

## Potencial terapéutico de la psilocibina en neuropsiquiatría: una revisión narrativa

Gianfranco Faccini Durán<sup>1</sup>  

### Resumen

**Introducción:** la psilocibina, un alcaloide triptamínico presente en hongos genero psilocybe, actúa uniéndose a receptores serotoninérgicos de tipo 2A (5HT<sub>2A</sub>), activando respuestas metabotrópicas y resultando en procesos de neuroplasticidad. Se integran diversas metodologías de abordaje científico, incluyendo estudios pre clínicos y clínicos, sobre con los efectos neurofisiológicos, y el potencial terapéutico en neuropsiquiatría.

**Materiales y métodos:** se realizó una revisión narrativa a partir de una búsqueda exhaustiva de literatura científica en la base de datos Medline, mediante el buscador Pubmed, abarcando el periodo comprendido entre 2010 y 2024, utilizando palabras clave: "anxiety", "depression", "psilocin", "psilocybin", "neurogenesis", "neuroplasticity", "neurologic disorders", "Mental disorders", "serotonin receptors", y seleccionando información de interés acerca del potencial terapéutico de la psilocibina.

**Resultados:** se ha evidenciado que, tras la administración de psilocibina se producen cambios cerebrales funcionales y estructurales, induciendo procesos de neurogénesis y desactivando circuitos cerebrales dominantes considerados como perpetuadores de rigidez cognitiva, dando lugar a una mejora en las escalas de depresión y ansiedad, a lo que se añaden propuestas para su posible utilidad en trastornos neurodegenerativos.

**Discusión:** la psilocibina ha emergido como una prometedora herramienta terapéutica. Los hallazgos preclínicos revelan expresión genética de neurotrofinas, así como remodelación sináptica sostenida. Estudios de neuroimagen funcional se revelan cambios funcionales correlacionados con las mejoras clínicas en pacientes con trastornos afectivos resistentes, adicionando posibles beneficios en la prevención y tratamiento de trastornos neurodegenerativos.

**Conclusiones:** es esencial continuar con investigaciones rigurosas que permitan establecer protocolos clínicos estandarizados para su uso seguro y eficaz.

**Palabras clave:** ansiedad, depresión, neurogénesis, neuroimagen funcional, neuropsiquiatría, plasticidad neuronal, psilocibina, psilocybe, trastornos afectivos.

## Therapeutic potential of psilocybin in neuropsychiatry: a narrative review

### Abstract

**Introduction:** Psilocybin, a tryptamine alkaloid found in mushrooms of the Psilocybe genus, acts by binding to serotonin 2A receptors (5-HT<sub>2A</sub>), activating metabotropic responses and inducing neuroplasticity processes. Various scientific approaches are integrated, including preclinical and clinical studies, addressing neurophysiological effects and therapeutic potential in neuropsychiatry.

**Materials and methods:** A narrative review was conducted based on an exhaustive search of scientific literature in the Medline database, using the PubMed search engine, covering the period from 2010 to 2024. The keywords used were: "anxiety," "depression," "psilocin," "psilocybin," "neurogenesis," "neuroplasticity," "neurologic disorders," "mental disorders," and "serotonin receptors." Relevant data were selected regarding the therapeutic potential of psilocybin.


**Results:** Evidence indicates that psilocybin administration produces both functional and structural brain changes, inducing neurogenesis and modulating dominant brain circuits associated with cognitive rigidity. These effects lead to improvements in depression and anxiety scales. Furthermore, proposals have been made regarding its potential use in neurodegenerative disorders.

**Discussion:** Psilocybin has emerged as a promising therapeutic tool. Preclinical findings reveal genetic expression of neurotrophins and sustained synaptic remodeling. Functional neuroimaging studies show brain activity changes that correlate with clinical improvements in patients with treatment-resistant affective disorders, suggesting potential benefits in the prevention and treatment of neurodegenerative diseases.

**Conclusions:** Rigorous research is essential to establish standardized clinical protocols for its safe and effective use.

**Keywords:** Anxiety, Depression, Functional neuroimaging, Neurogenesis, Neuropsychiatry, Neural plasticity, Psilocybin, Psilocybe, Affective disorders.

<sup>1</sup> Universidad Miguel Hernández, España

 **Correspondencia/Correspondence:** Gianfranco Faccini Durán, Avenida de la Universidad, s/n, 03202 Elche, Alicante, España.  
Correo-e: Gianfranco.faccini@goumh.umh.es

### Historia del artículo/Article info

Recibido/Received: 12 de noviembre, 2024

Revisado/Revised: 18 de mayo, 2025

Aceptado/Accepted: 16 de julio, 2025

Publicado/Published online: 26 de agosto, 2025

### Citation/Citaci3n:

Faccini Durán G.  
Potencial terapéutico de la psilocibina en neuropsiquiatría: una revisión narrativa.  
Acta Neurol Colomb. 2025;41(3):e1922.  
<https://doi.org/10.22379/anc.v41i3.1922>



## Introducción

La psilocibina (4-fosforiloxi-N,N-dimetiltriptamina) es un alcaloide triptamínico presente en basidiomicetos del género *psilocybe*, distribuido mundialmente. En la actualidad se cuenta con una gran cantidad de registros arqueológicos donde se sugiere su uso en contextos rituales, chamánicos o religiosos, además de estar representado claramente en diversas manifestaciones artísticas que datan del paleolítico superior y del neolítico (1).

La corteza cerebral de mamíferos y primates muestra una notable capacidad para generar contenido cognitivo, alcanzando su máxima complejidad en el ser humano, especie que también presenta la mayor prevalencia y diversidad de trastornos afectivos y cognitivos (2). En el neocórtex humano, destaca la abundante expresión de receptores serotoninérgicos, especialmente los del subtipo 5-HT<sub>2A</sub>, los cuales desempeñan un papel crucial durante el desarrollo ontogenético y posnatal. Estos receptores están implicados en funciones cognitivas superiores como la creatividad, la resolución de problemas y el aprendizaje, así como en aspectos sociales y conductuales, tales como la empatía, el altruismo y la comunicación. Además, su alta densidad en la corteza occipital sugiere un rol relevante en el procesamiento simbólico y visual (3-5).

