

# Investigación sobre microdosificación con hongos psilocibios: un artículo de reflexión

Pérez-Duque, L. A. (2023). Investigación sobre microdosificación con hongos psilocibios: un artículo de reflexión. *Revista Cultura y Droga*, 28(35), 50-69. <https://doi.org/10.17151/culdr.2023.28.35.3>

Laura Andrea Pérez-Duque\*

Recibido: 1 de agosto de 2022  
Aprobado: 12 de septiembre de 2022

## Resumen

Este artículo de reflexión sobre microdosificación con psilocibina se hizo con base en estudios observacionales, ensayos clínicos, una revisión sistemática y un estudio sociológico. La búsqueda se hizo en Pubmed usando los descriptores “psilocybin” y “microdosing”. Se tomaron artículos desde 2019 hasta enero de 2023, en inglés, enfocados en la microdosificación con psilocibina y principalmente del ámbito de las ciencias de la salud, que estudiaran sus efectos en la salud mental, el bienestar y en procesos neurológicos de tipo cognitivo y psicomotor, así como el rol de las expectativas en la aplicación clínica de la psilocibina o los psikedélicos en general. El objetivo fue comprender hacia dónde apunta la evidencia científica en este tema y qué factores se deben seguir considerando para la investigación clínica. Otros artículos se incluyeron por su relevancia en el tema. Los estudios que más reflejan los efectos positivos son reportes anecdóticos, pero hay una dificultad para replicar dichos resultados en estudios controlados. La revisión sistemática no especifica los resultados en relación con la psilocibina, pero se encontró una mejoría general de la salud mental; en relación con la ansiedad y el estrés los resultados fueron mixtos; se encontraron desenlaces positivos en creatividad y bienestar. Se percibe la dificultad en aislar la influencia de las expectativas y el placebo. En estudios de laboratorio las muestras son muy pequeñas para ser significativas. Los estudios sociológicos pueden contribuir con la mejor comprensión de aspectos cualitativos. El estado actual de la investigación sobre microdosificación con psilocibina puede informar

---

\* Médico y cirujano, líder del comité técnico científico de la Fundación Consciencia Viva, Medellín (Antioquia), Colombia. E-mail: [laura.perez87@gmail.com](mailto:laura.perez87@gmail.com).  [orcid.org/0000-0001-7440-3409](https://orcid.org/0000-0001-7440-3409). **Google Scholar**



los escenarios de la investigación a futuro tanto en las fases preclínicas como clínicas con atención en los factores de confusión, así como aspectos cualitativos y propios de esta práctica. No menos importante será su contribución en la salud pública.

**Palabras clave:** microdosificación, psilocibina, salud mental, psicodélicos.

## **Research on microdosing with psilocybin mushrooms: a reflection paper**

### **Abstract**

This reflection paper on psilocybin microdosing was based on observational studies, clinical trials, a systematic review, and a sociological study. The search was done in Pubmed using the descriptors “psilocybin” and “microdosing”. Articles in English were taken from 2019 to January 2023 focused on microdosing with psilocybin and mainly from the field of health sciences that studied its effects on mental health, well-being and on cognitive and psychomotor neurological processes, as well as the role of expectations in the clinical application of psilocybin or psychedelics in general. The objective was to understand where the scientific evidence points and what factors should continue to be considered for clinical research. Other articles were included because of their relevance to the topic. The studies that most reflect the positive effects are anecdotal reports, but there is difficulty in replicating these results in controlled studies. The systematic review does not specify the results in relation to psilocybin, but an overall improvement in mental health was found, in relation to anxiety and stress the results were mixed: positive outcomes were found in creativity and well-being. The difficulty is perceived in isolating the influence of expectations and placebo. Samples are too small to be significant in laboratory studies. Sociological studies can contribute to a better understanding of qualitative aspects. The current state of research on psilocybin microdosing can inform future research scenarios both in the preclinical and clinical phases with attention to confounding factors as well as qualitative and specific aspects of this practice. No less important will be its contribution to the field of public health.

**Key words:** microdosing, psilocybin, mental health, psychedelics.

## Introducción y antecedentes sobre la microdosificación

Albert Hofmann es reconocido como el pionero en la investigación psicodélica moderna con la síntesis de la dietilamida de ácido lisérgico (LSD-25) en 1938 (Doblin *et al.*, 2019) y fue él mismo quien sugirió que dosis bajas de LSD podrían ser una alternativa apropiada a la Ritalina<sup>1</sup> (Fadiman & Korb, 2019). Se sabe también que en el pueblo mazateca además de las altas dosis de psicodélicos, el uso de microdosis se implementaba para apoyar procesos de sanación de condiciones físicas y estados emocionales como la tristeza, la rabia, la envidia, el aislamiento y la agitación (Bourzat & Hunter, 2019)

Con este antecedente y dentro del renovado interés por las sustancias psicodélicas como lo denota el otorgamiento por parte de la FDA de “terapia innovadora” al 3,4-metilendioximetanfetamina (más conocida como MDMA) (Burns, 2017) y los avances en la investigación de la psilocibina adelantados por universidades como Johns Hopkins y la Universidad Imperial de Londres (Imperial College London), es posible entender la atención que se le ha puesto a la aplicación de psicodélicos para diferentes aspectos de la salud y derivado de esto, al fenómeno de la microdosificación o las microdosis. La publicación del libro ‘The Psychedelic Explorers Guide’ de James Fadiman (2011) hizo el término popular y dio paso a un gran número de reportes anecdóticos, artículos de prensa e investigación científica (Polito & Liknaitzky, 2022).

Al ser Fadiman uno de los grandes referentes en cuanto a la microdosificación, es importante resaltar su temprano trabajo investigativo alrededor de las sustancias psicodélicas. En 1966 junto con otros colaboradores, estudiaron el impacto de estos compuestos en la solución creativa de problemas y encontraron que después de tomar una dosis de 200 mg de sulfato de mescalina, los participantes reportaron menor inhibición, mayor capacidad para reestructurar problemas en un contexto más amplio y mayor capacidad para asociar conceptos entre dominios. También informaron una mayor flexibilidad de ideación, una mayor capacidad para la ideación visual, un acceso más fácil a la información subconsciente, una mayor empatía, una mayor capacidad para obtener un cierre y una mayor capacidad para visualizar su solución (Harman *et al.*, 1966).

