa (escalas HAM-A y S-TAI) en el contexto de TDM (52) (55).
- d) En la ideación suicida (escala C-SSRS) el tratamiento con psilocibina no ha demostrado mejorías superiores a las vistas en los grupos de placebo (52) (55).
- e) En la discapacidad (escala SDS), reducción de la impresión clínica global (escala CGI) y reducción de bienestar mental (escala WEMWBS) asociadas al TDM, la psilocibina ha demostrado mejorías significativas con una ligera superioridad no conclusiva en relación con escitalopram (51).
- f) En la evidencia relativa a la tolerabilidad y efectos adversos, la psilocibina presenta una elevada tolerancia no habiendo presentado ningún efecto adverso severo y con incidencia apenas de efectos ligeros (cefaleas, náuseas y aumentos transitorios de presión arterial principalmente) (52) (54) (55). La incidencia de secundarismos fue similar a la presentada por escitalopram (51).

BIBLIOGRAFÍA

1. Marx W, Penninx BWJH, Solmi M, Furukawa TA, Firth J, Carvalho AF, et al. Major depressive disorder. *Nat Rev Dis Primers*. 24 de agosto de 2023;9(1):44.
2. Marwaha S, Palmer E, Suppes T, Cons E, Young AH, Upthegrove R. Novel and emerging treatments for major depression. *The Lancet*. 14 de enero de 2023;401(10371):141-53.
3. American Psychiatric Association, American Psychiatric Association, editores. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5*. 5th ed. Washington, D.C: American Psychiatric Association; 2013. 947 p.
4. Malhi GS, Mann JJ. Depression. *The Lancet*. noviembre de 2018;392(10161):2299-312.
5. Heflin CM, Iceland J. Poverty, Material Hardship, and Depression *. *Social Science Quarterly*. diciembre de 2009;90(5):1051-71.
6. Remes O, Mendes JF, Templeton P. Biological, Psychological, and Social Determinants of Depression: A Review of Recent Literature. *Brain Sci*. 10 de diciembre de 2021;11(12):1633.
7. Pastis I, Santos MG, Paruchuri A. Exploring the role of inflammation in major depressive disorder: beyond the monoamine hypothesis. *Front Behav Neurosci*. 17 de enero de 2024;17:1282242.
8. Hamon M, Blier P. Monoamine neurocircuitry in depression and strategies for new treatments. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 1 de agosto de 2013;45:54-63.
9. Kandemir Ü. Etiopathogenesis of depression and experimental depression models used in preclinical studies. *Eur J Life Sci*. 28 de agosto de 2023;2(2):78-90.
10. Nutt DJ. *The Role of Dopamine and Norepinephrine in Depression and Antidepressant Treatment*. 2006;
11. Leggio GM, Salomone S, Bucolo C, Platania C, Micale V, Caraci F, et al. Dopamine D3 receptor as a new pharmacological target for the treatment of depression. *European Journal of Pharmacology*. 5 de noviembre de 2013;719(1):25-33.
12. Tunnicliff G, Malatynska E. *Central GABAergic Systems and Depressive Illness*.
13. Hashimoto K, Sawa A, Iyo M. Increased levels of glutamate in brains from patients with mood disorders. *Biol Psychiatry*. 1 de diciembre de 2007;62(11):1310-6.
14. Auer DP, Pütz B, Kraft E, Lipinski B, Schill J, Holsboer F. Reduced glutamate in the anterior cingulate cortex in depression: an in vivo proton magnetic resonance spectroscopy study. *Biol Psychiatry*. 15 de febrero de 2000;47(4):305-13.
15. Dean J, Keshavan M. The neurobiology of depression: An integrated view. *Asian Journal of Psychiatry*. 1 de junio de 2017;27:101-11.