### Potencial terapéutico en enfermedades neuropsiquiátricas

Se ha revelado un gran interés acerca del uso de la psilocibina en algunas enfermedades neuropsiquiátricas (6-8) y varios resultados exponen su potencial terapéutico en varios tipos de depresión y ansiedad (9-16), así como en condiciones como en el trastorno obsesivo compulsivo (17-20) y en varios tipos de adicciones (21-25). Se han aportado estudios como puerta al abordaje de trastornos neurodegenerativos a través de mecanismos como la neuroplasticidad, la regulación de la inflamación y de la mejora neuropsicológica y cognitiva (26-29). Además, varios síndromes y formas de dolor crónico, tratados con psilocibina y psicoterapia, también están siendo estudiados en la actualidad, así como las propiedades antiinflamatorias y antioxidativas involucradas en sus mecanismos de acción (30-33).

## Farmacocinética y farmacodinámica

La psilocibina (4-fosforiloxi-N,N-dimetiltriptamina) es una indolalquilamina sustituida y pertenece al grupo de las triptaminas alucinógenas. Después de la administración oral, se desfosforila rápidamente en el ambiente ácido del estómago y por la fosfatasa alcalina en el intestino, el riñón y en la sangre, para generar el compuesto fenólico psilocina, metabolito activo con propiedad lipofílica, que le permite cruzar la barrera hematoencefálica, para después unirse a varios receptores serotoninérgicos con afinidades de unión variables, pero particularmente altas al receptor de 5-hidroxitriptamina 2A (5HT<sub>2A</sub>). Estos receptores se encuentran acoplados a segundos mensajeros como proteínas G, activando a su vez procesos de fosforilación en receptores de tirosina quinasas, dando lugar a la activación de neurotrofinas, factores estimulantes de la neuroplasticidad y neurogénesis (34-38).

### Efectos en la neuroplasticidad y otros mecanismos terapéuticos

Las neurotrofinas son fundamentales para inducir cambios a nivel molecular y estructural en las neuronas en el sistema nervioso, activando procesos de señalización, induciendo transcripción de genes y síntesis de proteínas, que darán lugar a procesos de neurogénesis, mediante proliferación, diferenciación, supervivencia y maduración, así como sinaptogénesis estructural y dendritogénesis (39-41). La activación de neurotrofinas ejercida por la estimulación de receptores 5-HT<sub>2A</sub> modula cambios estructurales en diversas áreas como el hipocampo y la corteza prefrontal, incrementando tanto ramificaciones, como la cantidad de espinas dendríticas, lo cual podría estar relacionado con los efectos terapéuticos de la psilocibina (42-43).

También se ha establecido que podrían contribuir al efecto terapéutico los efectos indirectos sobre otros objetivos de menor afinidad como los sistemas dopaminérgicos, asociados a circuitos conductuales y motivacionales, así como reducciones en la actividad de la amígdala cerebral, relacionado con la extinción del miedo (44-46). La acción sobre las neuronas piramidales presentes en la capa V del córtex cerebral, interviene en la activación de los receptores de

NMDA allí presentes, dando lugar a efectos de potenciación a largo plazo, involucrado en un aumento duradero y eficiente de la transmisión sináptica, así como en el fortalecimiento de las sinapsis y la comunicación neuronal, fundamentales en el proceso de aprendizaje y memoria (43, 47).

### Efectos clínicos y neuroimagen funcional

Aportes realizados mediante estudios de neuroimagen funcional han contribuido significativamente a comprender los efectos funcionales y los posibles efectos terapéuticos, al evidenciar procesos de desactivación modular y procesos de integración global en el cerebro. La desactivación rápida y sostenida en la dominancia de la red de modo predeterminado o default mode network (DMN), evidenciada en imágenes de fMRI (siglas en inglés para resonancia magnética funcional), parece estar ligada a procesos neurofisiológicos relacionados con la flexibilidad cognitiva y la disolución de creencias limitadoras (13, 16, 48). La DMN es un sistema cortical altamente integrado y distribuido que participa en una amplia gama de funciones cognitivas, como la memoria autobiográfica, la autorreflexión y la toma de decisiones. Se ha establecido que la desactivación modular de la DMN se relaciona con los efectos subjetivos y las experiencias místicas producidos por la psilocibina (48–51).

Alejada de las áreas sensoriomotoras primarias, su topografía favorece el desacoplamiento perceptivo y la generación de representaciones abstractas, posicionándola como un núcleo dinámico clave en la organización funcional del cerebro humano. Los análisis cartográficos de red indicaron que las redes funcionales que se encuentran en un orden superior, y ricas en los receptores 5HT<sub>2A</sub>, incrementan su interconexión funcional y se hacen más flexibles después del tratamiento con psilocibina, lo que contribuye a revelar nuevos datos e intensificar los estudios actuales de neuroimagen funcional en la neuropsiquiatría moderna (50, 52).

### Consideraciones éticas

En Colombia, la psilocibina es una sustancia controlada y su investigación clínica requiere de la aprobación de entidades como el Invima, la Dirección Nacional de Estupefacientes (DNE) y los comités de ética. En la mayoría de estados de Estados Uni-

dos, esta está clasificada como sustancia de lista I, lo que impone restricciones legales, requiere licencias especiales y limita el financiamiento público; no obstante, algunos estados como Oregón y Colorado han despenalizado su uso terapéutico. En Australia (2023) y Canadá (2022) han autorizado el uso clínico en casos específicos y países como Suiza permiten su uso compasivo desde el año 2014. En Europa, el estatus legal varía por país, aunque la mayoría aún la clasifica como sustancia controlada.

Este panorama se desarrolla en el contexto de un sistema de salud mental que enfrenta una crisis profunda a nivel mundial. El impacto deletéreo en la salud humana genera una carga significativa, tanto a nivel social como económico (53). En este escenario y ante la acumulación creciente de evidencia científica, resulta pertinente reconsiderar el uso de sustancias que en el pasado fueron exploradas con fines terapéuticos, pero que cayeron en desuso principalmente por razones políticas, como fue el caso de la llamada “guerra contra las drogas” (54–55).

