

**PSICOTERAPIA ASISTIDA CON PSILOCIBINA EN EL TRASTORNO
DEPRESIVO MAYOR, LA DEPRESIÓN RESISTENTE AL TRATAMIENTO Y
LA DEPRESIÓN EN PACIENTES CON CÁNCER: REVISIÓN NARRATIVA
PSILOCYBIN-ASSISTED PSYCHOTHERAPY IN MAJOR DEPRESSIVE DISORDER,
TREATMENT-RESISTANT DEPRESSION, AND DEPRESSION IN PATIENTS WITH
CANCER: A NARRATIVE REVIEW**

Gustavo Alfredo Cortés Toledo

Universidad Autónoma de Chile, Chile

[cortesgustavo.t@gmail.com] [<https://orcid.org/0009-0000-3229-5614>]

Información del manuscrito:

Recibido/Received: 15/12/2025

Revisado/Reviewed: 17/02/2026

Aceptado/Accepted: 21/07/2026

RESUMEN

Palabras clave:

Psilocibina, Psicoterapia asistida con psilocibina, Trastorno depresivo mayor, Depresión resistente al tratamiento, Cáncer.

El trastorno depresivo mayor (TDM), la depresión resistente al tratamiento (DRT) y la sintomatología depresiva en pacientes con cáncer potencialmente mortal se asocian con una elevada carga de discapacidad y con una respuesta limitada a los tratamientos farmacológicos y psicoterapéuticos estándar. El objetivo de esta revisión narrativa es sintetizar y analizar críticamente la evidencia clínica y neurobiológica reciente sobre la psicoterapia asistida con psilocibina (PAP) en estos cuadros. Se llevó a cabo una búsqueda exhaustiva de la bibliografía (2010–2025) en PubMed, PsycINFO y Scopus, con el fin de identificar estudios clínicos (ensayos abiertos y controlados) y trabajos de síntesis (revisiones sistemáticas, metaanálisis), complementados con evidencia preclínica y de neuroimagen relevante. Los estudios clínicos revisados muestran que una o dos sesiones de psilocibina en dosis moderadas-altas, integradas en un protocolo psicoterapéutico estructurado, producen reducciones rápidas y clínicamente significativas de los síntomas de depresión y ansiedad, con mantenimiento de la respuesta en una proporción de pacientes durante varios meses y, en algunos casos, más de un año. La acción de la psilocibina se basa en el agonismo 5-HT_{2A}, el incremento de la plasticidad sináptica y la modulación de redes de alto orden, como la red neuronal por defecto (RND). Respecto a la seguridad, se considera aceptable bajo condiciones controladas (cribado, apoyo y terapia), si bien persisten reportes de experiencias desafiantes y riesgo suicida en pacientes con DRT. Se discuten las principales limitaciones metodológicas (tamaños muestrales reducidos, dificultades de enmascaramiento, muestras altamente seleccionadas) y se proponen prioridades para futuras investigaciones clínicas.

ABSTRACT

Keywords:

Psilocybin, Psilocybin-assisted psychotherapy, Major depressive disorder, Treatment-resistant depression, Cancer.

Major depressive disorder (MDD), treatment-resistant depression (TRD), and depressive symptoms in patients with life-threatening cancer are associated with substantial disability and limited response to standard pharmacological and psychotherapeutic treatments. This narrative review aims to synthesize and critically evaluate recent clinical and neurobiological evidence on psilocybin-assisted psychotherapy (PAP) for these conditions. A comprehensive literature search (2010–2025) was

conducted in PubMed, PsycINFO, and Scopus to identify clinical studies (open-label and controlled trials) and evidence syntheses (systematic reviews and meta-analyses), complemented by relevant preclinical and neuroimaging findings. Overall, the reviewed clinical studies suggest that one or two sessions of psilocybin at moderate-to-high doses, delivered within a structured psychotherapeutic protocol, are associated with rapid and clinically meaningful reductions in depressive and anxiety symptoms, with sustained benefits in a subset of patients for several months and, in some cases, for more than one year. Psilocybin's effects are linked to 5-HT_{2A} receptor agonism, increased synaptic plasticity, and modulation of higher-order networks, including the default mode network (DMN). In terms of safety, PAP appears acceptable under controlled conditions (screening, therapeutic support, and integration), although challenging experiences and concerns regarding risk of suicidality have been reported, particularly in TRD samples. Major methodological limitations (small sample sizes, blinding challenges, and highly selected samples) are discussed, and priorities for future clinical research are proposed.

Introducción

El trastorno depresivo mayor (TDM) es una de las principales causas de discapacidad a nivel mundial, afectando a más de 280 millones de personas. Su elevada prevalencia responde a una interacción multifactorial compleja, en la que confluyen el estrés crónico, las desigualdades socioeconómicas y diversas adversidades ambientales que impactan la salud mental global (Organización Mundial de la Salud [OMS], 2021). Desde una perspectiva clínica, el TDM se caracteriza por episodios de al menos dos semanas de ánimo deprimido y/o pérdida marcada de interés o placer, acompañados por otros síntomas como fatiga, alteraciones del sueño y del apetito, dificultades de concentración, sentimientos de culpa o inutilidad e ideación suicida, los cuales, en conjunto, generan un deterioro funcional significativo (American Psychiatric Association, 2022; OMS, 2025).

A pesar de la disponibilidad de tratamientos establecidos, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y otras intervenciones farmacológicas, junto con abordajes psicoterapéuticos, una proporción significativa de pacientes no alcanza una remisión clínica adecuada. Se estima que hasta un 30 % de los pacientes con TDM desarrollan depresión resistente al tratamiento (DRT), definida por el fracaso de al menos dos tratamientos antidepresivos adecuados en un mismo episodio depresivo, según los criterios de la Food and Drug Administration (FDA) y la European Medicines Agency (EMA) (Fiorillo et al., 2025). Este alto índice de resistencia terapéutica demuestra la urgencia de nuevas estrategias que superen las limitaciones de los abordajes convencionales. En consecuencia, ha surgido un renovado interés científico por los psicodélicos clásicos, en particular la psilocibina, como potencial alternativa terapéutica en la depresión. La literatura reciente sugiere que, bajo condiciones controladas y en el marco de la psicoterapia asistida con psilocibina (PAP), este compuesto puede inducir efectos antidepresivos clínicamente relevantes (Carhart-Harris et al., 2016; Davis et al., 2021; Griffiths et al., 2016), diferenciándose de la latencia habitual de 2 a 12 semanas de los antidepresivos convencionales (Salvetti et al., 2024). Considerados globalmente, estos hallazgos han posicionado a la PAP como una de las líneas de investigación neuropsiquiátrica contemporánea más activas y promisorias.

La PAP se concibe, en términos generales, como un abordaje psicoterapéutico estructurado en el que una o pocas sesiones de administración de psilocibina, en dosis moderadas o altas se integran en un proceso de acompañamiento psicológico que abarca la fase previa, durante y posterior a la experiencia aguda. Los protocolos clínicos habituales de PAP contemplan un cribado psiquiátrico y médico riguroso antes de la intervención. Asimismo, incluyen varias sesiones preparatorias orientadas a establecer la alianza terapéutica, clarificar expectativas y entrenar estrategias de afrontamiento. Posteriormente se realiza entre una o dos sesiones de dosificación en un entorno seguro y controlado, ya sea en formato individual o en pequeños grupos, con uno o más terapeutas por participante. Finalmente, se llevan a cabo sesiones de integración destinadas a elaborar las experiencias y vincularlas con objetivos terapéuticos específicos (Davis et al., 2021; Griffiths et al., 2016; Grob et al., 2011; Ross et al., 2016). Una investigación reciente en oncología ha implementado un modelo híbrido para la terapia con psilocibina, organizando a los pacientes en pequeños grupos. Este formato busca equilibrar el apoyo comunitario con la seguridad clínica: las sesiones de preparación e integración se realizan en conjunto para compartir experiencias, mientras que, durante la toma del medicamento, cada paciente cuenta con la atención exclusiva de un terapeuta (Agrawal et al., 2024; Shnayder et al., 2023). En conjunto, la PAP enfatiza el ‘set and setting’, es decir, el estado psicológico previo del paciente (expectativas, motivación,

rasgos de personalidad, preparación y alianza terapéutica) y el contexto físico y social en que se desarrolla la sesión (entorno seguro y confortable, presencia continua de terapeutas, estructura de apoyo y condiciones de cuidado) y la continuidad del acompañamiento psicoterapéutico como elementos inseparables de la intervención farmacológica, diferenciándose así de la administración aislada de un fármaco antidepresivo (Carhart-Harris et al., 2016; Goodwin et al., 2022; Raison et al., 2023; von Rotz et al., 2023).

La psilocibina es el principal alcaloide psicoactivo de los hongos del género *Psilocybe*, utilizados durante siglos con fines rituales y curativos por diversas culturas (Carhart-Harris & Goodwin, 2017). Farmacológicamente, actúa como profármaco de la psilocina, agonista parcial de los receptores 5-HT_{2A} implicados en sus efectos psicodélicos agudos (Nichols, 2016; Omidian & Omidian, 2025). Su historia científica moderna se inicia con su aislamiento y síntesis por Albert Hofmann en 1958 (Passie et al., 2002). Se clasifica dentro de los psicodélicos clásicos (también denominados alucinógenos serotoninérgicos), un subgrupo que incluye sustancias como la dietilamida del ácido lisérgico (LSD), la mescalina y la N,N-dimetiltriptamina (DMT), entre otras (Nichols, 2016; Swanson, 2018). El término “psicodélico” fue acuñado por Humphry Osmond (1957) para aludir a su carácter de “manifestar la mente”, mediante la inducción de alteraciones profundas en la percepción, la cognición y el estado de ánimo (Nichols, 2016; Osmond, 1957). Pese a este temprano interés científico y a su potencial psicofarmacológico, su inclusión en la Lista I de sustancias controladas a principios de la década de 1970 interrumpió la mayoría de las investigaciones, impidiendo su exploración clínica y limitando la financiación de nuevos estudios por décadas (Nutt et al., 2013). La convergencia entre resultados clínicos preliminares favorables y un marco neurobiológico cada vez mejor definido ha favorecido el resurgimiento de la investigación con psilocibina y, consecuentemente, el diseño de ensayos contemporáneos orientados a caracterizar su perfil de eficacia y seguridad en pacientes con TDM/DRT y en la depresión asociada al cáncer potencialmente mortal.

