

Evidencias y perspectivas del potencial antidepresivo del “alcaloide mágico” psilocibina: una revisión narrativa

Velásquez, M.M. (2023). Evidencias y perspectivas del potencial antidepresivo del “alcaloide mágico” psilocibina: una revisión narrativa. *Revista Cultura y Droga*, 28(35), 91-113.
<https://doi.org/10.17151/culdr.2023.28.35.5>

María Marcela Velásquez Toledo*

Recibido: 19 de agosto de 2022
Aprobado: 7 de octubre de 2022

Resumen

La psilocibina es un alcaloide psicodélico producido naturalmente por diversas especies de hongos, especialmente del género *Psilocybe*, cuyo uso por parte de culturas precolombinas ha sido ampliamente documentado. En la última década, tras años de estigmatización y restricción de uso, se han reactivado las investigaciones sobre las potencialidades terapéuticas de este psicodélico clásico para el tratamiento de múltiples trastornos psiquiátricos, entre ellos el trastorno depresivo mayor. La depresión es un desorden afectivo del estado de ánimo cuya prevalencia mundial se ha incrementado considerablemente en los últimos años y cuyo tratamiento con fármacos convencionales tiene limitada eficacia. Los hallazgos recientes señalan que la psilocibina, en cambio, pueden tener un efecto antidepresivo rápido y sostenido, incluso en individuos con depresión resistente al tratamiento. Aunque aún no se han dilucidado por completo los mecanismos subyacentes a dicho efecto, se ha planteado que estaría mediado por cambios a nivel de neurotransmisión, de plasticidad estructural y funcional y de conectividad de diferentes redes cerebrales. En esta revisión narrativa se presenta una síntesis de la evidencia clínica a favor del efecto antidepresivo de la psilocibina, se exponen algunos mecanismos de acción plausibles que han sido objeto de estudio y se discuten algunos interrogantes y perspectivas del uso del alcaloide en el ámbito clínico.

* Profesora Asistente, Instituto de Genética Humana, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, Colombia. E-mail: mariamvelasquez@javeriana.edu.co.  orcid.org/0000-0001-7726-9620. [Google Scholar](#)



Palabras clave: psicodélicos clásicos, trastorno depresivo mayor, sistema serotoninérgico, plasticidad neuronal, redes neuronales.

Evidence and perspectives on the antidepressant potential of the "magic alkaloid" Psilocybin: a narrative review

Abstract

Psilocybin is a psychedelic alkaloid produced naturally by various species of mushrooms, especially the genus *Psilocybe*, whose use by the pre-Columbian cultures has been widely documented. In the last decade, after years of stigmatization and restriction of use, research has been reactivated on the therapeutic potential of this classic psychedelic alkaloid for the treatment of multiple psychiatric disorders, including the major depressive disorder. Depression is a mood disorder whose worldwide prevalence has increased considerably in recent years and whose treatment with conventional drugs has limited effectiveness. Recent findings indicate that psilocybin, in contrast, may have a rapid and sustained antidepressant effect, even in individuals with treatment-resistant depression. Although the mechanisms underlying this effect have not yet been completely elucidated, it has been suggested that it would be mediated by changes at the level of neurotransmission, structural and functional plasticity, and connectivity of different brain networks. This narrative review presents a synthesis of the clinical evidence in favor of the antidepressant effect of psilocybin, exposes some plausible mechanisms of action that have been studied, and discusses some questions and perspectives on the use of the alkaloid in the clinical setting.

Key words: classic psychedelics, major depressive disorder, serotonergic system, neuronal plasticity, neuronal networks.

Introducción

El alcaloide triptamínico psilocibina es un metabolito secundario producido por numerosas especies de hongos, principalmente del género *Psilocybe* (familia Hymenogastraceae) (Van Court *et al.*, 2022), dentro del cual se ha estimado que hay alrededor de 150 especies, ampliamente distribuidas alrededor del mundo (Guzmán, 2005; Strauss *et al.*, 2022). En Colombia se han descrito cerca de 28 especies, siendo *Psilocybe cubensis* una de las más conocidas (Franco-Molano & Uribe-Calle, 2000; Vasco *et al.*, 2021). Como parte de su metabolismo secundario, es decir, de aquellas funciones celulares no relacionadas directamente con supervivencia, estos hongos sintetizan la psilocibina a partir de L-triptófano (Blei *et al.*, 2018; Lenz *et al.*, 2021). Se ha planteado que los metabolitos secundarios son relevantes para los hongos en cuanto representan una suerte de herramientas químicas novedosas que facilitan la interacción de éstos con entornos cambiantes (Anke, 2020). Por ejemplo, podrían actuar como mecanismos de defensa, como agentes que favorezcan la simbiosis con plantas y otros organismos o, incluso, tener un rol en la reproducción sexual de los Fungi (Demain & Fang, 2000). Lo cierto es que, más allá de las funciones que la psilocibina represente para el hongo, se trata de una sustancia psicoactiva de cuyos efectos el ser humano se ha beneficiado desde hace siglos (Brenan *et al.*, 1980).