El objetivo de esta revisión es integrar la evidencia preclínica y clínica más reciente sobre los efectos y la eficacia terapéutica de la estimulación de los receptores 5-HT<sub>2A</sub>, a través de la acción de la psilocibina. Como se muestra en la tabla 1, se abordan distintos enfoques metodológicos empleados en investigación, exponiendo resultados y limitaciones, incluyendo modelos preclínicos *in vivo* centrados en procesos de neurogénesis y neuroplasticidad, así como estudios genéticos dirigidos al análisis de estos mecanismos a nivel molecular. En el ámbito clínico, se revisan hallazgos derivados de estudios de neuroimagen funcional (fMRI) y se evalúa la eficacia terapéutica de la psilocibina en condiciones como la depresión resistente al tratamiento y los síntomas ansioso-depresivos asociados a enfermedades terminales.

### Metodología

Esta revisión se basó en una búsqueda sistemática de la literatura científica desde el año 2010 al 2024, basada en datos de Medline, a través del buscador Pubmed. Se seleccionaron ensayos clínicos realizados a través de búsquedas con palabras clave y sus combinaciones en las diversas secciones. Se adicionaron las palabras clave “anxiety”, “depression”, “psilocin”, “psilocibin”, “neurogenesis”, “neuroplasticity”, “neurologic disorders”, “Mental disorders” y

**Tabla 1. Características metodológicas, resultados y limitaciones de estudios clave con psilocibina en modelos animales y humanos**

Autores, año y número de referencia	Tipo de estudio	Dosis usadas	Resultados obtenidos	Limitaciones
Jefsen et al. (2021) (42)	Estudio preclínico en ratas, administración única y análisis de expresión génica en corteza prefrontal y córtex.	0,5-20 mg/kg (i.p.), una sola dosis; análisis a los 90 minutos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aumento rápido y dosis dependiente de genes relacionados con neuroplasticidad (CEBPB, C FOS, DUSP1, FOSB, JUNB, Iκβ α, NR4A1, P11, PSD95 y SGK1).</li> <li>• En el hipocampo, aumento de ARRDC2, DUSP1, Iκβ α y SGK1.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Solo se midió expresión a nivel de mRNA y proteína, sin evaluar vínculos funcionales o conductuales.</li> <li>- Estudio agudo (90 minutos), sin seguimiento a largo plazo.</li> <li>- Estudios en ratas: necesidad de validación en modelos humanos.</li> </ul>
Shao et al. (2021) (43)	Estudio preclínico en ratones, in vivo con microscopía de dos fotones; diseño longitudinal (de 24 horas a 34 días posdosis).	1 mg/kg i. p., dosis única (seleccionada por respuesta de head twitch)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ↑ ~10 % densidad y tamaño de espinas dendríticas en córtex frontal a las 24 horas, persistente a 1 mes</li> <li>- ↑ tasa de formación de espinas. 50 % de nuevas espinas se estabilizaron a los 7 días, ~35 % a los 34 días.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Solo evaluado en ratones, sin traducción directa a humanos.</li> <li>- Dosis única, sin evaluar dosis-respuesta.</li> <li>- Pocos individuos para observaciones a largo plazo (n = 4 para 34 días).</li> <li>- Correlación estructural funcional limitada.</li> </ul>
Carhart Harris et al. (2012) (51)	Estudio fMRI en humanos sanos (n = 30), diseño crossover de control con placebo, infusión intravenosa de psilocibina.	2 mg por vía intravenosa (15 mg oral o equivalente)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Disminución significativa del flujo sanguíneo cerebral y señal BOLD en regiones "hub" (tálamo, ACC, PCC y mPFC).</li> <li>- Reducción de conectividad entre mPFC y PCC.</li> <li>- La magnitud de estos cambios correlacionó con la intensidad subjetiva de los efectos psicodélicos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Tamaño de muestra modesto.</li> <li>- Infusión intravenosa, menos representativa de uso clínico oral.</li> <li>- Estudio agudo sin evaluación longitudinal.</li> <li>- Homogeneidad en la muestra (usuarios de psicodélicos experimentados).</li> <li>- No se abordaron efectos funcionales ni conductuales posadministración.</li> </ul>
Griffiths et al. (2016) (14)	Ensayo clínico doble ciego controlado y cruzado con dosis bajas vs. altas en pacientes oncológicos (n = 51)	Baja: 1-3 mg/70 kg (activo placebo); alta: 22-30 mg/70 kg, dosis única con cinco semanas entre sesiones.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Disminución significativa de depresión y ansiedad (autoinforme y clínico).</li> <li>- Aumento de calidad de vida, sentido de la vida, optimismo y disminución del miedo a la muerte.</li> <li>- Al cabo de seis meses, ~80 % mantuvo una mejora clínicamente significativa; 60 % remisión completa.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- El crossover pudo inducir el efecto de la secuencia.</li> <li>- Alta dosis ajustada (30→22 mg/70 kg) por tolerancia.</li> <li>- Estudio con pacientes oncológicos seleccionados, no generalizable a otros grupos.</li> <li>- Se combinó con terapia psicológica, resultó difícil aislar el efecto farmacológico.</li> <li>- Ausencia de grupo no tratado o placebo verdadero a largo plazo.</li> </ul>

**Tabla 1. Características metodológicas, resultados y limitaciones de estudios clave con psilocibina en modelos animales y humanos**

Autores, año y número de referencia	Tipo de estudio	Dosis usadas	Resultados obtenidos	Limitaciones
Goodwin et al. (2022) (11)	Ensayo clínico fase II aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo activo (1 mg) en 233 adultos con depresión mayor resistente.	Psilocibina COMP360 en dosis única: 25 mg, 10 mg o 1 mg (control) más apoyo psicológico.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- A las 3 semanas, reducción del puntaje en la escala de depresión de Montgomery-Asberg (MADRS según sus siglas en inglés): -12,0 (25 mg), -7,9 (10 mg) y -5,4 (1 mg).</li> <li>Respuesta (&gt;50 % caída de MADRS) en 37 % del grupo de 25 mg vs. 18 % de control.</li> <li>- Remisión en el 29 % vs. el 8 %, respectivamente.</li> <li>- A las 12 semanas, respuesta sostenida en solo el 20 % del grupo 25 mg (caída respecto al 37 % a las tres semanas).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Difícil enmascaramiento: efectos psicodélicos intensos que comprometen el cegamiento.</li> <li>-Muestra con el 92 % de caucásicos.</li> <li>- La eficacia disminuyó entre las semanas 3 y 12. Hubo eventos adversos graves: tres ideaciones/conductas suicidas en semanas posteriores.</li> </ul>

**Nota.** ACC: siglas en inglés de corteza cingulada anterior; PCC: siglas en inglés de corteza cingulada posterior; mPFC: corteza prefrontal medial.