---

<sup>1</sup> Ritalina es el nombre comercial del metilfenidato que se clasifica como estimulante del sistema nervioso central y se prescribe para tratar el déficit de atención con hiperactividad (TDAH) y la narcolepsia.

Si bien, 200 mg de sulfato de mescalina sobrepasan el umbral de microdosificación, resulta llamativo este estudio al resaltar el uso de sustancias psicodélicas para propósitos que no son estrictamente médicos y atañen más al ámbito del perfeccionamiento humano, entendiendo éste como “cualquier tipo de intervención genética, biomédica o farmacéutica destinada a mejorar las disposiciones, capacidades o bienestar humanos, aunque no exista una patología a tratar” como lo describen Alberto Giubilini y Sagar Sanyal en el libro “The Ethics of Human Enhancement: Understanding the Debate” (Clarke *et al.*, 2016).

El intensificado interés en los psicodélicos no sólo ha traído nuevas investigaciones científicas, sino también debates y cambios en las políticas e inversiones comerciales (Liokaftos, 2021). Esto se evidencia, por ejemplo, en la aprobación de la medida 109 en el estado de Oregon (Oregon Health Authority, 2023), que autoriza la creación de centros de servicios de psilocibina donde las personas mayores de 21 años pueden consumir los hongos psilocibios en un entorno supervisado por un facilitador certificado por el estado; y en Australia, donde a partir del 1° de julio del año en curso será posible para psiquiatras certificados prescribir psilocibina para la depresión resistente a tratamiento. Es en este contexto se pueden enmarcar las prácticas y los discursos de la microdosificación.

Con lo anterior, es pertinente tratar de esclarecer la definición de microdosificación o microdosis. Con base en sus observaciones iniciales, James Fadiman y Sophia Korb las definieron como “dosis subperceptuales” para luego especificar que son dosis que no causan los cambios visuales o perceptivos normalmente asociados a las dosis más altas de psicodélicos (Fadiman & Korb, 2019). En términos generales se puede entender como la práctica de usar regularmente bajas dosis de sustancias psicodélicas (Szigeti *et al.*, 2021). Este mismo artículo alcanza a especificar rangos que clasifican como 10-20% de una dosis completa típica: 10-15 µg en el caso de la LSD y 0,1-0,3 g de hongos psilocibios secos, pero incluso en este aspecto también se presentan variaciones con algunos autores que proponen 7-13 microgramos de LSD y 0,1–0,4 gramos para los hongos psilocibios secos (Fadiman & Korb, 2019). En todo caso esta dosis la sitúan por debajo de lo perceptible y la denominan “sub-sensorium” (Rootman *et al.*, 2021); “cerca al umbral de lo perceptible” (Kaertner *et al.*, 2021); o “lo suficientemente bajas para no impactar el funcionamiento regular” (Rootman *et al.*, 2022). Adicionalmente, hay autores que añaden a la definición de microdosificación componentes relacionados con sus efectos, modos y motivación para su uso, funcionamiento,

múltiples dosificaciones y la intención de mejorar el propio bienestar y mejorar los procesos cognitivos o emocionales (Kuypers *et al.*, 2019).

Los estudios observacionales coinciden en que la psilocibina y la LSD son las dos sustancias más utilizadas en la práctica de microdosificación (Anderson *et al.*, 2019; Cameron *et al.*, 2020; Rootman *et al.*, 2021; Rosenbaum *et al.*, 2020). El estudio de Rootman *et al.* se destaca, entre otras cosas, por ser el primero en reportar asociaciones entre la microdosificación y la reducción de la gravedad de los síntomas de depresión, ansiedad y estrés, entre adultos que reportaron problemas de salud mental. Adicionalmente, informan la prominencia del uso de psilocibina por encima de la LSD (Rootman *et al.*, 2021), a diferencia de los estudios anteriores que informaban que la dietilamida del ácido lisérgico era más ampliamente utilizada (Anderson *et al.*, 2019; Cameron *et al.*, 2020; Rosenbaum *et al.*, 2020).

Un fenómeno emergente en la investigación de la microdosificación que es importante destacar es el *stacking* o traducido al español “apilamiento”, que involucra la combinación de psilocibina con sustancias no psicodélicas como melena de león, chocolate y niacina (Rootman *et al.*, 2021). Hasta el momento este estudio de Rootman *et al.* es el único en incluirlo dentro de sus variables de análisis. Se ha planteado la posibilidad de que los orígenes de esta práctica se remonten a costumbres como la de los aztecas de combinar cacao con hongos psilocibios (Wasson, 1968) u otras prácticas indígenas y no-indígenas en donde se combinaban hierbas, flores y miel como lo señala Rootman *et al.* dentro de sus hallazgos (Rootman *et al.*, 2021). Este mismo trabajo reporta que más de la mitad de la muestra de microdosificadores combinó psilocibina con diversas sustancias, y la melena de león fue la adición más frecuente, seguida de una combinación de niacina (vitamina B3) y melena de león.

La investigación reciente va abonando el terreno del estudio de la práctica de microdosificación, específicamente con psilocibina. En este sentido, se destaca el estudio de laboratorio y el ensayo clínico controlado doble ciego publicados en 2022, los cuales evalúan los efectos de la microdosificación con psilocibina en la experiencia estética y el asombro (van Elk *et al.*, 2022), y los efectos agudos y a corto plazo de 0,5 gramos de hongos secos sobre la experiencia subjetiva, el comportamiento, la creatividad (pensamiento divergente y convergente), la percepción, la cognición y la actividad cerebral (Cavanna *et al.*, 2022).