Dado lo anterior, la presente revisión narrativa tiene por objetivo examinar de manera crítica la evidencia clínica y neurobiológica disponible sobre la PAP, con énfasis en el TDM, DRT y la sintomatología depresiva en pacientes oncológicos, particularmente en diagnósticos potencialmente mortales y/o en estadios avanzados. Con este fin, se sintetizan los hallazgos de los ensayos abiertos y controlados, se revisan los mecanismos de acción neurobiológicos y psicológicos propuestos, se describe el perfil de seguridad observado y se discuten las principales limitaciones metodológicas de la literatura actual, con el fin de estimar con mayor precisión su balance riesgo-beneficio.

Método

Para los ensayos clínicos y revisiones sobre la PAP en TDM, DRT y población oncológica se realizó una búsqueda de la literatura publicada entre 2010 y 2025 en PubMed, PsycINFO y Scopus. Se emplearon términos clave en la búsqueda (p. ej., psilocybin, psilocibina, major depressive disorder, cancer, anxiety) para identificar ensayos clínicos, revisiones sistemáticas y metaanálisis sobre PAP en trastornos depresivos y contextos oncológicos. Para la sección de fundamentos neurobiológicos y antecedentes históricos se incorporaron referencias sin restricción de fecha. La síntesis se organizó cualitativamente, enfatizando la integración de los resultados y sus implicancias clínicas. En coherencia con el carácter narrativo de esta revisión, la

información se discute de manera integrada en la sección de resultados y en el apartado de consideraciones metodológicas, para luego complementarse con las conclusiones.

Resultados y discusión

Eficacia Clínica en Pacientes Oncológicos

Los primeros indicios contemporáneos de eficacia y seguridad clínica de la psilocibina para tratar la depresión y la ansiedad existencial provienen de ensayos en pacientes con cáncer avanzado (Grob et al., 2011) y con cáncer potencialmente mortal (Griffiths et al., 2016; Ross et al., 2016). En un ensayo piloto doble ciego, Grob et al. (2011) reportaron que una dosis moderada de psilocibina (0,2 mg/kg) fue factible y redujo la ansiedad en pacientes con cáncer avanzado. Dos ensayos controlados posteriores con una dosis más alta del fármaco (0,3 mg/kg, o entre 22-30 mg/70 kg junto con apoyo terapéutico) confirmaron reducciones significativas en síntomas depresivos y ansiosos, con efectos sostenidos en el 60-80 % de los participantes durante al menos seis meses (Griffiths et al., 2016; Ross et al., 2016) (véase Tabla 1). Asimismo, el seguimiento de la cohorte original de Ross et al. (2016) mostró que los beneficios emocionales y existenciales persistían hasta 4,5 años después de la intervención (Agin-Liebes et al., 2020). En consonancia con estos hallazgos duraderos, un estudio abierto de fase II en entornos comunitarios replicó altas tasas de respuesta y remisión, observando mejoras mantenidas en una proporción significativa de pacientes al cabo de 1 a 2 años en síntomas de depresión (Agrawal et al., 2024, 2025) (Tabla 1).

En cuanto a la dosificación, los ensayos en oncología han empleado habitualmente una única dosis clínicamente relevante de psilocibina, desde 0,2 mg/kg hasta 25 mg fijos (aproximadamente 22-30 mg/70 kg o 0,3 mg/kg), que se ha asociado a los mayores beneficios clínicos en la reducción de los síntomas de depresión y ansiedad (Agin-Liebes et al., 2020; Agrawal et al., 2024; Griffiths et al., 2016; Grob et al., 2011; Ross et al., 2016). En estos estudios, dicha dosis única, generalmente comparada con niacina o con dosis subpsicoactivas del compuesto (1-3 mg/70 kg) se ha asociado de forma consistente con reducciones clínicamente significativas de la sintomatología ansioso-depresiva y con mejoras sostenidas en bienestar y calidad de vida. Más allá de estos efectos sintomáticos, los datos de Grob et al. (2011), Griffiths et al. (2016) y Ross et al. (2016) sugieren que las experiencias místicas, caracterizadas por significados personales profundos e *insight* tras la ingesta, desempeñan un papel mediador relevante en dichos beneficios, aunque su intensidad no siempre se correlaciona linealmente con la magnitud de la mejoría clínica (véase Tabla 1).

Tabla 1
Ensayos clínicos de psilocibina en pacientes oncológicos: diseño, dosis, resultados y seguridad

Estudio y Diseño	Población (n)	Dosis / Control y Pauta	Resultados Clave	Seguridad
Grob et al. (2011), doble ciego, control activo (niacina), randomizado.	Cáncer avanzado con ansiedad reactiva (n = 12)	Dosis: 0,2 mg/kg oral de psilocibina. Control: Niacina 250 mg. Dos sesiones experimentales por sujeto, varias semanas apartadas, con diseño cruzado: cada paciente recibe psilocibina en una sesión y niacina en la otra.	Tendencia a reducción de ansiedad (rasgo) a 1 y 3 meses, y de depresión (mejora significativa a 6 meses), mejora en ánimo y perfiles de estado de ánimo. Efectos mediados por experiencias místicas.	Sin EAG. EA moderados transitorios; aumentos leves de PA/FC.
Griffiths et al. (2016), ECA doble ciego cruzado.	Pacientes con cáncer potencialmente	Dosis: Alta (22-30 mg/70 kg) de psilocibina.	Alta dosis produjo reducciones marcadas y sostenidas en depresión y ansiedad (> 75 %	Sin EAG. EA: náusea (15 %), malestar

	mortal y depresión/ansiedad (n = 51)	Control: Baja (1-3 mg/70 kg) de psilocibina. Esquema: estudio cruzado, dos sesiones de psilocibina por participante (alta dosis o baja), con 5 semanas entre sesiones y seguimiento a 6 meses.	con respuesta clínica a 6 meses), mejoría en calidad y sentido de vida, aceptación de la muerte y optimismo. Efectos mediados por experiencias místicas.	psicológico (32 %), aumentos transitorios de PA/FC.
Ross et al. (2016), ECA doble ciego control activo cruzado.	Cáncer con ansiedad/depresión (n = 29)	Dosis: 0,3 mg/kg Control: Niacina 250 mg. Esquema: una sesión de dosificación de psilocibina y una sesión de niacina por sujeto, con diseño doble ciego cruzado y 7 semanas entre dosis.	Mejora rápida y duradera en ansiedad y depresión (60-80 % de reducciones clínicas a 6,5 meses), más efecto con experiencia mística. Mejoras en bienestar existencial y calidad de vida.	Bien tolerada, sin EAG; EA transitorios (cefalea, náusea).
Agin-Liebes et al. (2020), seguimiento longitudinal (de Ross et al. 2016).	15 (pacientes sobrevivientes de Ross et al.)	Dosis única previa de 0,3 mg/kg de psilocibina y control de niacina.	Reducción sostenida de ansiedad y depresión hasta 4,5 años (57-79 % de respuesta). Más del 70 % considera la experiencia entre las más significativas de su vida.	Sin EAG ni eventos adversos duraderos o efectos negativos reportados.
Agrawal et al. (2024), ensayo de fase II abierto grupal.	Cáncer y TDM (n = 30)	Dosis: 25 mg (dosis fija) Control: Ninguno Esquema: 1 sesión grupal de 6-7 h con apoyo individual y grupal; 2 sesiones de integración hasta la semana 8.	80 % mantuvo respuesta, 50 % remisión de depresión a las 8 semanas. Mejoras también en ansiedad (66 %), dolor, desmoralización y discapacidad.	Sin EAG. EA leves/moderados (cefalea, náusea, fatiga).
Agrawal et al. (2025), seguimiento 2 años (de Agrawal et al., 2024).	Cáncer y TDM (n = 28)	Dosis única previa de 25 mg.	54 % de reducción significativa de depresión, 50 % mantuvo reducción y remisión clínica a 2 años. 43 % de reducción sostenida de ansiedad.	Sin nuevos EAG. Sin hospitalizaciones psiquiátricas.

Nota. TDM = trastorno depresivo mayor; EA = eventos adversos; EAG = eventos adversos graves; PA = presión arterial; FC = frecuencia cardíaca; ECA = ensayo clínico aleatorizado.

Ensayos Clínicos en Trastorno Depresivo Mayor (TDM) y Depresión Resistente al Tratamiento (DRT)

La trayectoria de la investigación clínica sobre la PAP en el TDM y en la DRT ha evolucionado desde estudios abiertos iniciales hacia ensayos clínicos aleatorizados, multicéntricos y con control activo. La administración de dosis altas de psilocibina en un esquema de intervención breve, dentro de un protocolo terapéutico estructurado, se asoció con una disminución rápida y significativa de la sintomatología depresiva y ansiosa. En una proporción de pacientes esta mejoría se mantuvo por varios meses e incluso más allá del año, según reportan los estudios revisados (véase Tabla 2).