**Fuente:** elaboración propia.

“serotonin receptors”. Se incluyeron y seleccionaron revisiones sistemáticas y metaanálisis en humanos, y estudios preclínicos con modelos animales válidos para evaluar procesos de neurogénesis y neuroplasticidad. Se descartaron todos aquellos de fuentes no académicas, blogs, noticias o reportes no revisados por pares provenientes de literatura sin validación científica y temas tangenciales de estudios centrados en usos sin datos clínicos o biomédicos.

## Resultados y discusión

### Estudios preclínicos

#### Expresión genética relacionada con neurotrofinas

Este estudio evaluó los efectos agudos de una única dosis de psilocibina (0,5–20 mg/kg, vía intraperitoneal) en ratas, analizando la expresión de 46 genes relacionados con la plasticidad neuronal en corteza prefrontal e hipocampo, mediante RT-qPCR, y los niveles proteicos de tres genes destacados por Western blot. En la corteza prefrontal, la psilocibina aumentó significativamente la expresión de genes

como CEBPB, C FOS, DUSP1, FOSB, JUNB,  $\text{I}\kappa\text{B } \alpha$ , NR4A1, P11, PSD95 y SGK1, mientras que CLK1 disminuyó. En el hipocampo, el tratamiento indujo un incremento dependiente de la dosis en ARRDC2, DUSP1, IKB A y SGK1, y reducción de ARC, CLK1, EGR2 y PTGS2. Los cambios a nivel de proteínas (Sgk1, Dusp1,  $\text{I}\kappa\text{B } \alpha$ ) mostraron solo una correspondencia parcial con los niveles de ARNm, lo que subrayó la necesidad de evaluar tanto la transcripción como la traducción.

En conclusión, una sola administración de psilocibina desencadenó una rápida activación transcripcional ligada a la neuroplasticidad, especialmente en la corteza prefrontal comparada con el hipocampo, reforzando su potencial como modulador de la neuroplasticidad (42).

#### Cambios estructurales *in vivo*

En su estudio publicado en la revista *Neuron* (2021), Shao et al. utilizaron microscopía bifotónica crónica para examinar la dinámica de espinas dendríticas en neuronas piramidales de la capa 5 de la corteza

frontal medial de ratones, tras una única inyección de psilocibina (1 mg/kg). Observaron un aumento de aproximadamente un 10 % en la densidad y el tamaño de las espinas dentro de las 24 horas posteriores, efectos que se mantenían incluso un mes después. Esta plasticidad estructural se debió principalmente a un incremento en la formación de espinas, sin cambios significativos en su eliminación. A nivel conductual, la psilocibina mejoró déficits inducidos por el estrés y potenció la neurotransmisión excitatoria. Aunque la administración previa de ketanserina (antagonista 5-HT<sub>2A</sub>) bloqueó la respuesta típica del “head-twitch”, no eliminó completamente los cambios estructurales, lo que sugiere la participación de vías adicionales. Los autores propusieron que esta remodelación sináptica rápida y sostenida podría explicar los efectos terapéuticos duraderos de la psilocibina en trastornos neuropsiquiátricos (43).

## Estudios clínicos

### Estudios imagenológicos de resonancia magnética funcional (fMRI)

Ahora bien, los estudios imagenológicos de fMRI realizados en humanos evidencian interesantes cambios durante la intoxicación aguda con psilocibina. Un ensayo pionero, realizado en el Imperial College of London e impartido por los profesores Carhart-Harris y David Nutt, exploró los correlatos neuronales del estado psicodélico inducido por la psilocibina en 30 voluntarios sanos mediante técnicas complementarias de fMRI: perfusión por arterial spin labeling (ASL; n = 15) y BOLD-fMRI (n = 15). Tras una infusión intravenosa de psilocibina (aprox. 2 mg), se observaron cambios subjetivos profundos en la conciencia. La actividad cerebral (flujo sanguíneo y señal BOLD) disminuyó significativamente en regiones clave o “hubs” de conectividad, principalmente en el tálamo, corteza cingulada anterior y posterior (ACC/PCC, según sus siglas en inglés) y corteza prefrontal medial (mPFC, según sus siglas en inglés). La reducción del flujo en ACC/mPFC se correlacionó con la intensidad percibida de los efectos psicodélicos. Además, el análisis de conectividad funcional reveló una disminución significativa en el acoplamiento positivo entre mPFC y PCC, lo que indicó una desconexión entre regiones del DMN.

Los autores interpretaron estos hallazgos como evidencia de que los efectos psicodélicos surgieron de una reducción en la actividad y conectividad de es-

tos “hubs”, dando lugar a un estado de cognición sin restricciones, desacoplando la dominancia ejercida por la DMN, lo que se sugirió que podía estar relacionado con los posibles efectos terapéuticos al disminuir el estímulo en los centros de conducta aprendida y la memoria relacionada con las emociones y la autoimagen (51).