## Discusión: estado actual de la investigación de microdosis con psilocibina

La investigación sobre microdosificación se ha llevado a cabo, predominantemente a través de encuestas observacionales y estudios abiertos como los llevados a cabo por James Fadiman, Toby Lea y Thomas Anderson (Anderson *et al.*, 2019; Fadiman & Korb, 2019; Lea *et al.*, 2020). Hay algunos méritos de la investigación observacional que incluyen su fuerte validez ecológica y flexibilidad pragmática, pero pierden fuerza por la significativa debilidad en relación con la falta de control experimental (Kaertner *et al.*, 2021). Los resultados de estos estudios en relación con estudios controlados, más allá de contradictorios, son una invitación a encontrar métodos de investigación que puedan captar con mayor eficacia los fenómenos que se presentan en el ámbito de la mente humana. La investigación en microdosis se puede rastrear en sus inicios tan lejos como 1955 (Abramson *et al.*, 1955) y bases de datos como Medline ponen en evidencia que en los últimos cinco años la investigación ha crecido de forma importante, especialmente para la microdosificación con psilocibina. Si se toman los descriptores “psilocybin” y “microdosing” para 2018, sólo había 1 estudio en Pubmed, mientras que en 2022 se reportan 27.

La recopilación y análisis de los reportes anecdóticos llevados a cabo por James Fadiman y Sophia Korb fueron un paso importante para empezar a investigar con más detenimiento los resultados observados que describen una mejoría en el bienestar, la creatividad y la cognición (Fadiman & Korb, 2019). A esto se le fueron uniendo más reportes que hablan de una mejoría en la productividad, una reducción de la ansiedad y en síntomas del ánimo (Garlick, 2019; Siebert, 2020). Si bien muchos de estos resultados parecen replicarse en otros estudios (Anderson, 2019; Cavanna, 2022; Szigeti *et al.*, 2021), persiste la idea de que la evidencia de los efectos positivos de las microdosis es escasa, y se cuestionan incluso los reportes anecdóticos que hablan de una mejoría en condiciones clínicas como la ansiedad y en general los síntomas relacionados con el ánimo (Hartong & van Emmerik, 2022). Es llamativo, por ejemplo, que aunque el estudio observacional de Rootman *et al.* (2022) difiere sustancialmente de los diseños de los relativamente pocos estudios longitudinales previos de microdosis de psicodélicos, en particular con respecto a los intentos de explicar la influencia potencial de las expectativas, los hallazgos de mejoría del estado de ánimo y reducción de los síntomas de depresión, ansiedad y estrés son generalmente similares en dirección y tamaño a los efectos positivos pequeños a medianos no ajustados, informados en esas investigaciones (Rootman *et al.*, 2022).

Valioso anotar que este trabajo se enfocó solamente en microdosis de psilocibina, mientras que los estudios con los cuales se comparan no hacen discriminación de los efectos por sustancia. El paso de la investigación observacional a la investigación controlada ha planteado preguntas y retos interesantes que se describirán más adelante.

Es importante destacar también que a partir de la investigación de macrodosis de psicodélicos se han podido hacer extrapolaciones de algunos de los efectos que sugieren que bajas dosis de estas sustancias podrían modificar la actividad oscilatoria cerebral, la percepción, las funciones cognitivas y el ánimo (Bouso *et al.*, 2018; Nichols, 2016). A su vez, estos efectos podrían ser variables entre individuos dependiendo de rasgos como sugestibilidad (Dupuis, 2021) y absorción (Haijen *et al.*, 2018). Resultará clave, entonces, tener presentes estos cambios objetivos en futuras investigaciones controladas para comprenderlas articuladas con el papel del placebo y las expectativas de base de los participantes.

La variedad de motivaciones reportadas puede dar un punto de partida para describir los diferentes hallazgos tanto de estudios controlados como observacionales. Éstas van desde la reducción de la ansiedad y la depresión, pasando por el mejoramiento del bienestar y el desempeño cognitivo, hasta el mejoramiento de la salud física y el aumento de la empatía, la espiritualidad y la curiosidad (Hutten *et al.*, 2019; Lea *et al.*, 2020). En efecto, varios estudios transversales han identificado asociaciones entre la microdosificación y las mejoras percibidas en el estado de ánimo (Anderson *et al.*, 2019; Johnstad, 2018; Lea *et al.*, 2020; Szigeti *et al.*, 2021; Webb *et al.*, 2019) y el funcionamiento cognitivo (Lea *et al.*, 2020; Rosenbaum *et al.*, 2020; Webb *et al.*, 2019), reducciones en el estrés (Polito & Stevenson, 2019), depresión (Cameron *et al.*, 2020; Polito & Stevenson, 2019; Webb *et al.*, 2019) y ansiedad (Cameron *et al.*, 2020; Kaertner *et al.*, 2021; Lea *et al.*, 2020; Polito & Stevenson, 2019).

Subsecuentemente, los resultados de un estudio prospectivo que siguió a 81 microdosificadores durante cuatro semanas revelaron un aumento del bienestar psicológico autoinformado, estabilidad emocional y reducciones en el estado de ansiedad y los síntomas depresivos al momento de llegar al criterio de valoración primario de cuatro semanas, además de aumentos en la resiliencia psicológica, la conexión social, la amabilidad, la relación con la naturaleza y aspectos de la flexibilidad psicológica. Los análisis complementarios sugirieron que estos efectos positivos pueden atribuirse a las expectativas y destacaron la necesidad de realizar

más investigaciones con una población de control no-microdosificadora para distinguir mejor los efectos de la microdosificación de los efectos del placebo y otros factores de confusión longitudinales (Kaertner *et al.*, 2021).

También en 2021 se publicó un estudio por Rootman *et al.*, el cual describe las prácticas de microdosificación, las motivaciones y la salud mental entre una muestra de microdosificadores (n = 4050) y no microdosificadores (n = 4653) autoseleccionados a través de una aplicación móvil. Este trabajo resalta que la psilocibina fue la sustancia más utilizada en la muestra (85%) e identifica diversas prácticas de microdosis con respecto a la dosis, la frecuencia y la práctica de apilamiento (*stacking*). Los microdosificadores informan niveles más altos de consumo de sustancias en el año previo, pero niveles más bajos de trastornos por consumo de sustancias, trastornos de ansiedad y emocionalidad negativa. Los presentes resultados se suman a investigaciones previas que identificaron asociaciones positivas entre la microdosificación y la salud mental, y son los primeros en informar asociaciones entre la microdosificación y la reducción de la gravedad de los síntomas de depresión, ansiedad y estrés entre adultos que informan problemas de salud mental. Los presentes hallazgos sugieren que la microdosificación de psicodélicos no parece estar asociada con un aumento de los desenlaces negativos agudos, incluso entre grupos potencialmente vulnerables, como aquellos con problemas de salud mental (Rootman *et al.*, 2021).