Un estudio abierto pionero en pacientes con DRT evaluó dos sesiones secuenciadas de psilocibina (10 mg y 25 mg) combinada con apoyo psicológico, observándose reducciones marcadas de la sintomatología depresiva, que se sostuvieron hasta seis meses en un subgrupo reducido, pero clínicamente relevante, con un perfil de tolerabilidad aceptable en los contextos estudiados (Carhart-Harris et al., 2016). Estos hallazgos preliminares motivaron el diseño de ensayos controlados con mayor rigor metodológico. Un ensayo clínico aleatorizado en pacientes con TDM demostró que dos sesiones de PAP lograron aproximadamente un 70 % de respondedores y cerca de un 50 % de remisiones a las cuatro semanas, especialmente cuando la experiencia psicodélica fue intensa (Davis et al., 2021), mientras que el seguimiento a 12 meses mostró la persistencia de beneficios clínicos en una proporción sustancial de participantes (Gukasyan et al., 2022).

Comparación con ISRS y Exploración de Dosis Óptimas

Otra investigación de fase II, con diseño aleatorizado doble ciego, comparó la PAP con escitalopram en pacientes con TDM (Carhart-Harris et al., 2021). Si bien la variable

primaria (QIDS-SR16 a las 6 semanas) no difirió significativamente entre grupos, varias medidas secundarias (tasas de respuesta, remisión y bienestar) favorecieron a la psilocibina. Un seguimiento observacional a seis meses confirmó el mantenimiento de la mejoría en ambos grupos, con tendencias descriptivas a favor de la psilocibina en indicadores de funcionamiento global y sentido de propósito vital (Erritzoe et al., 2024). Por su parte, un análisis bayesiano reportó resultados compatibles con la no inferioridad de la psilocibina frente al tratamiento antidepresivo estándar (Nayak et al., 2023). Este patrón observado sugiere que la PAP podría tener una eficacia comparable a los ISRS en subgrupos seleccionados de pacientes; no obstante, se requieren estudios confirmatorios de mayor tamaño.

En relación con la dosis óptima, la mayoría de los estudios en TDM/DRT ha empleado al menos una sesión (en ocasiones, dos) de psilocibina (20-30 mg/70 kg, o dosis fija de 25 mg) con apoyo psicoterapéutico. Dichos esquemas breves indujeron reducciones rápidas y clínicamente significativas de los síntomas depresivos (Aaronson et al., 2023; Carhart-Harris et al., 2016, 2021; Davis et al., 2021; Goodwin et al., 2022; Raison et al., 2023; Rosenblat et al., 2024; von Rotz et al., 2023) (Tabla 2). En este contexto, las dosis bajas de 1 a 3 mg/70 kg se han empleado principalmente como placebos activos o comparadores sub-psicoactivos, a diferencia de dosis intermedias, en torno a 0,2 mg/kg, las cuales han mostrado superioridad frente a placebo inerte en el TDM (von Rotz et al., 2023). Más allá de los esquemas de dosis única o doble, surge una línea incipiente de investigación que explora la potencial utilidad de repetir las administraciones. Rosenblat et al. (2024), en un estudio particular, evaluaron un protocolo flexible de una a tres sesiones de 25 mg de psilocibina en DRT. En análisis abiertos, se observó que la reducción acumulada en la puntuación MADRS fue mayor tras la segunda y tercera administración en comparación con la primera. Este hallazgo sugiere un posible beneficio incremental asociado a la repetición de las dosis. Con todo, la decisión de ofrecer nuevas sesiones no fue aleatorizada y estuvo condicionada por la respuesta clínica previa y la aparición de recaídas, por lo que estos hallazgos deben considerarse exploratorios y susceptibles de sesgo de indicación, más que como evidencia concluyente de una relación causal simple entre “mayor número de sesiones” y “mayor efecto antidepresivo”.

En síntesis, los estudios clínicos resumidos en la Tabla 2 indican que la administración de 25 mg de psilocibina (o dosis equivalentes), en esquemas de intervención breves, concentra la mayor parte del respaldo empírico disponible sobre su eficacia inicial en TDM y DRT. En contraste, la evidencia relativa a protocolos con administraciones más reiteradas permanece limitada y requiere confirmación mediante ensayos controlados. Con todo, la heterogeneidad en las dosis, la duración del seguimiento, el tipo de comparadores y los tamaños muestrales limita la comparación directa entre estudios y la extrapolación de los hallazgos, especialmente en lo relativo a estrategias de mantenimiento a largo plazo.

Tabla 2

Ensayos clínicos en TDM/DRT con resultados clave expandidos

Estudio y Diseño	Población y Número	Dosis, Control y Pauta	Resultados Clave	Seguridad
Carhart-Harris et al., 2016. Ensayo de viabilidad, abierto (Open-label).	12 pacientes con DRT moderada a severa.	Dosis: 10 mg (sesión 1, dosis de seguridad) + 25 mg (sesión 2, dosis terapéutica), intervalo 7 días; sin grupo control.	- Reducción marcada de síntomas depresivos (QIDS-SR-16) en la semana 1. 67 % en remisión en la semana 1; 58 % mantuvo respuesta a los 3 meses.	Bien tolerado. Sin EAG. Eventos transitorios: ansiedad (todos), confusión (9), náuseas (4), dolor de cabeza (4).
Davis et al., 2021. ECA	24 participantes	Dosis: 2 sesiones de psilocibina (20 y 30	Reducción rápida y significativa de síntomas (GRID-HAMD) en	No hubo EAG. Eventos comunes: dolor de cabeza

controlado con lista de espera.	(n = 24) con TDM moderado a severo.	mg/70 kg) separadas por 1,6 semanas; control: lista de espera con el mismo apoyo psicológico.	el grupo de tratamiento inmediato vs. control. Tasas de respuesta aproximadas al 70 % y tasas de remisión cercanas al 50 % a las cuatro semanas. La intensidad de la experiencia mística se asoció a una mayor mejoría de los síntomas.	transitorio (leve-moderado) y experiencias emocionales desafiantes manejables con apoyo.
Carhart-Harris et al., 2021. Ensayo de fase II, ECA, doble ciego, controlado (con escitalopram).	59 pacientes con TDM moderado a severo de larga duración.	Psilocibina: 2 sesiones de 25 mg (separadas por 3 semanas) + placebo oral diario durante 6 semanas. Control escitalopram: 2 sesiones de 1 mg de psilocibina (dosis subactiva, separadas por 3 semanas) + escitalopram 10 mg/día las primeras 3 semanas y 20 mg/día las siguientes 3 semanas (6 semanas en total).	El resultado primario (QIDS-SR-16 a 6 semanas) no fue significativamente diferente (P=0.17). Resultados secundarios (tasas de respuesta y remisión) favorecieron a la psilocibina.	Incidencia de eventos adversos similares en ambos grupos. No hubo EAG.
Erritzoe et al., 2024. Seguimiento observacional de 6 meses del ensayo de Carhart-Harris et al., 2021.	46 participantes (25 del grupo con psilocibina y 21 del grupo con escitalopram) completaron el seguimiento.	Sin nuevas dosis; seguimiento a 6 meses del ensayo Carhart-Harris et al., 2021.	Mejoras sostenidas en síntomas depresivos (QIDS-SR-16) en ambos grupos a los 6 meses, sin diferencias significativas entre ellos. El grupo de Psilocibina mostró mayores mejoras en funcionamiento social, conexión y sentido de la vida.	La seguridad no fue evaluada en el período de seguimiento.
Goodwin et al., 2022. Ensayo de fase II, ECA, doble ciego.	233 adultos con DRT.	Dosis: 1 sesión (dosis única) de 25 mg o 10 mg. Control: 1 sesión (dosis única) de 1 mg.	Reducción significativa de síntomas (MADRS) a las 3 semanas con 25 mg vs. 1 mg (P<0.001). La dosis de 10 mg no fue significativamente diferente de la de 1 mg. Atenuación parcial del efecto a las 12 semanas. Las tasas de ideación o conducta suicida se produjeron en todos los grupos.	Eventos adversos en el 77 %. Más comunes: dolor de cabeza, náuseas, mareos. Se reportó ideación suicida o autolesión en todos los grupos, incluidos el de 1 mg.
von Rotz et al., 2023. ECA, doble ciego, controlado con placebo.	52 participantes con TDM. (26 psilocibina, 26 placebo).	Dosis: 0,215 mg/kg de psilocibina (dosis moderada). Control: 1 sesión (dosis única) de placebo.	Dosis única moderada fue superior al placebo en la reducción de síntomas (MADRS/BDI) a los 14 días. 54 % del grupo de psilocibina alcanzó la remisión (MADRS).	No se registraron EAG. Eventos adversos leves a moderados transitorios (ej. dolor de cabeza, mareos, náuseas, ansiedad aguda).
Raison et al., 2023. Ensayo de fase II, ECA, doble ciego, controlado con placebo activo.	104 adultos con TDM moderado a severo. (51 psilocibina, 53 niacina).	Dosis: 1 sesión (dosis única) de 25 mg. Control: 1 sesión (dosis única) de 100 mg de niacina (placebo activo).	Dosis única de 25 mg mostró mayor disminución en puntuaciones MADRS (depresión) y discapacidad funcional vs. niacina (control activo), mantenida al menos hasta el día 43.	Sin EAG reportados. Mayor tasa de eventos adversos generales y severos en el grupo de psilocibina (8 % severos: migraña, cefalea, pánico/paranoia) tras ingesta, pero todos conocidos y transitorios.
Rosenblat et al., 2024. ECA: tratamiento inmediato vs. lista de espera; dosis repetidas	30 adultos con DRT (TDM o trastorno bipolar tipo II [BD-II]) y alta complejidad.	Estudio abierto con psilocibina sintética en polvo (25 mg) disuelta en agua por sesión. Los pacientes podían tener 1, 2 o 3 sesiones. Nueva dosificación desde la semana 10 si aparecía depresión clínicamente significativa.	Reducción significativa de síntomas (MADRS) en el grupo inmediato vs. lista de espera. Dosis repetidas se asociaron con mayor reducción acumulativa de MADRS.	Sin EAG. Eventos adversos transitorios.