16. Monteleone P, Serritella C, Martiadis V, Maj M. Decreased levels of serum brain-derived neurotrophic factor in both depressed and euthymic patients with unipolar depression and in euthymic patients with bipolar I and II disorders. *Bipolar Disorders*. 2008;10(1):95-100.
17. Sullivan PF, Neale MC, Kendler KS. Genetic epidemiology of major depression: review and meta-analysis. *Am J Psychiatry*. octubre de 2000;157(10):1552-62.
18. Chang L, Wei Y, Hashimoto K. Brain–gut–microbiota axis in depression: A historical overview and future directions. *Brain Research Bulletin*. 1 de mayo de 2022;182:44-56.
19. Reyes-Martínez S, Segura-Real L, Gómez-García AP, Tesoro-Cruz E, Constantino-Jonapa LA, Amedei A, et al. Neuroinflammation, Microbiota-Gut-Brain Axis, and Depression: The Vicious Circle. *J Integr Neurosci*. 8 de mayo de 2023;22(3):65.
20. Rosenblat JD, Cha DS, Mansur RB, McIntyre RS. Inflamed moods: A review of the interactions between inflammation and mood disorders. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 4 de agosto de 2014;53:23-34.
21. Pasco JA, Nicholson GC, Williams LJ, Jacka FN, Henry MJ, Kotowicz MA, et al. Association of high-sensitivity C-reactive protein with de novo major depression. *The British Journal of Psychiatry*. noviembre de 2010;197(5):372-7.
22. Tying S, Gottlieb A, Papp K, Gordon K, Leonardi C, Wang A, et al. Etanercept and clinical outcomes, fatigue, and depression in psoriasis: double-blind placebo-controlled randomised phase III trial. *The Lancet*. 7 de enero de 2006;367(9504):29-35.
23. Greicius MD, Flores BH, Menon V, Glover GH, Solvason HB, Kenna H, et al. Resting-State Functional Connectivity in Major Depression: Abnormally Increased Contributions from Subgenual Cingulate Cortex and Thalamus. *Biol Psychiatry*. 1 de septiembre de 2007;62(5):429-37.
24. Zimmerman M, Martinez JH, Young D, Chelminski I, Dalrymple K. Severity classification on the Hamilton depression rating scale. *Journal of Affective Disorders*. 5 de septiembre de 2013;150(2):384-8.
25. Purriños MJ. ESCALA DE HAMILTON - Hamilton Depression Rating Scale.
26. Seemüller F, Schennach R, Musil R, Obermeier M, Adli M, Bauer M, et al. A factor analytic comparison of three commonly used depression scales (HAM-D, MADRS, BDI) in a large sample of depressed inpatients. *BMC Psychiatry*. 28 de julio de 2023;23(1):548.
27. Hudgens S, Floden L, Blackowicz M, Jamieson C, Popova V, Fedgchin M, et al. Meaningful Change in Depression Symptoms Assessed with the Patient Health Questionnaire (PHQ-9) and Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) Among Patients with Treatment Resistant Depression in Two, Randomized, Double-blind, Active-controlled Trials of Esketamine Nasal Spray Combined With a New Oral Antidepressant. *Journal of Affective Disorders*. 15 de febrero de 2021;281:767-75.

28. Fava M. Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biological Psychiatry*. 15 de abril de 2003;53(8):649-59.
29. Gaynes BN, Lux L, Gartlehner G, Asher G, Forman-Hoffman V, Green J, et al. Defining treatment-resistant depression. *Depression and Anxiety*. 2020;37(2):134-45.
30. Zhdanava M, Pilon D, Ghelerter I, Chow W, Joshi K, Lefebvre P, et al. The Prevalence and National Burden of Treatment-Resistant Depression and Major Depressive Disorder in the United States. *J Clin Psychiatry*. 16 de marzo de 2021;82(2):29169.
31. Bauer M, Severus E, Möller HJ, Young AH, WFSBP Task Force on Unipolar Depressive Disorders. Pharmacological treatment of unipolar depressive disorders: summary of WFSBP guidelines. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice*. 3 de julio de 2017;21(3):166-76.
32. Riedel M, Möller HJ, Obermeier M, Schennach-Wolff R, Bauer M, Adli M, et al. Response and remission criteria in major depression – A validation of current practice. *Journal of Psychiatric Research*. noviembre de 2010;44(15):1063-8.
33. Depression in adults: treatment and management [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2022 [citado 17 de abril de 2024]. (National Institute for Health and Care Excellence: Guidelines). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK583074/>
34. Benedí J, Romero C. Antidepresivos. *Farmacia Profesional*. 1 de noviembre de 2005;19(10):76-81.
35. Hermida AP, Glass OM, Shafi H, McDonald WM. Electroconvulsive Therapy in Depression: Current Practice and Future Direction. *Psychiatr Clin North Am*. septiembre de 2018;41(3):341-53.
36. Tylš F, Páleníček T, Horáček J. Psilocybin – Summary of knowledge and new perspectives. *European Neuropsychopharmacology*. 1 de marzo de 2014;24(3):342-56.
37. Nutt D. Psychedelic drugs—a new era in ^[1]psychiatry? *Dialogues Clin Neurosci*. junio de 2019;21(2):139-47.
38. Wark C, Galliher JF. Timothy Leary, Richard Alpert (Ram Dass) and the changing definition of psilocybin. *International Journal of Drug Policy*. 1 de mayo de 2010;21(3):234-9.
39. Murphy R, Kettner H, Zeifman R, Giribaldi B, Kartner L, Martell J, et al. Therapeutic Alliance and Rapport Modulate Responses to Psilocybin Assisted Therapy for Depression. *Frontiers in pharmacology* [Internet]. 2022;12. Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02395045/full>
40. ISRCTN31103960. A dose-finding and proof-of-concept study of the efficacy and safety of MSP-1014.OX in patients with major depressive disorder. <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ISRCTN31103960> [Internet]. 2023;

Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02579222/full>

41. NCT05733546. A Phase II, Multicentre, Randomised, Double-blind, Controlled Study to Investigate the Safety, Tolerability, Pharmacokinetics, and Efficacy of COMP360 in Participants With Major Depressive Disorder With One Prior Treatment Failure. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT05733546> [Internet]. 2023; Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02523355/full>
42. NCT05385783. A Study of a Psilocybin Analog (CYB003) in Healthy Participants With and Without Major Depressive Disorder. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT05385783> [Internet]. 2022; Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02405207/full>
43. NCT05163496. Frontline Clinician Psilocybin Study. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT05163496> [Internet]. 2021; Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02354123/full>
44. NCT05710237. Does Psilocybin Require Psychedelic Effects to Treat Depression? <https://clinicaltrials.gov/show/NCT05710237> [Internet]. 2023; Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02518195/full>
45. ACTRN12623001064695. Low dose psilocybin as a treatment for moderate depression. <https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=ACTRN12623001064695> [Internet]. 2023; Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02603291/full>
46. NCT03380442. Psilocybin and Depression. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03380442> [Internet]. 2017; Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01586721/full>
47. NCT04630964. The Effect of Psilocybin on MDD Symptom Severity and Synaptic Density. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT04630964> [Internet]. 2020; Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02205640/full>
48. NCT05675800. Psilocybin for Major Depressive Disorder. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT05675800> [Internet]. 2022; Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02514639/full>
49. NCT04989972. Assessing the Efficacy of Micro-dosed Psilocybin on Reducing Anxiety & Depression Levels in Adults. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT04989972> [Internet]. 2021; Disponible en: <https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-02297312/full>
50. Slosower J, Skosnik P, Safi-Aghdam H, Pathania S, Syed S, Pittman B, et al. Psilocybin-assisted therapy for major depressive disorder: an exploratory placebo-controlled, fixed-order trial. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*. 2023;37(7):698-706.

51. Carhart-Harris R, Giribaldi B, Watts R, Baker-Jones M, Murphy-Beiner A, Murphy R, et al. Trial of Psilocybin versus Escitalopram for Depression. *New England journal of medicine*. 2021;384(15):1402-1411.
52. Davis A, Barrett F, May D, Cosimano M, Sepeda N, Johnson M, et al. Effects of Psilocybin-Assisted Therapy on Major Depressive Disorder: a Randomized Clinical Trial. *JAMA psychiatry*. 2021;78(5):481-489.
53. Gukasyan N, Davis A, Barrett F, Cosimano M, Sepeda N, Johnson M, et al. Efficacy and safety of psilocybin-assisted treatment for major depressive disorder: prospective 12-month follow-up. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*. 2022;36(2):151-158.
54. Raison C, Sanacora G, Woolley J, Heinzerling K, Dunlop B, Brown R, et al. Single-Dose Psilocybin Treatment for Major Depressive Disorder: a Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023;330(9):843-853.
55. von Rotz R, Schindowski EM, Jungwirth J, Schuldt A, Rieser NM, Zahoranszky K, et al. Single-dose psilocybin-assisted therapy in major depressive disorder: a placebo-controlled, double-blind, randomised clinical trial. *eClinicalMedicine*. 1 de febrero de 2023;56:101809.
56. Psiuk D, Nowak EM, Dycha N, Łopuszańska U, Kurzepa J, Samardakiewicz M. Esketamine and Psilocybin-The Comparison of Two Mind-Altering Agents in Depression Treatment: Systematic Review. *Int J Mol Sci*. 28 de septiembre de 2022;23(19):11450.
57. Haikazian S, Chen-Li DCJ, Johnson DE, Fancy F, Levinta A, Husain MI, et al. Psilocybin-assisted therapy for depression: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res*. noviembre de 2023;329:115531.