Un estudio importante de describir es el de Szigeti *et al.* En este trabajo se utilizó una iniciativa de ciencia ciudadana de «auto-ciego», donde los participantes recibieron instrucciones en línea sobre cómo incorporar el control de placebo en su rutina de microdosis sin supervisión clínica. El estudio se completó por 191 participantes. El 24% de los participantes reportó el uso de hongos psicocibios con una dosis promedio de  $0,2 \pm 0,12$  g. Todos los resultados psicológicos mejoraron significativamente desde el inicio hasta después del período de dosis de 4 semanas para el grupo de microdosis. Las escalas agudas (estado emocional, intensidad del fármaco, estado de ánimo, energía y creatividad) y posagudas (ansiedad) mostraron diferencias pequeñas, pero significativas, entre la microdosis y el placebo. Sin embargo, los investigadores concluyen que los hallazgos sugieren que los beneficios anecdóticos de la microdosificación pueden explicarse por el efecto placebo, ya que el 72% identificaron su condición de control. Los mismos autores advierten que los resultados no deben entenderse como evidencia clínica, sino que son representativos de la «microdosificación de la vida real» (Szigeti *et al.*, 2021).

El estudio de Rootman *et al.* (2022), donde participa el aclamado micólogo Paul Stamets, se destaca por ser el estudio prospectivo más grande hasta la fecha de microdosificación con psilocibina, el primero en distinguir entre mezclas de microdosificación (es decir, *stacking*) y uno de los pocos estudios prospectivos en desagregar sistemáticamente los análisis según la edad y los problemas de salud mental. En términos generales, esta investigación encontró pequeñas a medianas mejorías en el estado de ánimo y la salud mental que generalmente eran consistentes entre el género, la edad y la presencia de problemas de salud mental, así como mejoras en el rendimiento psicomotor que eran específicas de los adultos mayores (Rootman *et al.*, 2022). Si se desglosan estos hallazgos se pueden encontrar diferentes categorías:

Depresión, ansiedad y estrés: hubo una mayor mejoría en quienes hicieron microdosificación por 1 mes en los dominios DASS de depresión, ansiedad y estrés. Esta mejoría en el ámbito de la depresión específicamente fue más significativa en mujeres que en hombres. Resaltan también que los principales resultados de la microdosificación fueron consistentes entre quienes reportaron presencia o ausencia de condiciones en salud mental. También se comparó las condiciones de *stacking* en los cambios de los puntajes DASS para depresión, ansiedad y estrés desde la línea de base hasta un mes después. Se encontró que no hubo diferencia en estos dominios entre microdosificadores con psilocibina exclusivamente y psilocibina con melena de león. Tampoco hubo diferencia entre microdosificadores de psilocibina exclusivamente y psilocibina con melena de león y niacina. Es notable que el subgrupo de encuestados que informaron problemas de salud mental en el momento de la evaluación inicial exhibió una reducción promedio en los síntomas depresivos, que resultó en un cambio de depresión moderada a leve después de aproximadamente 30 días de microdosis de psicodélicos.

Ánimo: en relación con los no microdosificadores, los microdosificadores exhibieron mayores aumentos en el estado de ánimo positivo desde el inicio hasta el mes 1 y mayores disminuciones en el estado de ánimo negativo durante la duración del estudio. Estas mediciones se hicieron con las dos subescalas PANAS.

Desempeño psicomotor y cognición: los análisis de la prueba del piqueteo con el dedo identificaron un efecto principal para la microdosificación, de modo que los microdosificadores demostraron un cambio más positivo en el rendimiento que los no microdosificadores. Esto fue evidente en adultos mayores de 55 años, pero

los investigadores advierten que este hallazgo puede ser anómalo. Los análisis en relación con el apilamiento o *stacking* mostraron que la sola adición de melena de león no producía una mejoría en esta prueba a diferencia de la adición de melena de león y niacina, donde sí hubo una mayor mejoría en relación con el uso exclusivo de psilocibina.

### *Estudios destacables*

Un estudio inicialmente publicado en 2022, y que al momento de la escritura de este artículo permanece abierto, resalta por ser un estudio controlado doble ciego y por tener la participación de un argentino, Enzo Tagliazucchi, doctor en física y neurociencias de la Universidad de Frankfurt. Siguiendo un diseño experimental doble ciego controlado con placebo, se investigaron los efectos agudos y a corto plazo de 0,5 gramos de hongos secos en la experiencia subjetiva, el comportamiento, la creatividad (pensamiento divergente y convergente), la percepción, la cognición y la actividad cerebral. Según los hallazgos, las dosis bajas de hongos de psilocibina pueden provocar efectos subjetivos notables y ritmos de EEG alterados, pero sin evidencia que respalde un mayor bienestar, creatividad y función cognitiva. Se llegó a la conclusión de que la expectativa subyace en al menos algunos de los beneficios anecdóticos atribuidos a la microdosificación con hongos de psilocibina. Los mismos autores de este trabajo mencionan que por diseño, su estudio no pudo evaluar los efectos acumulativos de las microdosis consumidas durante períodos de varios días, pues se investigaron los efectos de dos dosis por semana; sin embargo, la microdosificación generalmente se lleva a cabo durante períodos prolongados, de acuerdo con una amplia variedad de programas de dosificación (Cavanna *et al.*, 2022).