Nota. ECA = ensayo clínico aleatorizado; DRT = depresión resistente al tratamiento; TDM = trastorno depresivo mayor; BD-II = trastorno bipolar tipo II; QIDS-SR-16 = Quick Inventory of Depressive Symptomatology-Self-Report, 16 ítems; GRID-HAMD = GRID-Hamilton Depression Rating Scale; MADRS = Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; BDI = Beck Depression Inventory; EA = eventos adversos; EAG = eventos adversos graves.

Perfil de Seguridad y Riesgo

Respecto al perfil de seguridad, los ensayos clínicos de PAP en TDM y DRT describen un perfil de tolerabilidad globalmente favorable. Predominan eventos adversos leves o moderados (por ejemplo, cefalea, náuseas, mareos, malestar gastrointestinal y aumentos transitorios de presión arterial y frecuencia cardíaca), que suelen resolverse en pocas horas con contención psicológica adecuada, sin que se haya identificado un patrón consistente de toxicidad orgánica atribuible al fármaco (Aaronson et al., 2023; Carhart-Harris et al., 2016, 2021; Davis et al., 2021; Goodwin et al., 2022; Raison et al., 2023; Rosenblat et al., 2024; von Rotz et al., 2023) (Tabla 2).

Metaanálisis y revisiones respaldan esta conclusión, puesto que, a dosis terapéuticas estándar, los efectos fisiológicos agudos son generalmente manejables y no se han observado signos de neurotoxicidad o cardiotoxicidad clínicamente relevante en contextos supervisados (Nichols, 2016; Yerubandi et al., 2024). Aunque existen riesgos psicológicos como las experiencias desafiantes (caracterizadas por pánico, confusión o angustia), su incidencia en entornos clínicos es baja. Gracias a la preparación y el soporte profesional, estos episodios suelen ser transitorios y rara vez generan secuelas a largo plazo (Carhart-Harris et al., 2016; Zeiss, 2023).

Los eventos adversos graves han sido poco frecuentes en los estudios abiertos y controlados, los cuales no reportaron eventos graves directamente relacionados con la psilocibina (Carhart-Harris et al., 2016; Davis et al., 2021; von Rotz et al., 2023). La principal señal de preocupación procede del ensayo fase II de Goodwin et al., 2022, donde se reportó ideación y conducta suicida en todos los grupos de dosis. Considerando que se trata de una población con DRT y elevado riesgo suicida, se ha propuesto que estos episodios pudieran estar, en numerosos casos, más asociados a la gravedad de la psicopatología subyacente que a un efecto directo de la psilocibina. No obstante, la atribución causal permanece compleja y aún no puede establecerse con certeza (Goodwin et al., 2022; Hendricks et al., 2015).

A su vez, la psilocibina en contexto médico presenta un bajo riesgo de abuso, dependencia o síndrome de abstinencia (Johnson et al., 2018). Los eventos adversos graves en entornos clínicos estructurados son raros y se concentran en poblaciones vulnerables. La expansión responsable de la PAP exige mantener criterios rigurosos de selección, preparación adecuada, supervisión continua, integración posterior y sistemas robustos de registro de eventos adversos, advirtiendo que estos resultados no son extrapolables a contextos no regulados.

Efecto y Mecanismos de Acción Terapéutica

Farmacológicamente, la psilocibina actúa como profármaco que se metaboliza rápidamente a psilocina, su forma activa, la cual ejerce un agonismo parcial sobre los receptores 5-HT_{2A}, considerados centrales en la génesis de sus efectos psicodélicos (Kometer et al., 2013; Preller et al., 2017). Desde el punto de vista farmacocinético, tras la administración oral la psilocina alcanza concentraciones plasmáticas máximas a las 1-2 horas, presenta una semivida de eliminación aproximada de 2-3 horas y se excreta mayoritariamente dentro de las primeras 24 horas (Dinis-Oliveira, 2017; Hasler et al., 1997; Holze et al., 2023). En voluntarios sanos, los efectos subjetivos se inician a los 20-40 minutos, alcanzan su máxima intensidad en torno a las 1,5-2 horas y se prolongan durante 4-6 horas, configurando una ventana aguda relativamente acotada, acompañada de incrementos transitorios de la presión arterial y la frecuencia cardíaca (Hasler et al., 2004; Holze et al., 2023; Straumann et al., 2024). Fenomenológicamente, dosis únicas moderadas inducen de manera dosis-dependiente alteraciones perceptivas (especialmente visuales), intensificación emocional, cambios en el flujo del pensamiento

y, en algunos casos, experiencias de disolución del yo. La mayoría de los participantes describe estas experiencias como placenteras, enriquecedoras y no amenazantes cuando la administración se realiza a sujetos bien preparados y cribados, en un entorno de investigación cuidadosamente monitorizado con apoyo interpersonal durante la sesión (Hasler et al., 2004; Studerus et al., 2011).

La activación de 5-HT_{2A}, además de los efectos agudos, inicia cascadas intracelulares que incrementan la liberación de glutamato cortical, potencian la plasticidad sináptica y modulan la conectividad funcional de redes cerebrales de gran escala (Ly et al., 2018; Vollenweider & Preller, 2020). Estas alteraciones resultan particularmente relevantes si se consideran las alteraciones descritas en el TDM, donde se han observado disfunciones de la neurotransmisión glutamatérgica y de la conectividad funcional de circuitos frontolímbicos, junto con pérdida de espinas dendríticas y de sinapsis excitatorias en hipocampo y corteza prefrontal (Duman et al., 2019; Duric et al., 2013; He et al., 2022; Qiao et al., 2016).

Estudios de imagen molecular e investigaciones post mortem sugieren, adicionalmente, que los receptores 5-HT_{2A} corticales se encuentran alterados en pacientes con depresión, con una tendencia a la reducción del marcaje in vivo en corteza frontal, cíngula y temporal, y patrones más complejos en tejido post mortem que incluyen cambios en la densidad y expresión de estos receptores (Chapman et al., 2025; Dean et al., 2014; Guiard & Di Giovanni, 2015; Shelton et al., 2009). En suma, los resultados muestran que los sistemas glutamatérgico y serotoninérgico y, en particular, el eje 5-HT_{2A} se encuentran implicados tanto en la fisiopatología del TDM como en la respuesta terapéutica a intervenciones farmacológicas.

En modelos preclínicos, la exposición a estrés crónico reproduce de manera consistente alteraciones estructurales y funcionales similares a las observadas en la depresión humana, incluyendo atrofia dendrítica, pérdida de espinas y deterioro de la plasticidad sináptica en corteza prefrontal e hipocampo (Csabai et al., 2018; Liu & Aghajanian, 2008; Qiao et al., 2016; Woo et al., 2021). Diversos trabajos han mostrado que la psilocibina y otros psicodélicos serotoninérgicos pueden revertir parcial o totalmente estos déficits, incrementando la densidad de espinas, el crecimiento dendrítico y la expresión de genes asociados a la plasticidad sináptica, lo que se traduce en una restauración funcional de circuitos afectivos y cognitivos (de Vos et al., 2021; Hatzipantelis & Olson, 2023; Ly et al., 2018; Szpręgiel & Bysiek, 2024; Wang et al., 2025; Zhao et al., 2024).

Estos hallazgos son coherentes con modelos que conciben el TDM como un trastorno de la plasticidad sináptica y de la flexibilidad de redes, en el cual la psilocibina se plantea como un modulador rápido de la plasticidad cortical en sistemas previamente comprometidos. A diferencia de los ISRS, cuyo efecto antidepresivo suele requerir semanas de exposición sostenida, la psilocibina desencadena una activación postsináptica aguda que se acompaña de cambios rápidos en la dinámica y la organización de redes cerebrales de alto orden (Carhart-Harris & Goodwin, 2017). Este perfil farmacológico y preclínico respalda la plausibilidad biológica de su potencial terapéutico en la depresión.

Efectos en Medidas de Actividad Cerebral

La Red Neuronal por Defecto (RND, *default mode network* [DMN]) es una red de regiones frontales, parietales y temporales con elevada actividad en reposo (Raichle, 2015; Raichle et al., 2001), relacionada con el pensamiento autorreferencial, el recuerdo autobiográfico y la divagación mental (Andrews-Hanna et al., 2010, 2014). En individuos evaluados mediante resonancia magnética funcional (RMf) en reposo, la psilocibina se asocia de forma consistente con una reducción transitoria de la conectividad intrínseca de

la RND y con un aumento de la comunicación entre redes habitualmente más segregadas, patrones que se han interpretado como expresión de una flexibilización temporal de estilos de pensamiento rígidos y también una organización más maleable de las redes cerebrales (Carhart-Harris et al., 2012; Gattuso et al., 2022; Roseman et al., 2014). En la medida en que la hiperactividad de la RND se ha vinculado a estilos cognitivos excesivamente centrados en uno mismo en el TDM (Hamilton et al., 2015; Whitfield-Gabrieli & Ford, 2012), estos cambios podrían contribuir a atenuar dichos patrones.

Específicamente, en poblaciones clínicas, la modulación de la RND inducida por psilocibina se ha vinculado con cambios clínicamente relevantes en la sintomatología depresiva. En un estudio abierto en pacientes con DRT, la PAP se asoció con reducciones significativas en escalas de depresión, con cambios en la conectividad funcional en reposo medidos mediante RMf, incluyendo reorganización de la RND y disminución del flujo sanguíneo en regiones límbicas como la amígdala, en paralelo a la mejoría clínica (Carhart-Harris et al., 2017). En coherencia con lo anterior, en un ensayo que comparó psilocibina con escitalopram en sujetos con TDM, ambos tratamientos produjeron mejorías, pero la psilocibina se asoció con respuestas más rápidas y mayores tasas de remisión (57 % vs. 28 %) (Carhart-Harris et al., 2021). Un análisis de neuroimagen funcional de este ensayo reveló que la psilocibina induce una desegregación de las redes funcionales de orden superior, resultando en un aumento de la integración global (una disminución de modularidad cerebral). Por el contrario, el escitalopram, aunque eficaz clínicamente, no mostró cambios significativos en la topología u organización de estas redes (Daws et al., 2022). En términos generales, los datos disponibles sugieren que su perfil terapéutico distintivo se relaciona, al menos en parte, con la reconfiguración de redes vinculadas a pensamiento autorreferencial y rumiación.