### Estudios clínicos en depresión y ansiedad

Uno de los primeros estudios aleatorizados, doble ciego, realizado en pacientes con cáncer en estado terminal, con síntomas clínicos significativos de depresión y ansiedad, liderado por el profesor Roland Griffiths en Johns Hopkins, exploró los efectos de la administración de una dosis baja (de 1 a 3 mg) vs. una dosis alta (de 22 a 30 mg) de psilocibina. Se realizó seguimiento de estos pacientes a lo largo de seis meses. Se encontró, en los pacientes del grupo de dosis altas, una importante reducción en los síntomas clínicos de depresión, asociado a importantes incrementos estimados de forma cualitativa y cuantitativa en la calidad de vida de los participantes, incluyendo sentimientos de significado a sus vidas, optimismo y reducción de la ansiedad a la muerte.

El seguimiento realizado a los seis meses encontró cambios significativos en el 80 %, encontrando disminución clínicamente significativa del ánimo depresivo y ansiedad. Los participantes atribuyeron mejoría en su actitud respecto a la vida, estado de ánimo, relaciones interpersonales y espiritualidad. En más del 80 % de los participantes se encontró un incremento en el bienestar general, el estado de ánimo y la sensación de satisfacción respecto a la vida.

De esta forma, el autor demostró que estas experiencias de tipo místico, inducidas por la administración de dosis altas de psilocibina, se relacionaron con el hallazgo de rangos importantes de mejoría clínica, por tanto, sus efectos terapéuticos. El rango promedio de respuesta a los seis meses fue del 78 % para la depresión y del 83 % para la ansiedad, lo cual abrió puertas al desarrollo de más estudios que permitieran evaluar, en diversas poblaciones, no solo la eficacia terapéutica, sino también estimar e investigar datos adicionales acerca de la seguridad de este tratamiento en pacientes que, por sus patologías de base, presentasen un importante estrés asociado (14).

Otro estudio clínico de fase 2 (COMP360) evaluó el efecto de una sola dosis de psilocibina en personas

con depresión resistente al tratamiento. Participaron 233 adultos divididos en tres grupos: una dosis alta (25 mg), una media (10 mg) y una baja (1 mg, como control activo). Todos los participantes recibieron acompañamiento psicológico. El objetivo principal fue medir el cambio en los síntomas depresivos tres semanas después de la administración, usando la escala de depresión de Montgomery-Asberg (MADRS según sus siglas en inglés). Los resultados mostraron que el grupo de 25 mg tuvo una mejoría significativamente mayor en comparación con el grupo control. A las tres semanas, el 37 % de los pacientes que recibió 25 mg respondió al tratamiento (mejora del 50 % o más) y alrededor del 30 % logró la remisión; sin embargo, esta mejoría no se mantuvo en todos los casos a las 12 semanas. Los efectos adversos fueron frecuentes, incluyendo náuseas, dolor de cabeza y episodios breves de ideación suicida o conductas autolesivas, que ocurrieron en todos los grupos.

En conclusión, una sola dosis de psilocibina (25 mg) mostró una eficacia clínica notable a corto plazo en pacientes con depresión resistente, pero también evidenció la necesidad de más estudios sobre su seguridad, duración del efecto y comparación con tratamientos existentes (11).

## Desafíos

El avance de la psilocibina como herramienta terapéutica requiere superar desafíos metodológicos clave para garantizar la validez y aplicabilidad de sus resultados. Muchos estudios aún presentan limitaciones en la representatividad de sus muestras. Para que los beneficios terapéuticos de la psilocibina sean clínicamente generalizables, es indispensable incluir cohortes amplias y heterogéneas, que reflejen la diversidad étnica, cultural y clínica de pacientes reales. Por otro lado, la expectativa del participante representa un reto metodológico importante. Dada la intensidad de los efectos psicodélicos, resulta difícil mantener un diseño doble ciego efectivo, lo cual puede influir en los resultados percibidos y reducir la objetividad de las conclusiones.

## Conclusiones

La psilocibina ha emergido como una prometedora herramienta terapéutica, con propiedades neuromoduladoras y terapéuticas, sustentadas por evidencia convergente de estudios preclínicos y clínicos. Los estudios revisados demuestran que una única administración de psilocibina induce una regulación

positiva de genes asociados a la neuroplasticidad, acompañada de cambios estructurales sostenidos en la corteza medial frontal, como el aumento en la densidad y el tamaño de espinas dendríticas. Estos hallazgos sugieren una posible base sináptica para sus efectos terapéuticos prolongados. En humanos, la desactivación funcional de la DMN, observada mediante fMRI, se correlacionó con estados alterados de conciencia y la disrupción de patrones cognitivos rígidos, característicos de trastornos afectivos. A nivel clínico, estos mecanismos se reflejaron en mejoras significativas de síntomas depresivos resistentes al tratamiento y en la ansiedad asociada a enfermedades terminales, evidenciando una reducción sostenida en puntajes de la escala MADRS y un incremento en la calidad de vida.

A pesar de los avances descritos, persisten interrogantes fundamentales que deben resolverse: ¿es la psilocibina un agente terapéutico por sí solo? La noción de un sanador interno es aún especulativa. Aun así, las experiencias místicas y los procesos cognitivos que atraviesa el individuo durante la intoxicación aguda con psilocibina, podrían ser en parte responsables de los efectos clínicos terapéuticos, como sugieren algunos autores, ofreciendo una base empírica inicial que justifica continuar explorando (56-57). Algunos autores reportaron que la calidad de la experiencia psicodélica aguda actuó como un mediador crítico de los resultados a largo plazo en salud mental y pudo predecir la eficacia del tratamiento en pacientes con depresión resistente (58-59).

El avance de ensayos clínicos hacia la fase III que se encuentran en curso, como el COMP006 (COMPASS Pathways) y el uAspire (Yale Medicine), ya están proporcionando datos preliminares sobre la eficacia, seguridad y tolerabilidad del compuesto en contextos controlados. Si bien la psilocibina se perfila como una alternativa terapéutica innovadora, con resultados preliminares alentadores, aún persisten desafíos importantes en torno a su estatus legal, seguridad y eficacia terapéutica, así como la eventual dosificación y selección adecuada de pacientes. El potencial terapéutico no debe ser sobredimensionado hasta que se disponga de resultados más concluyentes, que permitan comprender mejor sus mecanismos de acción terapéuticos y se establezca con mayor precisión tanto su eficacia como su perfil de seguridad.