Hay un par de estudios destacados por la especificidad de sus desenlaces. Uno de ellos investigó la asociación entre la microdosificación y el rasgo de ansiedad y si dicha asociación está mediada por el rasgo de atención plena (*mindfulness*). Este estudio encontró una asociación entre la microdosificación y el rasgo de ansiedad que fue parcialmente mediada por el rasgo de atención plena (*mindfulness*), con individuos que actualmente están tomando microdosis y aquellos que han tomado microdosis previamente, reportando un rasgo de ansiedad más bajo en comparación con los controles sin experiencia en microdosis. Sin embargo, los análisis exploratorios *post hoc* mostraron que todas las asociaciones de microdosis con la atención plena y el rasgo de ansiedad se volvieron no significativas cuando se excluyeron los participantes con experiencia previa con macrodosis (Hartong

& van Emmerik, 2022). Este tipo de hallazgos son un llamado a plantear estudios cada vez más detallados que diferencien no solo las condiciones previas de los participantes respecto a su experiencia con psicodélicos, sino también las prácticas adicionales con las que acompañan la microdosificación. El otro trabajo estudió los efectos de la microdosificación de psilocibina en los sentimientos de asombro y la percepción del arte. Sus análisis confirmatorios mostraron que los participantes sintieron más asombro en respuesta a videos que representaban animales divertidos y objetos en movimiento en la microdosificación en comparación con la condición de placebo. Sin embargo, alrededor de dos tercios de los participantes rompieron el ciego de su condición experimental (van Elk *et al.*, 2022).

### *La importancia de ajustar la metodología de investigación en el estudio de la microdosificación*

Un aspecto muy importante para tener presente al momento de analizar los resultados de los estudios disponibles sobre microdosificación es la metodología. Los diseños de los estudios presentan una variación notable. Una revisión sistemática sobre microdosificación encontró que se diferencian cuatro categorías según la metodología: a) Estudios cualitativos, que involucraron entrevistas, cuestionarios de respuesta libre y análisis de foros de internet o videos; b) Estudios de encuestas retrospectivas, que incluyeron cuestionarios en línea que pedían a los participantes que informaran sobre experiencias pasadas de microdosificación; c) Estudios prospectivos, que recogieron medidas relacionadas con la microdosificación en múltiples momentos, ya sea en línea o en un entorno naturalista; y d) Estudios de laboratorio, que investigaron los efectos agudos de microdosis administradas en un entorno controlado (Polito & Liknaitzky, 2022).

Consecuentemente, resulta importante tener presente la posibilidad que estos diferentes tipos de estudios no hayan investigado los efectos de la microdosificación de manera comparable. Por un lado, estudios cualitativos, retrospectivos y prospectivos investigaron los efectos acumulativos de microdosis regulares durante un período sostenido. Por otro lado, los estudios de laboratorio se han centrado en los efectos agudos de un número relativamente pequeño de dosis. De manera que aunque los estudios de laboratorio tenían un mayor nivel de control experimental, es posible que estos estudios no brinden una imagen completa de la forma en que se desarrollan los efectos de las microdosis con el tiempo (Polito & Liknaitzky, 2022).

### *Conclusiones: desafíos y posibilidades para el futuro*

A lo largo de los estudios sobre las prácticas de microdosificación en general, que también aplican para la microdosificación con psilocibina específicamente, se identifica que los estudios observacionales no controlados confirman los informes anecdóticos, pero por diseño, estos estudios no pueden proporcionar evidencia de beneficios más allá del placebo. Adicionalmente los estudios controlados trabajan con muestras muy pequeñas. Estas particularidades hacen que la credibilidad científica de la microdosificación sea débil (Szigeti *et al.*, 2021). Sin embargo, resulta importante seguir considerando y estudiando los efectos positivos encontrados en toda la variedad de modelos de estudio, sin descartar que estos mismos modelos estén restringiendo las potencialidades de una práctica tan variada y flexible como lo es la microdosificación.

En este sentido y ante las dificultades epistemológicas y prácticas de analizar los efectos directos de los psicodélicos a partir de factores indirectos como el escenario, el ambiente, las diferencias individuales y las expectativas, se propone que se puede contribuir mejor al estudio de los psicodélicos ampliando el énfasis potencialmente procústico en el cegamiento y otros enfoques para maximizar el control (Schenberg, 2021).

Por estas mismas líneas, se observa que la metodología de la investigación en microdosificación y, en general, en psicodélicos, requiere de ajustes constantes. Se plantea, por ejemplo, la hipótesis de que la acción de las microdosis y los psicodélicos se basa en la combinación de creencias previas y continuamente actualizadas (quizás de manera sinérgica) con un efecto directo de la droga (Carhart-Harris *et al.*, 2015; Carhart-Harris & Friston, 2019). Tal interacción positiva podría, en teoría, probarse (Carhart-Harris *et al.*, 2018) y, si se respalda, esto podría interpretarse como una implicación de que la creencia es un componente activo del modelo de tratamiento psicodélico, en lugar de una confusión problemática (Szigeti *et al.*, 2021). Este cambio de enfoque en la investigación permitirá entender, entre otras cosas, el rol de la sugestibilidad en las prácticas de uso terapéutico de sustancias psíquedélicas.

Es por lo anterior que la ciencia ciudadana le ha aportado mucho a la investigación de psicodélicos y seguirá siendo clave, pues puede usar herramientas importantes de investigación como el control con placebo, en contextos donde las expectativas y las condiciones sociales juegan un papel importante (Szigeti *et al.*, 2021).

La mayoría de los estudios en microdosificación se han hecho enfocados en la práctica como tal, pero no en las sustancias separadamente. Es importante, entonces, que las próximas investigaciones se hagan de forma discriminada para evitar ocultar las posibles diferencias entre sustancias, especialmente psilocibina (en forma de hongos enteros) y LSD que son los compuestos más utilizados (Rootman *et al.*, 2022).

Los resultados de los estudios observacionales sobre la práctica de la microdosificación con psilocibina apuntan a unos efectos sobre la salud mental que invitan a profundizar en la investigación con estudios longitudinales rigurosos como ensayos clínicos aleatorizados y grandes estudios de cohorte (Rootman *et al.*, 2021). En este sentido, Rootman *et al.* (2022) agregan que el examen naturalista de grandes cohortes brinda poderosas oportunidades para examinar la consistencia de los efectos entre los subgrupos, y el uso de un grupo de comparación en ausencia de cegamiento, pero con características demográficas similares y niveles aproximadamente equivalentes de actividades relacionadas con el estudio, permite la evaluación del impacto de la microdosificación a diferencia de los efectos indirectos, como la participación en el estudio, los efectos de la práctica, la regresión a la media y otros artefactos potenciales comunes a la investigación prospectiva (Rootman *et al.*, 2022).