Modelo REBUS y Flexibilización de Creencias

El modelo REBUS (*Relaxed Beliefs Under Psychedelics*) integra el *free-energy principle* y la *entropic brain hypothesis* para explicar cómo los psicodélicos modifican la cognición. Plantea que, mediante su acción agonista 5-HT_{2A}, los psicodélicos aumentan la entropía de la actividad cortical espontánea y reducen la “precisión” de los *priors* de alto nivel, es decir, la confianza en modelos de creencias internos muy arraigados sobre uno mismo y el mundo. En este ámbito, diversas formas de sufrimiento mental, incluidos el TDM y la DRT, se caracterizan por la presencia de *priors* de alto nivel con una precisión excesiva, que se expresan en sesgos cognitivos negativos y en representaciones rígidas y pesimistas sobre el *self* y el futuro. Bajo la acción de la psilocibina, la reducción transitoria de la precisión de estos *priors* abre una ventana de plasticidad en la que dichas creencias pueden ser reevaluadas, siempre que el proceso se desarrolle en un contexto terapéutico seguro que contenga y oriente la experiencia (Carhart-Harris y Friston, 2019).

REBUS ofrece un marco mecanicista para entender cómo la combinación de agonismo 5-HT_{2A}, aumento de entropía cerebral y apoyo psicoterapéutico como la PAP podría traducirse en un alivio rápido y potencialmente duradero de síntomas depresivos, al flexibilizar los patrones cognitivos y afectivos que mantienen el trastorno. Pese a ello, el modelo REBUS sigue siendo un marco teórico en desarrollo y la evidencia directa que lo respalda es todavía preliminar.

Experiencias místico-espirituales

En los ensayos con pacientes oncológicos, la evaluación de la experiencia subjetiva se ha centrado principalmente en el uso de escalas de estados alterados de conciencia y de experiencia místico-espiritual. Mientras que el estudio piloto de Grob et al. (2011) caracterizó la fenomenología aguda mediante el *5-Dimension Altered States of*

Consciousness (5D-ASC), los ensayos aleatorizados posteriores (Griffiths et al., 2016; Ross et al., 2016) emplearon el *Mystical Experience Questionnaire* (MEQ-30), complementado en ocasiones con el 5D-ASC. En estos trabajos se observó un patrón consistente: las puntuaciones elevadas en el MEQ-30 se asociaron con reducciones significativas en depresión, ansiedad y malestar existencial, ejerciendo la experiencia mística un efecto mediador en la respuesta clínica.

Sin embargo, la estabilidad de esta asociación a largo plazo es menos notoria. En el seguimiento de la cohorte de Ross et al. (2016) realizado por Agin-Liebes et al. (2020), la correlación estadística entre la experiencia mística inicial y la mejoría sintomática desapareció entre los 3,2 y 4,5 años; a pesar de esto, los participantes continuaron calificando la sesión como profundamente significativa en términos personales y espirituales. Ampliando este enfoque, Agrawal et al. (2024) incorporaron en su ensayo con pacientes oncológicos medidas de bienestar psicosocial-espiritual (NIH-HEALS). El análisis subsiguiente de esta cohorte (Shnayder et al., 2023) reveló incrementos sostenidos en conexión, reflexión y aceptación paralelos a la mejoría antidepresiva, independientemente de los datos del 5D-ASC, que aún no se han reportado por separado.

Por el contrario, en la población con TDM y DRT, la evidencia es más heterogénea. En el ensayo de von Rotz et al. (2023), aunque la psilocibina fue superior al placebo, la intensidad global de los estados alterados (medida con cuestionarios ASC) no se correlacionó con la mejoría depresiva a las dos semanas. De modo similar, análisis secundarios en pacientes con DRT (Brudner et al., 2025; Rosenblat et al., 2024) hallaron una asociación positiva entre el MEQ-30 y la respuesta clínica solo tras la primera dosis, perdiéndose este vínculo en administraciones posteriores. Conviene destacar que otros ensayos de referencia (Carhart-Harris et al., 2016; Goodwin et al., 2022) han priorizado el estudio del *emotional breakthrough* sobre la experiencia mística pura. Tomando todos los antecedentes en consideración, las experiencias de tipo místico podrían desempeñar un papel mediador importante en los beneficios terapéuticos, aunque la evidencia sigue siendo fragmentaria. Cabe preguntarse si los efectos observados a corto plazo se mantendrán en muestras más amplias y heterogéneas; los datos disponibles, si bien son alentadores, no permiten aún afirmarlo con rotundidad.

Consideraciones Metodológicas en Ensayos con Psilocibina

Los ensayos clínicos con psilocibina requieren diseños que aborden sus particularidades farmacológicas, fenomenológicas y contextuales, lo que tiene implicancias directas sobre la validez interna y externa de los resultados y debe considerarse al interpretar los desenlaces reportados.

Enmascaramiento, Expectativas y Efecto Placebo

Un desafío metodológico importante es el mantenimiento del doble ciego. La psilocibina produce, típicamente dentro de la primera hora, efectos perceptuales, emocionales y cognitivos intensos y fácilmente reconocibles, lo que facilita que participantes y clínicos infieran la asignación de tratamiento. Este problema de cegamiento incrementa el riesgo de sesgos por expectativas y puede conducir a una sobreestimación de los tamaños del efecto (Muthukumaraswamy et al., 2021; van Elk & Fried, 2023). Para mitigar este problema, algunos ensayos clínicos han empleado placebos activos como niacina, dosis sub-psicoactivas de psilocibina (por ejemplo, 1-3 mg/70 kg) o comparadores farmacológicos activos, además de evaluar explícitamente la efectividad del cegamiento y las expectativas pretratamiento mediante cuestionarios estandarizados (Carhart-Harris et al., 2021; Griffiths et al., 2016; Grob et al., 2011; Muthukumaraswamy et al., 2021). Estas estrategias permiten interpretar con mayor cautela las estimaciones de

eficacia, aunque no eliminan completamente el riesgo de sesgos relacionados con el cegamiento.

Criterios de Inclusión, Tamaños de Muestra y Sesgos en Publicación

El diseño de los estudios clínicos prioriza la seguridad mediante criterios de inclusión restrictivos que excluyen sistemáticamente a personas con antecedentes de psicosis, trastorno bipolar tipo I, historia familiar de psicosis de primer grado, consumo problemático activo o ideación suicida activa, así como a ciertos grupos sociodemográficos, lo que limita notablemente la generalización de los hallazgos.

En el espectro bipolar, los informes procedentes de revisiones de casos y encuestas describen tanto riesgos (como síntomas maniformes y episodios maníacos en contextos no controlados) como beneficios subjetivos reportados tras el consumo de psilocibina (Gard et al., 2021; Morton et al., 2023). Un ensayo abierto reciente (Aaronson et al., 2023) aportó indicios preliminares de que una dosis única de 25 mg de psilocibina sintética combinada con psicoterapia puede reducir significativamente la sintomatología depresiva en participantes con trastorno bipolar tipo II resistente al tratamiento, sin incremento concomitante de síntomas maníacos o suicidas; sin embargo, su diseño abierto, el tamaño muestral limitado y la ausencia de grupo control obligan a interpretar estos resultados con cautela. De lo anterior se desprende la necesidad de realizar ensayos aleatorizados antes de considerar indicaciones formales para su implementación clínica. Por otra parte, reportes de casos y series clínicas sugieren que la psilocibina puede precipitar episodios psicóticos o afectivos en individuos con vulnerabilidades preexistentes, especialmente en contextos no supervisados o con uso concomitante de otras sustancias (Husain et al., 2023; Morris, 2024), lo que resalta la importancia de protocolos de cribado específicos y de estudios diseñados para evaluar riesgos y beneficios en estas poblaciones actualmente excluidas.

Tamaño Muestral

Tal como han precisado revisiones metodológicas recientes, una limitación recurrente en la literatura sobre la PAP es el tamaño muestral reducido, seguimientos breves y, en algunos casos, diseños multicéntricos complejos, lo que incrementa la imprecisión de las estimaciones y favorece el sesgo de publicación, pudiendo inflar las estimaciones globales de eficacia (Terao & Kodama, 2024; van Elk & Fried, 2023). Los ensayos sintetizados en esta revisión ilustran este patrón: la mayoría de los estudios en oncología y en TDM/DRT incluye muestras pequeñas o moderadas, en tanto que solo unos pocos ensayos fase II multicéntricos alcanzan tamaños muestrales mayores, tal como se resume en la Tabla 1 y la Tabla 2. Esta distribución desigual de los tamaños muestrales hace especialmente prioritaria la realización de estudios confirmatorios de mayor escala, orientados a obtener estimaciones más precisas y generalizables.

Duración de los Efectos y Necesidad de Refuerzos

Los estudios de seguimiento indican que, en una proporción de pacientes, las mejoras en síntomas de depresión tras una o dos sesiones de psilocibina con apoyo terapéutico pueden mantenerse durante varios meses, e incluso más allá del año en algunos casos, con una marcada heterogeneidad interindividual en la magnitud y la duración de la respuesta (Agrawal et al., 2025; Gukasyan et al., 2022; Li et al., 2022; véanse Tabla 1 y Tabla 2). La frecuencia óptima, las indicaciones precisas y el perfil de seguridad de eventuales dosis de refuerzo permanecen poco definidos, dado que la mayoría de los ensayos ha utilizado uno o dos ciclos de administración aguda con muestras reducidas y, en algunos casos, sin comparadores activos. Se requieren estudios longitudinales

controlados que permitan establecer pautas de mantenimiento con una base empírica sólida (Barrett et al., 2020; Husain et al., 2023). Bajo estas condiciones, los datos preliminares sobre esquemas de dosis repetidas en DRT (Rosenblat et al., 2024) apuntan a que podrían obtenerse reducciones adicionales en la sintomatología mediante nuevas sesiones en subgrupos seleccionados; pese a ello, dado que este estudio es uno de los pocos que ha evaluado este enfoque en esta población, la evidencia disponible sigue siendo insuficiente para establecer con certeza una relación dosis-respuesta o concluir que múltiples administraciones produzcan reducciones en síntomas de depresión más consistentes. Se considera prioritaria la realización de futuros estudios clínicos con diseños controlados y muestras de mayor tamaño, a fin de evaluar de manera rigurosa la validez y la seguridad de estos posibles efectos dependientes de la dosis.