## Perspectivas futuras

Las alteraciones funcionales y estructurales, que

aparecen con el tiempo en personas afectadas por trastornos afectivos y con diversos tipos de adicciones, representan un claro factor de riesgo para desarrollar trastornos neurodegenerativos. La relación existente entre depresión y demencia, sus procesos patogénicos en común a nivel neuronal, funcional y estructural, podrían ser abordados con una visión global y conjunta (60–61).

Con el fin de evaluar el potencial terapéutico de la psilocibina en enfermedades neurodegenerativas, futuras investigaciones podrían enfocarse en el desarrollo de estudios de cohorte longitudinales que empleen dosis variables y criterios de inclusión rigurosos, seleccionando poblaciones con distintos tipos de demencia y en estadios definidos según la escala de deterioro global (GDS, según sus siglas en inglés). Estos estudios deberían incluir evaluaciones mediante escalas neuropsicológicas y funcionales validadas, análisis estructurales mediante neuroimagen y seguimiento clínico orientado a valorar la progresión de la enfermedad y la calidad de vida de los participantes.

**Implicaciones éticas.** Este manuscrito no presenta implicaciones éticas, ya que se trata únicamente de una búsqueda y un análisis de in-

formación disponible en Pubmed, sin intervención directa con sujetos humanos o animales. Todos los datos utilizados en este manuscrito son de acceso público y no requieren aprobaciones éticas adicionales.

**Financiación.** El autor declara que no ha recibido ninguna financiación para el presente manuscrito.

**Conflictos de interés.** El autor declara que no existe ningún conflicto de intereses para la publicación del presente artículo de revisión científico.

**Uso de inteligencia artificial (IA).** El autor declara que utilizó una herramienta de inteligencia artificial únicamente para organizar la información de una tabla resumen que se incluye en el artículo (la tabla 1). La herramienta no generó, analizó ni interpretó contenido científico; todas las ideas, análisis y conclusiones son responsabilidad exclusiva del autor y se basan en las referencias citadas.

**Declaración de datos.** El autor declara que no existen datos disponibles, en acceso abierto, previamente publicados sobre este artículo. Para cualquier consulta o solicitud relacionada con el artículo se debe contactar al autor.

## Referencias

- Nichols DE. Psilocybin: from ancient magic to modern medicine. *J Antibiot.* 2020;73(10):679–86. <https://doi.org/10.1038/s41429-020-0311-8>
- Faccini-Durán G. Apuntes sobre filogénesis del sistema nervioso y la conciencia. *Acta Neurol Colomb.* 2024;40(1). <https://doi.org/10.22379/anc.v40i1.823>
- Xing L, Kalebic N, Namba T, Vaid S, Wimberger P, Huttner WB. Serotonin receptor 2A activation promotes evolutionarily relevant basal progenitor proliferation in the developing neocortex. *Neuron.* 2020;108(6):1113–29.e6. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2020.09.034>
- Beliveau V, Ganz M, Feng L, Ozenne B, Højgaard L, Fisher PM, et al. A high-resolution in vivo atlas of the human brain's serotonin system. *J Neurosci.* 2017;37(1):120–8. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.2830-16.2016>
- Casanova AF, Ort A, Smallridge JW, Preller KH, Seifritz E, Vollenweider FX. The influence of psilocybin on subconscious and conscious emotional learning. *iScience.* 2024;27(6):110034. <https://doi.org/10.1016/j.isci.2024.110034>
- Szafoni S, Gręblowski P, Grabowska K, Więckiewicz G. Unlocking the healing power of psilocybin: an overview of the role of psilocybin therapy in major depressive disorder, obsessive-compulsive disorder and substance use disorder. *Front Psychiatry.* 2024;15:1406888. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2024.1406888>
- Lowe H, Toyang N, Steele B, Valentine H, Grant J, Ali A, et al. The therapeutic potential of psilocybin. *Molecules.* 2021;26(10):2948. <https://doi.org/10.3390/molecules26102948>
- Nutt D, Erritzoe D, Carhart-Harris R. Psychedelic psychiatry's brave new world. *Cell.* 2020;181(1):24–8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.03.020>
- Davis AK, Barrett FS, May DG, Cosimano MP, Sepeda ND, Johnson MW, et al. Effects of psilocybin-assisted therapy on major depressive disorder: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry.* 2021;78(5):481–9. <https://doi.org/10.1001/jama-psychiatry.2020.3285>
- Baumeister D, Barnes G, Giaroli G, Tracy D. Classical hallucinogens as antidepressants? A review of pharmacodynamics and putative clinical roles. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2014;4(4):156–69. <https://doi.org/10.1177/2045125314527985>