## Desafíos

Entre los desafíos que se presentan con relación a los efectos de la microdosificación en el ámbito de la salud mental se destacan:

- a. Se identifican diferencias estadísticamente significativas en el cambio de severidad de los síntomas respecto a la línea de base, pero en un rango clasificado como pequeño (Rootman *et al.*, 2021). Esto trae preguntas, por lo menos, en relación con los mecanismos etiológicos de la enfermedad mental y la farmacología de las sustancias psicodélicas.
- b. Los efectos positivos en varios dominios del bienestar psicológico podrían atribuirse a las expectativas de los participantes de los estudios, lo que hace necesario implementar ensayos controlados que permitan diferenciar los efectos de la microdosificación del efecto placebo (Rootman *et al.*, 2022).
- c. La naturaleza de las sustancias psicodélicas impide un adecuado control del cegamiento, incluso en el rango de la microdosificación. En el estudio donde se trabajó con autocegamiento, el 72% de los participantes informó la identificación correcta de la condición, lo que complicó la capacidad de estimar de manera

concluyente la influencia de los efectos del placebo en los cambios observados (Szigeti *et al.*, 2021). En otro estudio enfocado específicamente en psilocibina, se reporta que el cegamiento se rompió en 1/3 de los participantes y concluyen, por lo tanto, que los efectos de la expectativa pueden ser un factor impulsor subyacente a los beneficios subjetivos de la microdosificación (van Elk *et al.*, 2022).

- d. La falta de hallazgos significativos podría deberse a efectos techo, pues muchos estudios se realizan en participantes sanos. Sigue siendo posible que las microdosis de hongos psicocibios ejerzan efectos positivos sobre la cognición y la salud mental, pero solo en poblaciones de pacientes que ya sufren deficiencias en estos dominios (Cavanna *et al.*, 2022).
- e. A pesar de las limitaciones de los estudios observacionales transversales, resulta llamativo que en el estudio de los efectos de las microdosis sobre condiciones específicas, como los rasgos de ansiedad, se encuentren asociaciones positivas con habilidades cultivadas como la atención plena (Hartong & van Emmerik, 2022). Esto podría contribuir con el avance de la investigación de las sustancias psicodélicas más allá de su farmacología.

Otras invitaciones que se abren con la investigación de la microdosificación y que resultan muy llamativas son:

- a. El potencial papel terapéutico en adicciones. En al menos un estudio se encontró una asociación entre la microdosificación y bajos niveles de uso de alcohol y nicotina. Será importante aclarar esta asociación ya que el estudio no permite establecer una relación de causalidad (Rootman *et al.*, 2021).
- b. Independientemente de la psicoactividad perceptible, incluso una dosis muy pequeña de un psicodélico podría causar un nivel funcionalmente significativo de señalización del receptor 5-HT<sub>2A</sub>, plasticidad cortical asociada y mayor sensibilidad al contexto, y se podría argumentar que un efecto farmacológico de bajo nivel y una expectativa positiva/efecto placebo no son fenómenos mutuamente excluyentes y, de hecho, pueden ser sinérgicamente interactivos (Kaertner *et al.*, 2021). Esto podría articular el efecto placebo y las expectativas al estudio de la microdosificación de una manera más amplia y flexible, y una mejor comprensión de las causas no farmacológicas de las prácticas con psicodélicos.
- c. Explorar el impacto potencial de la microdosificación en aspectos de la fisiología humana que podrían comprometer su seguridad a largo plazo; por ejemplo, las

posibles consecuencias de la estimulación crónica del receptor 5-HT<sub>2B</sub> en el sistema circulatorio (Cavanna *et al.*, 2022).

Las posibilidades de investigación también se abren gracias a la variedad de prácticas asociadas a la microdosificación como el apilamiento o *stacking*. Hasta el momento, lo más común es hacerlo con melena de león, niacina y cacao en conjunto o separadamente. Sin embargo, los efectos potenciales de la psilocibina y la melena de león, con y sin niacina (vitamina B3), aún no se han investigado formalmente, y la popularidad del apilamiento probablemente se deriva de la autoexperimentación y de informes anecdóticos (Rootman *et al.*, 2022). Esto llama a la investigación más detallada de estas sustancias por sí solas y de sus interacciones, no sólo con la psilocibina, sino especialmente con los hongos psilocibios completos. Por otro lado, también es válido preguntarse si podría haber un efecto sinérgico al combinar otras sustancias con los hongos psilocibios como el CBD y el THC. Ya se ha adelantado por lo menos un estudio en esta dirección (Kuc *et al.*, 2022).

Adicionalmente, los hallazgos respecto a la mejoría del desempeño psicomotor en un grupo que hizo apilamiento o *stacking* podrían tener importantes implicaciones en el desarrollo de nuevos tratamientos para trastornos neurológicos prevalentes y refractarios. Sin embargo, estos hallazgos deben replicarse y mostrar solidez en diversas muestras e investigadores (Rootman *et al.*, 2022).

### *Posibles aportes de la investigación cualitativa*

Si bien este artículo no se enfocó en la investigación cualitativa de las prácticas de microdosificación, es interesante señalar los importantes aportes que se podrían percibir de ella y en especial de un enfoque sociológico. Por un lado, puede contribuir a la sociología de la salud, el uso de sustancias y la cultura mientras se construyen y conversan con estudios de rápido desarrollo en otras disciplinas. Por otro lado, nutrir la comprensión de cómo se conceptualiza la categoría misma de *drogas para el mejoramiento humano* (*Human Enhancement Drugs*) en contextos socioculturales particulares, y las formas en que las personas integran y dan significado a las prácticas de mejoramiento en el contexto más amplio de sus vidas. Finalmente, los estudios sociológicos podrían examinar en detalle los diferentes contextos e intereses culturales y políticos que determinarán la regulación de las microdosis (Liokaftos, 2021).