Conclusiones

Tomados en conjunto, los ensayos controlados disponibles sugieren que regímenes breves de psicoterapia asistida con psilocibina, articulados en torno a una o dos sesiones de administración en el marco de un dispositivo psicoterapéutico estructurado, pueden inducir reducciones rápidas y clínicamente relevantes de la sintomatología depresiva en pacientes con TDM, DRT y depresión ligada al cáncer (en especial en contextos potencialmente mortales y/o avanzados). En una proporción de estos pacientes, la mejoría se prolonga durante varios meses e incluso más allá del año, con tamaños de efecto habitualmente moderados a altos.

En paralelo, la evidencia de neuroimagen y los modelos mecanicistas recientes, entre ellos el modelo REBUS, plantean que la activación aguda de los receptores 5-HT_{2A} y la reorganización transitoria de redes de orden superior, en particular de la RND, se vinculan con cambios transitorios en la dinámica de plasticidad cerebral, con implicaciones potenciales para la flexibilización de patrones cognitivos y afectivos rígidos. Sumado a esto, algunos estudios indican que las experiencias de carácter místico o de alto significado personal podrían modular la magnitud y la duración de los cambios clínicos, aunque la evidencia disponible al respecto sigue siendo fragmentaria y heterogénea.

Pese a este panorama alentador, la base empírica actual presenta limitaciones relevantes. Predominan estudios con muestras pequeñas o moderadas, seguimientos relativamente breves y criterios de inclusión muy restrictivos, que excluyen de forma sistemática a poblaciones con mayor riesgo clínico (psicosis, trastorno bipolar I, consumo problemático activo o alto riesgo suicida). A ello se añaden las dificultades inherentes al enmascaramiento y al manejo de expectativas, con el consiguiente riesgo de sesgos en la estimación de los efectos.

Por lo tanto, los resultados disponibles deben interpretarse con cautela y subrayan la necesidad de ensayos confirmatorios multicéntricos, con tamaños muestrales más amplios, seguimientos prolongados y diseños específicamente orientados a evaluar la seguridad y la eficacia de la PAP en los grupos hoy no representados. También será crucial desarrollar estudios que comparen de forma directa la PAP con otros tratamientos de referencia e incorporen de manera sistemática medidas fenomenológicas, neurobiológicas y de funcionamiento psicosocial.

En definitiva, la PAP se perfila como una intervención potencialmente transformadora para el TDM, la DRT y la depresión en pacientes con cáncer potencialmente mortal, respaldada por mejorías rápidas y sostenidas en subgrupos de pacientes. No obstante, para traducir este potencial en práctica clínica rutinaria, serán

imprescindibles más ensayos confirmatorios que aborden las limitaciones actuales especialmente para afianzar su perfil de seguridad y eficacia a largo plazo.

Financiación

El presente trabajo no recibió financiación específica de agencias del sector público, comercial o de organismos no gubernamentales.

Conflicto de intereses

El autor declara que no existe ningún conflicto de intereses.

Referencias

- Aaronson, S. T., Van Der Vaart, A., Miller, T., Lapratt, J., Swartz, K., Shoultz, A., Lauterbach, M., Sackeim, H. A., & Suppes, T. (2023). Single-Dose Synthetic Psilocybin With Psychotherapy for Treatment-Resistant Bipolar Type II Major Depressive Episodes: A Nonrandomized Open-Label Trial. *JAMA Psychiatry*, 81(6), 555–562. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2023.4685>
- Agin-Liebes, G. I., Malone, T., Yalch, M. M., Mennenga, S. E., Ponté, K. L., Guss, J., Bossis, A. P., Grigsby, J., Fischer, S., & Ross, S. (2020). Long-term follow-up of psilocybin-assisted psychotherapy for psychiatric and existential distress in patients with life-threatening cancer. *Journal of Psychopharmacology*, 34(2), 155–166. <https://doi.org/10.1177/0269881119897615>
- Agrawal, M., Richards, W., Beaussant, Y., Shnayder, S., Ameli, R., Roddy, K., Stevens, N., Richards, B., Schor, N., Honstein, H., Jenkins, B., Bates, M., & Thambi, P. (2024). Psilocybin-assisted group therapy in patients with cancer diagnosed with a major depressive disorder. *Cancer*, 130(7), 1137–1146. <https://doi.org/10.1002/cncr.35010>
- Agrawal, M., Roddy, K., Jenkins, B., Leeks, C., & Emanuel, E. (2025). Long-term benefits of single-dose psilocybin in depressed patients with cancer. *Cancer*, 131(12), e35889. <https://doi.org/10.1002/cncr.35889>
- American Psychiatric Association. (2022). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, Text Revision (DSM-5-TR). In *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425787>
- Andrews-Hanna, J. R., Reidler, J. S., Sepulcre, J., Poulin, R., & Buckner, R. L. (2010). Functional-Anatomic Fractionation of the Brain's Default Network. *Neuron*, 65(4), 550–562. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.02.005>
- Andrews-Hanna, J. R., Smallwood, J., & Spreng, R. N. (2014). The default network and self-generated thought: component processes, dynamic control, and clinical relevance. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1316(1), 29–52. <https://doi.org/10.1111/nyas.12360>
- Barrett, F. S., Doss, M. K., Sepeda, N. D., Pekar, J. J., & Griffiths, R. R. (2020). Emotions and brain function are altered up to one month after a single high dose of psilocybin. *Scientific Reports*, 10(1), 1–14. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-59282-y>
- Brudner, R. M., Kaczmarek, E., Blainey, M. G., Schulz-Quach, C., Meshkat, S., Doyle, Z., Lipsitz, O., Offman, H., Sethi, R., Weiglein, G., McIntyre, R. S., & Rosenblat, J. D. (2025). Examining mystical experiences as a predictor of psilocybin-assisted psychotherapy for treatment-resistant depression. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 39(9), 950–956. <https://doi.org/10.1177/02698811251346697>

- Carhart-Harris, R., Bolstridge, M., Rucker, J., Day, C. M. J., Erritzoe, D., Kaelen, M., Bloomfield, M., Rickard, J. A., Forbes, B., Feilding, A., Taylor, D., Pilling, S., Curran, V. H., & Nutt, D. J. (2016). Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study. *The Lancet Psychiatry*, 3(7), 619–627. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30065-7](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30065-7)
- Carhart-Harris, R., Erritzoe, D., Williams, T., Stone, J. M., Reed, L. J., Colasanti, A., Tyacke, R. J., Leech, R., Malizia, A. L., Murphy, K., Hobden, P., Evans, J., Feilding, A., Wise, R. G., & Nutt, D. J. (2012). Neural correlates of the psychedelic state as determined by fMRI studies with psilocybin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(6), 2138–2143. <https://doi.org/10.1073/pnas.1119598109>
- Carhart-Harris, R., & Friston, K. J. (2019). REBUS and the Anarchic Brain: Toward a Unified Model of the Brain Action of Psychedelics. *Pharmacological Reviews*, 71(3), 316–344. <https://doi.org/10.1124/pr.118.017160>
- Carhart-Harris, R., Giribaldi, B., Watts, R., Baker-Jones, M., Murphy-Beiner, A., Murphy, R., Martell, J., Blemings, A., Erritzoe, D., & Nutt, D. J. (2021). Trial of Psilocybin versus Escitalopram for Depression. *New England Journal of Medicine*, 384(15), 1402–1411. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2032994>
- Carhart-Harris, R., & Goodwin, G. M. (2017). The Therapeutic Potential of Psychedelic Drugs: Past, Present, and Future. *Neuropsychopharmacology*, 42(11), 2105–2113. <https://doi.org/10.1038/npp.2017.84>
- Carhart-Harris, R., Roseman, L., Bolstridge, M., Demetriou, L., Pannekoek, J. N., Wall, M. B., Tanner, M., Kaelen, M., McGonigle, J., Murphy, K., Leech, R., Curran, H. V., & Nutt, D. J. (2017). Psilocybin for treatment-resistant depression: fMRI-measured brain mechanisms. *Scientific Reports*, 7(1), 13187. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-13282-7>
- Chapman, G. E., Turner, G., Noar, A. P., Barba, T., Zafar, R., McCutcheon, R. A., & Erritzoe, D. (2025). Cortical 5-HT_{2A} receptors in depression and suicide: a systematic review and meta-analysis of in vivo and post-mortem imaging studies. *Molecular Psychiatry*, 30(12), 6045–6062. <https://doi.org/10.1038/s41380-025-03233-4>
- Csabai, D., Wiborg, O., & Czéh, B. (2018). Reduced synapse and axon numbers in the prefrontal cortex of rats subjected to a chronic stress model for depression. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 12, 306275. <https://doi.org/10.3389/fncel.2018.00024>
- Davis, A. K., Barrett, F. S., May, D. G., Cosimano, M. P., Sepeda, N. D., Johnson, M. W., Finan, P. H., & Griffiths, R. R. (2021). Effects of Psilocybin-Assisted Therapy on Major Depressive Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*, 78(5), 481–489. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.3285>
- Daws, R. E., Timmermann, C., Giribaldi, B., Sexton, J. D., Wall, M. B., Erritzoe, D., Roseman, L., Nutt, D., & Carhart-Harris, R. (2022). Increased global integration in the brain after psilocybin therapy for depression. *Nature Medicine*, 28(4), 844–851. <https://doi.org/10.1038/S41591-022-01744-Z>
- de Vos, C. M. H., Mason, N. L., & Kuypers, K. P. C. (2021). Psychedelics and Neuroplasticity: A Systematic Review Unraveling the Biological Underpinnings of Psychedelics. *Frontiers in Psychiatry*, 12, 724606. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.724606>
- Dean, B., Tawadros, N., Seo, M. S., Jeon, W. J., Everall, I., Scarr, E., & Gibbons, A. (2014). Lower cortical serotonin 2A receptors in major depressive disorder, suicide and in rats after administration of imipramine. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 17(6), 895–906. <https://doi.org/10.1017/S1461145713001648>