11. Goodwin GM, Aaronson ST, Alvarez O, Arden PC, Baker A, Bennett JC, et al. Single-dose psilocybin for a treatment-resistant episode of major depression. *N Engl J Med*. 2022;387(18):1637–48. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2206443>
12. Deco G, Sanz Perl Y, Johnson S, Bourke N, Carhart-Harris RL, Kringelbach ML. Different hierarchical reconfigurations in the brain by psilocybin and escitalopram for depression. *Nat Ment Health*. 2024;2(9):1096–110. <https://doi.org/10.1038/s44220-024-00298-y>
13. Doss MK, Považan M, Rosenberg MD, Sepeda ND, Davis AK, Finan PH, et al. Psilocybin therapy increases cognitive and neural flexibility in patients with major depressive disorder. *Transl Psychiatry*. 2021;11(1):574. <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01706-y>
14. Griffiths RR, Johnson MW, Carducci MA, Umbricht A, Richards WA, Richards BD, et al. Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: a randomized double-blind trial. *J Psychopharmacol*. 2016;30(12):1181–97. <https://doi.org/10.1177/0269881116675513>
15. Gukasyan N, Davis AK, Barrett FS, Cosimano MP, Sepeda ND, Johnson MW, et al. Efficacy and safety of psilocybin-assisted treatment for major depressive disorder: prospective 12-month follow-up. *J Psychopharmacol*. 2022;36(2):151–8. <https://doi.org/10.1177/02698811211073759>
16. Sloschower J, Zeifman RJ, Guss J, Krause R, Safi-Aghdam H, Pathania S, et al. Psychological flexibility as a mechanism of change in psilocybin-assisted therapy for major depression: results from an exploratory placebo-controlled trial. *Sci Rep*. 2024;14(1):8833. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-58318-x>
17. Owe-Larsson M, Kamińska K, Buchalska B, Mirowska-Guzel D, Cudnoch-Jędrzejewska A. Psilocybin in pharmacotherapy of obsessive-compulsive disorder. *Pharmacol Rep*. 2024;76(5):911–25. <https://doi.org/10.1007/s43440-024-00633-1>
18. Kelmendi B, Kichuk SA, DePalmer G, Maloney G, Ching THW, Belser A, et al. Single-dose psilocybin for treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a case report. *Heliyon*. 2022;8(12):e12135. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2022.e12135>
19. Ching THW, Amoroso L, Bohner C, D'Amico E, Eilbott J, Entezar T, et al. Safety, feasibility, tolerability, and clinical effects of repeated psilocybin dosing combined with non-directive support in the treatment of obsessive-compulsive disorder: protocol for a randomized, waitlist-controlled trial with blinded ratings. *Front Psychiatry*. 2024;14:1278823. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2023.1278823>
20. Singh S, Botvinnik A, Shahar O, Wolf G, Yakobi C, Saban M, et al. Effect of psilocybin on marble burying in ICR mice: role of 5-HT1A receptors and implications for the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Transl Psychiatry*. 2023;13(1):164. <https://doi.org/10.1038/s41398-023-02456-9>
21. Bogenschutz MP, Forcehimes AA, Pommy JA, Wilcox CE, Barbosa P, Strassman RJ. Psilocybin-assisted treatment for alcohol dependence: a proof-of-concept study. *J Psychopharmacol*. 2015;29(3):289–99. <https://doi.org/10.1177/0269881114565144>
22. de Veen BTH, Schellekens AFA, Verheij MMM, Homberg JR. Psilocybin for treating substance use disorders? *Expert Rev Neurother*. 2017;17(2):203–12. <https://doi.org/10.1080/14737175.2016.1220834>
23. Vanderijst L, Hever F, Buot A, Dauré C, Benoit J, Hanak C, et al. Psilocybin-assisted therapy for severe alcohol use disorder: protocol for a double-blind, randomized, placebo-controlled, 7-month parallel-group phase II superiority trial. *BMC Psychiatry*. 2024;24(1):77. <https://doi.org/10.1186/s12888-024-05502-y>
24. van der Meer PB, Fuentes JJ, Kaptein AA, Schoones JW, de Waal MM, Goudriaan AE, et al. Therapeutic effect of psilocybin in addiction: a systematic review. *Front Psychiatry*. 2023;14:1134454. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2023.1134454>
25. Brett J, Knock E, Korthuis PT, Likhaitzky P, Murnane KS, Nicholas CR, et al. Exploring psilocybin-assisted psychotherapy in the treatment of methamphetamine use disorder. *Front Psychiatry*. 2023;14:1123424. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2023.1123424>
26. Kozłowska U, Nichols C, Wiatr K, Figiel M. From psychiatry to neurology: psychedelics as prospective therapeutics for neurodegenerative disorders. *J Neurochem*. 2022;162(1):89–108. <https://doi.org/10.1111/jnc.15509>
27. Haniff ZR, Bocharova M, Mantingh T, Rucker JJ, Velayudhan L, Taylor DM, et al. Psilocybin for dementia prevention? The potential role of psilocybin to alter mechanisms associated with major depression and neurodegenerative diseases. *Pharmacol Ther*. 2024;258:108641. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2024.108641>
28. Zheng S, Ma R, Yang Y, Li G. Psilocybin for the treatment of Alzheimer's disease. *Front Neurosci*. 2024;18:1420601. <https://doi.org/10.3389/fnins.2024.1420601>
29. Saeger HN, Olson DE. Psychedelic-inspired approaches for treating neurodegenerative disorders. *J Neurochem*. 2022;162(1):109–27. <https://doi.org/10.1111/jnc.15544>
30. Goel A, Rai Y, Sivadas S, Diep C, Clarke H, Shanthanna H, et al. Use of psychedelics for pain: a scoping review. *Anesthesiology*. 2023;139(4):523–36. <https://doi.org/10.1097/aln.0000000000004673>