En este mismo trabajo, Liokaftos plantea preguntas que podrán contribuir a la mejor comprensión de la microdosificación en contextos clínicos y no clínicos como: ¿de qué manera las personas abordan las microdosis como una forma de mejora y cómo se relaciona esto con sus prácticas y actitudes, en particular, con respecto a las nociones de salud, riesgo e identidad? ¿Cómo influyen los procesos actuales de medicalización, mercantilización, integración y reforma legal en el campo de los psicodélicos en las perspectivas y prácticas de los usuarios, así como en la dinámica entre los actores clave?

No menos importante es resaltar que en el momento de escribir este artículo, finalizaba la primera investigación en Colombia sobre el uso de microdosis. Éste es un trabajo colaborativo entre Camila Suárez de la Fundación Consciencia Viva de Medellín y el semillero Etnopsique de la Universidad de Antioquia.

### *Posibilidades para la futura investigación en microdosificación con psilocibina*

De modo que hay un claro llamado a que las futuras investigaciones empleen un enfoque de reclutamiento más sistemático y diseños que evalúen la dosis óptima, las mejores prácticas y los efectos adversos asociados con la microdosificación de psicodélicos (Hartong & van Emmerik, 2022; Kaertner *et al.*, 2021; Rootman *et al.*, 2022). También es importante ir más allá de las aparentes barreras que ha planteado el efecto placebo y las expectativas. Como se describió previamente, sí se han documentado cambios neurobiológicos en las poblaciones microdosificadoras y esto también se refleja en las diferencias observadas entre las motivaciones de los participantes de los estudios y las variables en las que realmente se documentaron cambios. A su vez, a falta de estudios más prolongado en el tiempo, no se ha podido confirmar o descartar el papel de un posible efecto acumulativo de la microdosificación con psicodélicos en general, que también aplicaría para la psilocibina (Kuypers *et al.*, 2019).

El futuro de la investigación sobre psicodélicos y en especial sobre la práctica de microdosificación con estas sustancias es promisorio. Los escenarios de desarrollo son múltiples y variados y van desde la investigación preclínica para comprender mejor los mecanismos moleculares de acción e interacción de estos compuestos con la fisiología humana, pasando por el esclarecimiento detallado de los resultados reportados sobre la salud y la enfermedad, hasta la contribución en la estructuración de la política de drogas.

## Referencias

- Abramson, H. A., Kornetsky, C., Jarvik, M. E., Kaufman, M. R. y Ferguson, M. W. (1955). Lysergic Acid Diethylamide (Lsd-25): Xi. Content Analysis of Clinical Reactions. *The Journal of Psychology*, 40(1), 53-60. <https://doi.org/10.1080/00223980.1955.9712963>
- Anderson, T., Petranker, R., Rosenbaum, D., Weissman, C. R., Dinh-Williams, L. A., Hui, K., Hapke, E. y Farb, N. A. S. (2019). Microdosing psychedelics: personality, mental health, and creativity differences in microdosers. *Psychopharmacology*, 236(2), 731-740. <https://doi.org/10.1007/s00213-018-5106-2>
- Bourzat, F. y Hunter, K. (2019). *Consciousness Medicine: Indigenous Wisdom, Entheogens, and Expanded States of Consciousness for Healing and Growth*. North Atlantic Books.
- Bouso, J. C., dos Santos, R. G., Alcázar-Córcoles, M. Á. y Hallak, J. E. C. (2018). Serotonergic psychedelics and personality: A systematic review of contemporary research. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 87, 118-132. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.02.004>
- Burns, J. (2017, August 28). FDA Designates MDMA As “Breakthrough <https://cutt.ly/zwqXAN2X>
- Cameron, L. P., Nazarian, A. y Olson, D. E. (2020). Psychedelic Microdosing: Prevalence and Subjective Effects. *Journal of Psychoactive Drugs*, 52(2), 113-122. <https://doi.org/10.1080/02791072.2020.1718250>
- Carhart-Harris, R. L. y 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. L., Kaelen, M., Whalley, M. G., Bolstridge, M., Feilding, A. y Nutt, D. J. (2015). LSD enhances suggestibility in healthy volunteers. *Psychopharmacology*, 232(4), 785-794. <https://doi.org/10.1007/s00213-014-3714-z>
- Carhart-Harris, R. L., Roseman, L., Haijen, E., Erritzoe, D., Watts, R., Branchi, I. y Kaelen, M. (2018). Psychedelics and the essential importance of context. *Journal of Psychopharmacology*, 32(7), 725-731. <https://doi.org/10.1177/0269881118754710>
- Cavanna, F., Muller, S., de la Fuente, L. A., Zamberlan, F., Palmucci, M., Janeckova, L., Kuchar, M., Pallavicini, C. y Tagliazucchi, E. (2022). Microdosing with psilocybin mushrooms: a double-blind placebo-controlled study. *Translational Psychiatry*, 12(1), 307. <https://doi.org/10.1038/s41398-022-02039-0>