- Dinis-Oliveira, R. J. (2017). Metabolism of psilocybin and psilocin: clinical and forensic toxicological relevance. *Drug Metabolism Reviews*, 49(1), 84–91. <https://doi.org/10.1080/03602532.2016.1278228>
- Duman, R. S., Sanacora, G., & Krystal, J. H. (2019). Altered Connectivity in Depression: GABA and Glutamate Neurotransmitter Deficits and Reversal by Novel Treatments. *Neuron*, 102(1), 75–90. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.03.013>
- Duric, V., Banasr, M., Stockmeier, C. A., Simen, A. A., Newton, S. S., Overholser, J. C., Jurjus, G. J., Dieter, L., & Duman, R. S. (2013). Altered expression of synapse and glutamate related genes in post-mortem hippocampus of depressed subjects. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 16(1), 69–82. <https://doi.org/10.1017/S1461145712000016>
- Erritzoe, D., Barba, T., Greenway, K. T., Murphy, R., Martell, J., Giribaldi, B., Timmermann, C., Murphy-Beiner, A., Jones, M. B., Nutt, D., Weiss, B., & Carhart-Harris, R. (2024). Effect of psilocybin versus escitalopram on depression symptom severity in patients with moderate-to-severe major depressive disorder: observational 6-month follow-up of a phase 2, double-blind, randomised, controlled trial. *EClinicalMedicine*, 76, 102799. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2024.102799>
- Fiorillo, A., Demyttenaere, K., Martiadis, V., & Martinotti, G. (2025). Editorial: Treatment resistant depression (TRD): epidemiology, clinic, burden and treatment. *Frontiers in Psychiatry*, 16. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2025.1588902>
- Gard, D. E., Pleet, M. M., Bradley, E. R., Penn, A. D., Gallenstein, M. L., Riley, L. S., DellaCrosse, M., Garfinkle, E. M., Michalak, E. E., & Woolley, J. D. (2021). Evaluating the risk of psilocybin for the treatment of bipolar depression: A review of the research literature and published case studies. *Journal of Affective Disorders Reports*, 6, 100240. <https://doi.org/10.1016/j.jadr.2021.100240>
- Gattuso, J. J., Perkins, D., Ruffell, S., Lawrence, A. J., Hoyer, D., Jacobson, L. H., Timmermann, C., Castle, D., Rossell, S. L., Downey, L. A., Pagni, B. A., Galvão-Coelho, N. L., Nutt, D., & Sarris, J. (2022). Default Mode Network Modulation by Psychedelics: A Systematic Review. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 26(3), 155–188. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyac074>
- Goodwin, G. M., Aaronson, S. T., Alvarez, O., Arden, P. C., Baker, A., Bennett, J. C., Bird, C., Blom, R. E., Brennan, C., Brusch, D., Burke, L., Campbell-Coker, K., Carhart-Harris, R., Cattell, J., Daniel, A., DeBattista, C., Dunlop, B. W., Eisen, K., Feifel, D., ... Malievskaia, E. (2022). Single-Dose Psilocybin for a Treatment-Resistant Episode of Major Depression. *New England Journal of Medicine*, 387(18), 1637–1648. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206443>
- Griffiths, R. R., Johnson, M. W., Carducci, M. A., Umbricht, A., Richards, W. A., Richards, B. D., Cosimano, M. P., & Klinedinst, M. A. (2016). Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 30(12), 1181–1197. <https://doi.org/10.1177/0269881116675513>
- Grob, C. S., Danforth, A. L., Chopra, G. S., Hagerty, M., McKay, C. R., Halberstad, A. L., & Greer, G. R. (2011). Pilot study of psilocybin treatment for anxiety in patients with advanced-stage cancer. *Archives of General Psychiatry*, 68(1), 71–78. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.116>
- Guiard, B. P., & Di Giovanni, G. (2015). Central serotonin-2A (5-HT_{2A}) receptor dysfunction in depression and epilepsy: The missing link? *Frontiers in Pharmacology*, 6(46), 134753. <https://doi.org/10.3389/fphar.2015.00046>
- Gukasyan, N., Davis, A. K., Barrett, F. S., Cosimano, M. P., Sepeda, N. D., Johnson, M. W., & Griffiths, R. R. (2022). Efficacy and safety of psilocybin-assisted treatment for major

- depressive disorder: Prospective 12-month follow-up. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 36(2), 151–158. <https://doi.org/10.1177/02698811211073759>
- Hamilton, J. P., Farmer, M., Fogelman, P., & Gotlib, I. H. (2015). Depressive Rumination, the Default-Mode Network, and the Dark Matter of Clinical Neuroscience. *Biological Psychiatry*, 78(4), 224–230. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.02.020>
- Hasler, F., Bourquin, D., Brenneisen, R., Bär, T., & Vollenweider, F. X. (1997). Determination of psilocin and 4-hydroxyindole-3-acetic acid in plasma by HPLC-ECD and pharmacokinetic profiles of oral and intravenous psilocybin in man. *Pharmaceutica Acta Helvetiae*, 72(3), 175–184. [https://doi.org/10.1016/S0031-6865\(97\)00014-9](https://doi.org/10.1016/S0031-6865(97)00014-9)
- Hasler, F., Grimberg, U., Benz, M. A., Huber, T., & Vollenweider, F. X. (2004). Acute psychological and physiological effects of psilocybin in healthy humans: a double-blind, placebo-controlled dose-effect study. *Psychopharmacology*, 172(2), 145–156. <https://doi.org/10.1007/S00213-003-1640-6>
- Hatzipantelis, C. J., & Olson, D. E. (2023). The effects of psychedelics on neuronal physiology. *Annual Review of Physiology*, 86, 27–47. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-042022-020923>
- He, J. G., Zhou, H. Y., Wang, F., & Chen, J. G. (2022). Dysfunction of Glutamatergic Synaptic Transmission in Depression: Focus on AMPA Receptor Trafficking. *Biological Psychiatry Global Open Science*, 3(2), 187–196. <https://doi.org/10.1016/j.bpsgos.2022.02.007>
- Hendricks, P. S., Johnson, M. W., & Griffiths, R. R. (2015). Psilocybin, psychological distress, and suicidality. *Journal of Psychopharmacology*, 29(9), 1041–1043. <https://doi.org/10.1177/0269881115598338>
- Holze, F., Becker, A. M., Kolaczynska, K. E., Duthaler, U., & Liechti, M. E. (2023). Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Oral Psilocybin Administration in Healthy Participants. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 113(4), 822–831. <https://doi.org/10.1002/cpt.2821>
- Husain, M. I., Blumberger, D. M., Castle, D. J., Ledwos, N., Fellows, E., Jones, B. D. M., Ortiz, A., Kloiber, S., Wang, W., Rosenblat, J. D., & Mulsant, B. H. (2023). Psilocybin for treatment-resistant depression without psychedelic effects: study protocol for a 4-week, double-blind, proof-of-concept randomised controlled trial. *BJPsych Open*, 9(4), e134. <https://doi.org/10.1192/bjo.2023.535>
- Johnson, M. W., Griffiths, R. R., Hendricks, P. S., & Henningfield, J. E. (2018). The abuse potential of medical psilocybin according to the 8 factors of the Controlled Substances Act. *Neuropharmacology*, 142, 143–166. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.05.012>
- Kometer, M., Schmidt, A., Jäncke, L., & Vollenweider, F. X. (2013). Activation of Serotonin 2A Receptors Underlies the Psilocybin-Induced Effects on α Oscillations, N170 Visual-Evoked Potentials, and Visual Hallucinations. *Journal of Neuroscience*, 33(25), 10544–10551. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3007-12.2013>
- Li, N. X., Hu, Y. R., Chen, W. N., & Zhang, B. (2022). Dose effect of psilocybin on primary and secondary depression: a preliminary systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 296, 26–34. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.09.041>
- Liu, R. J., & Aghajanian, G. K. (2008). Stress blunts serotonin- and hypocretin-evoked EPSCs in prefrontal cortex: Role of corticosterone-mediated apical dendritic atrophy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 105(1), 359–364. <https://doi.org/10.1073/pnas.0706679105>
- Ly, C., Greb, A. C., Cameron, L. P., Wong, J. M., Barragan, E. V., Wilson, P. C., Burbach, K. F., Soltanzadeh Zarandi, S., Sood, A., Paddy, M. R., Duim, W. C., Dennis, M. Y., McAllister,