31. Nkadameng SM, Steinmann CM, Eloff JN. Anti-inflammatory effects of four psilocybin-containing magic mushroom water extracts in vitro on 15-lipoxygenase activity and on lipopolysaccharide-induced cyclooxygenase-2 and inflammatory cytokines in human U937 macrophage cells. *J Inflamm Res.* 2021;14:3729–38. <https://doi.org/10.2147/jir.s317182>
32. Nkadameng SM, Nabatanzi A, Steinmann CML, Eloff JN. Phytochemical, cytotoxicity, antioxidant and anti-inflammatory effects of *Psilocybe natalensis* magic mushroom. *Plants.* 2020;9(9):1127. <https://doi.org/10.3390/plants9091127>
33. Bornemann J, Close JB, Ahmad K, Barba T, Godfrey K, Macdonald L, et al. Study protocol for “Psilocybin in patients with fibromyalgia: brain biomarkers of action”. *Front Psychiatry.* 2024;15:1320780. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2024.1320780>
34. Passie T, Seifert J, Schneider U, Emrich HM. The pharmacology of psilocybin. *Addict Biol.* 2002;7(4):357–64. <https://doi.org/10.1080/1355621021000005937>
35. Wojtas A, Gołombiowska K. Molecular and medical aspects of psychedelics. *Int J Mol Sci.* 2023;25(1):241. <https://doi.org/10.3390/ijms25010241>
36. MacCallum CA, Lo LA, Pistawka CA, Deol JK. Therapeutic use of psilocybin: practical considerations for dosing and administration. *Front Psychiatry.* 2022;13:1040217. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.1040217>
37. Tylš F, Páleníček T, Horáček J. Psilocybin – summary of knowledge and new perspectives. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2014;24(3):342–56. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2013.12.006>
38. Geiger HA, Wurst MG, Daniels RN. DARK classics in chemical neuroscience: Psilocybin. *ACS Chem Neurosci.* 2018;9(10):2438–47. <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.8b00186>
39. Bazzari AH, Bazzari FH. BDNF therapeutic mechanisms in neuropsychiatric disorders. *Int J Mol Sci.* 2022;23(15):8417. <https://doi.org/10.3390/ijms23158417>
40. Miranda M, Morici JF, Zanoni MB, Bekinschtein P. Brain-derived neurotrophic factor: a key molecule for memory in the healthy and the pathological brain. *Front Cell Neurosci.* 2019;13:363. <https://doi.org/10.3389/fncel.2019.00363>
41. Szarowicz CA, Steece-Collier K, Caulfield ME. New frontiers in neurodegeneration and regeneration associated with brain-derived neurotrophic factor and the rs6265 single nucleotide polymorphism. *Int J Mol Sci.* 2022;23(14):8011. <https://doi.org/10.3390/ijms23148011>
42. Jefsen OH, Elfving B, Wegener G, Müller HK. Transcriptional regulation in the rat prefrontal cortex and hippocampus after a single administration of psilocybin. *J Psychopharmacol.* 2021;35(4):483–93. <https://doi.org/10.1177/0269881120959614>
43. Shao LX, Liao C, Gregg I, Davoudian PA, Savalia NK, Delagarza K, et al. Psilocybin induces rapid and persistent growth of dendritic spines in frontal cortex in vivo. *Neuron.* 2021;109(16):2535–44.e4. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2021.06.008>
44. Sakashita Y, Abe K, Katagiri N, Kambe T, Saitoh T, Utsunomiya I, et al. Effect of psilocin on extracellular dopamine and serotonin levels in the mesoaccumbens and mesocortical pathway in awake rats. *Biol Pharm Bull.* 2015;38(1):134–8. <https://doi.org/10.1248/bpb.b14-00315>
45. Wojtas A, Bysiek A, Wawrzczak-Bargiela A, Szych Z, Majcher-Maślanka I, Herian M, et al. Effect of psilocybin and ketamine on brain neurotransmitters, glutamate receptors, DNA and rat behavior. *Int J Mol Sci.* 2022;23(12):6713. <https://doi.org/10.3390/ijms23126713>
46. Du Y, Li Y, Zhao X, Yao Y, Wang B, Zhang L, et al. Psilocybin facilitates fear extinction in mice by promoting hippocampal neuroplasticity. *Chin Med J.* 2023;136(24):2983–92. <https://doi.org/10.1097/cm9.0000000000002647>
47. de Vos CMH, Mason NL, Kuypers KPC. Psychedelics and neuroplasticity: a systematic review unraveling the biological underpinnings of psychedelics. *Front Psychiatry.* 2021;12:724606. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.724606>
48. Daws RE, Timmermann C, Giribaldi B, Sexton JD, Wall MB, Erritzoe D, et al. Increased global integration in the brain after psilocybin therapy for depression. *Nat Med.* 2022;28(4):844–51. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01744-z>
49. Carhart-Harris RL, Roseman L, Bolstridge M, Demetriou L, Pannekoek JN, Wall MB, et al. Psilocybin for treatment-resistant depression: fMRI-measured brain mechanisms. *Sci Rep.* 2017;7(1):13187. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-13282-7>
50. Gattuso JJ, Perkins D, Ruffell S, Lawrence AJ, Hoyer D, Jacobson LH, et al. Default mode network modulation by psychedelics: a systematic review. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2023;26(3):155–88. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyac074>
51. Carhart-Harris RL, Erritzoe D, Williams T, Stone JM, Reed LJ, Colasanti A, et al. Neural correlates of the psychedelic state as determined by fMRI studies with psilocybin. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2012;109(6):2138–43. <https://doi.org/10.1073/pnas.1119598109>
52. Silbersweig DA, Rauch SL. Neuroimaging in psychiatry: a quarter century of progress. *Harv Rev Psychiatry.* 2017;25(5):195–7. <https://doi.org/10.1097/hrp.000000000000177>

53. England C, Jarrom D, Washington J, Hasler E, Batten L, Edwards A, et al. Methodological approaches to measuring mental health in a cost-of-living crisis: a rapid review. *Health Policy*. 2024;144:105062. <https://doi.org/10.1016/j.healthpol.2024.105062>
54. Nutt D. Illegal drugs laws: clearing a 50-year-old obstacle to research. *PLOS Biol*. 2015;13(1):e1002047. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1002047>
55. Pepler EF, Barber CG. Mental health and policing: picking up the pieces in a broken system. *Health Manage Forum*. 2021;34(2):93–9. <https://doi.org/10.1177/0840470420979635>
56. Peill J, Marguilho M, Erritzoe D, Barba T, Greenway KT, Rosas F, et al. Psychedelics and the 'inner healer': Myth or mechanism? *J Psychopharmacol*. 2024;38(5):417–24. <https://doi.org/10.1177/02698811241239206>
57. Yaden DB, Earp D, Graziosi M, Friedman–Wheeler D, Luoma JB, Johnson MW. Psychedelics and psychotherapy: cognitive–behavioral approaches as default. *Front Psychol*. 2022;13:873279. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2022.873279>
58. Roseman L, Nutt DJ, Carhart–Harris RL. Quality of acute psychedelic experience predicts therapeutic efficacy of psilocybin for treatment–resistant depression. *Front Pharmacol*. 2018;8:974. <https://doi.org/10.3389/fphar.2017.00974>
59. Dawood Hristova JJ, Pérez–Jover V. Psychotherapy with psilocybin for depression: systematic review. *Behav Sci*. 2023;13(4):297. <https://doi.org/10.3390/bs13040297>
60. Kessing LV. Depression and the risk for dementia. *Curr Opin Psychiatry*. 2012;25(6):457–61. <https://doi.org/10.1097/ycp.0b013e328356c368>
61. Rubin R. Exploring the relationship between depression and dementia. *JAMA*. 2018;320(10):961–2. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.11154>