- Clarke, S., Savulescu, J., Coady, T., Giubilini, A. y Sanyal, S. (2016). *The Ethics of Human Enhancement* (S. Clarke, J. Savulescu, T. Coady, A. Giubilini, & S. Sanyal, Eds.). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780198754855.001.0001>
- Doblin, R. E., Christiansen, M., Jerome, L. y Burge, B. (2019). The Past and Future of Psychedelic Science: An Introduction to This Issue. In *Journal of Psychoactive Drugs*, 51(2), 93-97. <https://doi.org/10.1080/02791072.2019.1606472>
- Dupuis, D. (2021). Psychedelics as Tools for Belief Transmission. Set, Setting, Suggestibility, and Persuasion in the Ritual Use of Hallucinogens. *Frontiers in Psychology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.730031>
- Fadiman, J. y Korb, S. (2019). Might Microdosing Psychedelics Be Safe and Beneficial? An Initial Exploration. *Journal of Psychoactive Drugs*, 51(2), 118-122. <https://doi.org/10.1080/02791072.2019.1593561>
- Garlick, H. (2019, May 3). *'It makes me enjoy playing with the kids': Is microdosing mushrooms going mainstream?* <https://www.theguardian.com/science/2019/may/03/psychedelic-drugs-women-taking-tiny-doses-hattie-garlick>
- Haijen, E. C. H. M., Kaelen, M., Roseman, L., Timmermann, C., Kettner, H., Russ, S., Nutt, D., Daws, R. E., Hampshire, A. D. G., Lorenz, R. y Carhart-Harris, R. L. (2018). Predicting Responses to Psychedelics: A Prospective Study. *Frontiers in Pharmacology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00897>
- Harman, W. W., Mckim, R. H., Mogar, R. E., Fadiman, A. N. D., y Stolaroff, M. J. (1966). *Psychedelic agents in creative problem-solving: a pilot*, 19. @ Southern Universities Press.
- Hartong, V. y van Emmerik, A. (2022). Psychedelic Microdosing, Mindfulness, and Anxiety: A Cross-Sectional Mediation Study. *Journal of Psychoactive Drugs*. <https://doi.org/10.1080/02791072.2022.2080616>
- Hutten, N. R. P. W., Mason, N. L., Dolder, P. C. y Kuypers, K. P. C. (2019). Motives and side-effects of microdosing with psychedelics among users. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 22(7), 426-434. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyz029>
- Johnstad, P. G. (2018). Powerful substances in tiny amounts. *Nordic Studies on Alcohol and Drugs*, 35(1), 39-51. <https://doi.org/10.1177/1455072517753339>
- Kaertner, L. S., Steinborn, M. B., Kettner, H., Spriggs, M. J., Roseman, L., Buchborn, T., Balaet, M., Timmermann, C., Erritzoe, D. y Carhart-Harris, R. L. (2021). Positive expectations predict improved mental-health outcomes linked to psychedelic microdosing. *Scientific Reports*, 11(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-81446-7>

- Kuc, J., Kettner, H., Rosas, F., Erritzoe, D., Haijen, E., Kaelen, M., Nutt, D. y Carhart-Harris, R. L. (2022). Psychedelic experience dose-dependently modulated by cannabis: results of a prospective online survey. *Psychopharmacology*, 239(5), 1425-1440. <https://doi.org/10.1007/s00213-021-05999-1>
- Kuypers, K. P. C., Ng, L., Erritzoe, D., Knudsen, G. M., Nichols, C. D., Nichols, D. E., Pani, L., Soula, A. y Nutt, D. (2019). Microdosing psychedelics: More questions than answers? An overview and suggestions for future research. *Journal of Psychopharmacology*, 33(9), 1039-1057. <https://doi.org/10.1177/0269881119857204>
- Lea, T., Amada, N. y Jungaberle, H. (2020). Psychedelic Microdosing: A Subreddit Analysis. *Journal of Psychoactive Drugs*, 52(2), 101-112. <https://doi.org/10.1080/02791072.2019.1683260>
- Lea, T., Amada, N., Jungaberle, H., Schecke, H., Scherbaum, N. y Klein, M. (2020). Perceived outcomes of psychedelic microdosing as self-managed therapies for mental and substance use disorders. *Psychopharmacology*, 237(5), 1521-1532. <https://doi.org/10.1007/s00213-020-05477-0>
- Liokaftos, D. (2021). Sociological investigations of human enhancement drugs: The case of microdosing psychedelics. *International Journal of Drug Policy*, 95. <https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2020.103099>
- Nichols, D. E. (2016). Psychedelics. *Pharmacological Reviews*, 68(2), 264-355. <https://doi.org/10.1124/pr.115.011478>
- Oregon Health Authority. (2023). *Servicios de Psilocibina de Oregon*. <https://cutt.ly/xwqXSZDI>
- Polito, V. y Likhaitzky, P. (2022). The emerging science of microdosing: A systematic review of research on low dose psychedelics (1955-2021) and recommendations for the field. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 104706. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104706>
- Polito, V. y Stevenson, R. J. (2019). A systematic study of microdosing psychedelics. *PLoS ONE*, 14(2). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0211023>
- Rootman, J. M., Kiraga, M., Kryskow, P., Harvey, K., Stamets, P., Santos-Brault, E., Kuypers, K. P. C. y Walsh, Z. (2022). Psilocybin microdosers demonstrate greater observed improvements in mood and mental health at one month relative to non-microdosing controls. *Scientific Reports*, 12(1), 11091. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-14512-3>

- Rootman, J. M., Kryskow, P., Harvey, K., Stamets, P., Santos-Brault, E., Kuypers, K. P. C., Polito, V., Bourzat, F. y Walsh, Z. (2021). Adults who microdose psychedelics report health related motivations and lower levels of anxiety and depression compared to non-microdosers. *Scientific Reports*, 11(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-01811-4>
- Rosenbaum, D., Weissman, C., Anderson, T., Petranker, R., Dinh-Williams, L. A., Hui, K. y Hapke, E. (2020). Microdosing psychedelics: Demographics, practices, and psychiatric comorbidities. *Journal of Psychopharmacology*, 34(6), 612-622. <https://doi.org/10.1177/0269881120908004>
- Schenberg, E. E. (2021). Who is blind in psychedelic research? Letter to the editor regarding: blinding and expectancy confounds in psychedelic randomized controlled trials. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 14(10), 1317-1319. <https://doi.org/10.1080/17512433.2021.1951473>
- Siebert, A. (2020, November 13). *Microdosing psychedelics is trendy, but does it work? Here's what science says*. <https://cutt.ly/BwqXS3Ad>
- Szigeti, B., Kartner, L., Blemings, A., Rosas, F., Feilding, A., Nutt, D. J., Carhart-Harris, R. L. y Erritzoe, D. (2021). Self-blinding citizen science to explore psychedelic microdosing. *eLife*, 10. <https://doi.org/10.7554/eLife.62878>
- van Elk, M., Fejer, G., Lempe, P., Prochazckova, L., Kuchar, M., Hajkova, K. y Marschall, J. (2022). Effects of psilocybin microdosing on awe and aesthetic experiences: a preregistered field and lab-based study. *Psychopharmacology*, 239(6), 1705-1720. <https://doi.org/10.1007/s00213-021-05857-0>
- Wasson, G. (1968). *Soma: Divine Mushroom of Immortality*. Harcourt Brace Jovanovich.
- Webb, M., Copes, H. y Hendricks, P. S. (2019). Narrative identity, rationality, and microdosing classic psychedelics. *International Journal of Drug Policy*, 70, 33-39. <https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2019.04.013>