- A. K., Ori-McKenney, K. M., Gray, J. A., & Olson, D. E. (2018). Psychedelics Promote Structural and Functional Neural Plasticity. *Cell Reports*, 23(11), 3170–3182. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.05.022>
- Morris, S. L. (2024). A Case Report of Psilocybin-induced Psychosis in a Predisposed Patient. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, 22, 684–687. <https://doi.org/10.9758/cpn.24.1180>
- Morton, E., Sakai, K., Ashtari, A., Pleet, M., Michalak, E. E., & Woolley, J. (2023). Risks and benefits of psilocybin use in people with bipolar disorder: An international web-based survey on experiences of “magic mushroom” consumption. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 37(1), 49–60. <https://doi.org/10.1177/02698811221131997>
- Muthukumaraswamy, S. D., Forsyth, A., & Lumley, T. (2021). Blinding and expectancy confounds in psychedelic randomized controlled trials. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 14(9), 1133–1152. <https://doi.org/10.1080/17512433.2021.1933434>
- Nayak, S. M., Bari, B. A., Yaden, D. B., Spriggs, M. J., Rosas, F. E., Peill, J. M., Giribaldi, B., Erritzoe, D., Nutt, D. J., & Carhart-Harris, R. (2023). A Bayesian Reanalysis of a Trial of Psilocybin Versus Escitalopram for Depression. *Psychedelic Medicine*, 1(1), 18–26. <https://doi.org/10.1089/psymed.2022.0002>
- Nichols, D. E. (2016). Psychedelics. *Pharmacological Reviews*, 68(2), 264–355. <https://doi.org/10.1124/pr.115.011478>
- Nutt, D. J., King, L. A., & Nichols, D. E. (2013). Effects of Schedule I drug laws on neuroscience research and treatment innovation. *Nature Reviews Neuroscience*, 14(8), 577–585. <https://doi.org/10.1038/nrn3530>
- Omidian, H., & Omidian, A. (2025). The Emergence of Psilocybin in Psychiatry and Neuroscience. *Pharmaceuticals*, 18(4), 555. <https://doi.org/10.3390/ph18040555>
- Organización Mundial de la Salud. (2021). *Depression*. https://www.who.int/health-topics/depression#tab=tab_2
- Organización Mundial de la Salud. (2025). *Trastorno depresivo (depresión)*. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/depression>
- Osmond, H. (1957). A review of the clinical effects of psychotomimetic agents. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 66(3), 418–434. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1957.tb40738.x>
- Passie, T., Seifert, J., Schneider, U., & Emrich, H. M. (2002). The pharmacology of psilocybin. *Addiction Biology*, 7(4), 357–364. <https://doi.org/10.1080/1355621021000005937>
- Preller, K. H., Herdener, M., Pokorny, T., Planzer, A., Kraehenmann, R., Stämpfli, P., Liechti, M. E., Seifritz, E., & Vollenweider, F. X. (2017). The Fabric of Meaning and Subjective Effects in LSD-Induced States Depend on Serotonin 2A Receptor Activation. *Current Biology*, 27(3), 451–457. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2016.12.030>
- Qiao, H., Li, M. X., Xu, C., Chen, H. Bin, An, S. C., & Ma, X. M. (2016). Dendritic Spines in Depression: What We Learned from Animal Models. *Neural Plasticity*, 2016, 8056370. <https://doi.org/10.1155/2016/8056370>
- Raichle, M. E. (2015). The Brain’s Default Mode Network. *Annual Review of Neuroscience*, 38, 433–447. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-071013-014030>
- Raichle, M. E., MacLeod, A. M., Snyder, A. Z., Powers, W. J., Gusnard, D. A., & Shulman, G. L. (2001). A default mode of brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(2), 676–682. <https://doi.org/10.1073/pnas.98.2.676>
- Raison, C. L., Sanacora, G., Woolley, J., Heinzerling, K., Dunlop, B. W., Brown, R. T., Kakar, R., Hassman, M., Trivedi, R. P., Robison, R., Gukasyan, N., Nayak, S. M., Hu, X., O'Donnell, K. C., Kelmendi, B., Slosower, J., Penn, A. D., Bradley, E., Kelly, D. F., ...

- Griffiths, R. R. (2023). Single-Dose Psilocybin Treatment for Major Depressive Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 330(9), 843–853. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.14530>
- Roseman, L., Leech, R., Feilding, A., Nutt, D. J., & Carhart-Harris, R. L. (2014). The effects of psilocybin and MDMA on between-network resting state functional connectivity in healthy volunteers. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8(204). <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00204>
- Rosenblat, J. D., Meshkat, S., Doyle, Z., Kaczmarek, E., Brudner, R. M., Kratiuk, K., Mansur, R. B., Schulz-Quach, C., Sethi, R., Abate, A., Ali, S., Bawks, J., Blainey, M. G., Brietzke, E., Cronin, V., Danilewitz, J., Dhawan, S., Di Fonzo, A., Di Fonzo, M., ... McIntyre, R. S. (2024). Psilocybin-assisted psychotherapy for treatment resistant depression: A randomized clinical trial evaluating repeated doses of psilocybin. *Med (New York, N.Y.)*, 5(3), 190–200.e5. <https://doi.org/10.1016/j.medj.2024.01.005>
- Ross, S., Bossis, A., Guss, J., Agin-Liebes, G., Malone, T., Cohen, B., Mennenga, S. E., Belser, A., Kalliontzi, K., Babb, J., Su, Z., Corby, P., & Schmidt, B. L. (2016). Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with life-threatening cancer: A randomized controlled trial. *Journal of Psychopharmacology*, 30(12), 1165–1180. <https://doi.org/10.1177/0269881116675512>
- Salveti, G., Saccenti, D., Moro, A. S., Lamanna, J., & Ferro, M. (2024). Comparison between Single-Dose and Two-Dose Psilocybin Administration in the Treatment of Major Depression: A Systematic Review and Meta-Analysis of Current Clinical Trials. *Brain Sciences*, 14(8), 829. <https://doi.org/10.3390/brainsci14080829>
- Shelton, R. C., Sanders-Bush, E., Manier, D. H., & Lewis, D. A. (2009). Elevated 5-HT 2A receptors in postmortem prefrontal cortex in major depression is associated with reduced activity of protein kinase A. *Neuroscience*, 158(4), 1406–1415. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2008.11.036>
- Shnayder, S., Ameli, R., Sinaii, N., Berger, A., & Agrawal, M. (2023). Psilocybin-assisted therapy improves psycho-social-spiritual well-being in cancer patients. *Journal of Affective Disorders*, 323, 592–597. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2022.11.046>
- Straumann, I., Holze, F., Becker, A. M., Ley, L., Halter, N., & Liechti, M. E. (2024). Safety pharmacology of acute psilocybin administration in healthy participants. *Neuroscience Applied*, 3, 104060. <https://doi.org/10.1016/j.nsa.2024.104060>
- Studerus, E., Komater, M., Hasler, F., & Vollenweider, F. X. (2011). Acute, subacute and long-term subjective effects of psilocybin in healthy humans: a pooled analysis of experimental studies. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 25(11), 1434–1452. <https://doi.org/10.1177/0269881110382466>
- Swanson, L. R. (2018). Unifying theories of psychedelic drug effects. *Frontiers in Pharmacology*, 9, 172. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00172>
- Szpręgiel, I., & Bysiek, A. (2024). Psilocybin and the glutamatergic pathway: implications for the treatment of neuropsychiatric diseases. *Pharmacological Reports*, 76(6), 1297–1304. <https://doi.org/10.1007/s43440-024-00660-y>
- Terao, I., & Kodama, W. (2024). Comparative antidepressant effects and safety of intravenous racemic ketamine, psilocybin and theta burst stimulation for major depressive disorder: A systematic review and network meta-analyses of randomized controlled trials. *PCN Reports: Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 3(4), e70042. <https://doi.org/10.1002/pcn5.70042>
- van Elk, M., & Fried, E. I. (2023). History repeating: guidelines to address common problems in psychedelic science. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 13. <https://doi.org/10.1177/20451253231198466>

- Vollenweider, F. X., & Preller, K. H. (2020). Psychedelic drugs: neurobiology and potential for treatment of psychiatric disorders. *Nature Reviews Neuroscience*, 21(11), 611–624. <https://doi.org/10.1038/s41583-020-0367-2>
- von Rotz, R., Schindowski, E. M., Jungwirth, J., Schuldt, A., Rieser, N. M., Zahoranszky, K., Seifritz, E., Nowak, A., Nowak, P., Jäncke, L., Preller, K. H., & Vollenweider, F. X. (2023). Single-dose psilocybin-assisted therapy in major depressive disorder: A placebo-controlled, double-blind, randomised clinical trial. *EClinicalMedicine*, 56, 101809. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101809>
- Wang, Z., Robbins, B., Zhuang, R., Sandini, T., van Bruggen, R., Li, X. M., & Zhang, Y. (2025). Early psilocybin intervention alleviates behavioral despair and cognitive impairment in stressed Wistar rats. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 136, 111243. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2024.111243>
- Whitfield-Gabrieli, S., & Ford, J. M. (2012). Default mode network activity and connectivity in psychopathology. *Annual Review of Clinical Psychology*, 8, 49–76. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-032511-143049>
- Woo, E., Sansing, L. H., Arnsten, A. F. T., & Datta, D. (2021). Chronic Stress Weakens Connectivity in the Prefrontal Cortex: Architectural and Molecular Changes. *Chronic Stress (Thousand Oaks, Calif.)*, 5, 24705470211029256. <https://doi.org/10.1177/24705470211029254>
- Yerubandi, A., Thomas, J. E., Bhuiya, N. M. M. A., Harrington, C., Villa Zapata, L., & Caballero, J. (2024). Acute Adverse Effects of Therapeutic Doses of Psilocybin: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Network Open*, 7(4), e245960. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.5960>
- Zeiss, R. (2023). Psilocybin as an antidepressant strategy - a review of safety aspects. *European Psychiatry*, 66(S1), S304. <https://doi.org/10.1192/j.eurpsy.2023.679>
- Zhao, X., Du, Y., Yao, Y., Dai, W., Yin, Y., Wang, G., Li, Y., & Zhang, L. (2024). Psilocybin promotes neuroplasticity and induces rapid and sustained antidepressant-like effects in mice. *Journal of Psychopharmacology*, 38(5), 489–499. <https://doi.org/10.1177/02698811241249436>