Tal ha sido la relevancia del uso histórico de los hongos psilocibios que ha llegado a plantearse que estos pudieron actuar como catalizadores evolutivos de algunas funciones cognitivas del ser humano (McKenna, 1992). Asimismo, se ha discutido que el hipotético consumo de estos hongos por parte de ancestros homínidos, desde el Plioceno (5.3 Ma), habría potenciado aspectos como la interacción y cohesión social y la emergencia de rituales colectivos (Rodríguez-Arce & Winkelman, 2021). Lo que sí ha sido ampliamente documentado es el uso milenario de los *Psilocybe* para inducir estados alterados de consciencia en contextos religiosos y ceremoniales por parte de civilizaciones precolombinas como las azteca, olmeca, zapoteca y maya (Carod-Artal, 2015; Nichols, 2020). Para los aztecas, por ejemplo, estos hongos representaban “la carne de dios” —“Teonanácatl”— y los consideraban seres sagrados capaces de alterar la percepción de la realidad (Carod-Artal, 2015).

Tal concepción “mágica” de los hongos no se relega únicamente a dichos periodos de la historia, sino que, por el contrario, se ha acentuado conforme pasa el tiempo. En la década de los 50 Robert Wasson, uno de los pioneros de la etnobotánica, popularizó en occidente el potencial psicotrópico de los hongos al divulgar una

serie de testimonios sobre los rituales de sanación que la curandera mazateca María Sabina realizaba con “los niños santos” (nombre con el que ella se refería a los *Psilocybe*) (Wasson, 1957). Posteriormente, cuando a inicios de los años 60 el químico Albert Hoffman logró aislar la psilocibina (y su derivado psicodélico psilocina), el uso del alcaloide se extendió hacia los ámbitos clínico y científico, dando lugar a numerosas publicaciones sobre su potencial terapéutico (Hofmann *et al.*, 1959; Zeiss *et al.*, 2021). Sin embargo, el ulterior consumo desmedido del hongo en contextos recreativos, y la consecuente limitación legal para su uso, puso en jaque la continuidad de las investigaciones sobre sus beneficios (Lieberman & Shalev, 2016). Es así como desde los años 70, la psilocibina y la psilocina han mantenido, desacertadamente, su categorización como droga tipo 1 de acuerdo con la Convención sobre Sustancias Psicotrópicas (Marks & Cohen, 2021). No obstante, la evidencia que ya se había recopilado décadas atrás logró ser el punto de partida de un camino de indagación científica que volvió a ver la luz a finales de los 90 cuando, en países como Estados Unidos, se avalaron investigaciones aisladas y, más recientemente, en varios centros académicos de todo el mundo (Zeiss *et al.*, 2021).

El renaciente interés por las propiedades terapéuticas de la psilocibina, y de otros psicodélicos clásicos, se ha traducido en una nueva oleada de publicaciones sobre los beneficios que éstos representarían para el tratamiento de múltiples trastornos psiquiátricos (Mithoefer *et al.*, 2016; Santos & Marques, 2021). En este contexto, han sido protagónicas las investigaciones sobre el rol del alcaloide para tratar la depresión mayor, un desorden del estado de ánimo altamente inhabilitante que afecta a cerca del 5% de la población mundial (World Health Organization, 2021). Esta situación obedece a la necesidad de identificar alternativas terapéuticas más eficaces que los antidepresivos de uso común, ya que se ha estimado que sólo entre un 20-40% de las personas diagnosticadas con el trastorno responden a la monoterapia con fármacos (Pandarakalam, 2018). Hasta el momento, ya se cuenta con resultados promisorios que revelan que la psilocibina no sólo ayudaría a reducir de forma sostenida los síntomas de la depresión, sino que lo haría en una ventana temporal más corta y con reducidos efectos secundarios, en comparación con la terapia farmacológica convencional (Bogenschutz & Ross, 2018; Johnson & Griffiths, 2017; Vargas *et al.*, 2021). El objetivo de esta revisión es exponer evidencia sobre el potencial antidepresivo de la psilocibina y sus probables mecanismos de acción, así como abordar de forma crítica algunos interrogantes sobre el uso de psicodélicos clásicos en el ámbito clínico y sobre perspectivas y necesidades de investigación a futuro.

Métodos

Para consolidar la revisión narrativa se realizó una búsqueda de literatura relacionada con el potencial antidepresivo de la psilocibina, a través de las bases de datos PubMed y Google Scholar. Se emplearon los siguientes términos de búsqueda: “Depression OR Major Depressive Disorder OR Mood Disorders AND (Psilocybin OR Psilocin OR Psychedelics) AND Treatment”. La búsqueda se restringió a artículos de investigación originales y revisiones en inglés publicados entre enero de 2010 y julio de 2022. De las investigaciones resultantes se consideraron únicamente aquellas que correspondieran a ensayos clínicos realizados en personas con sintomatología depresiva, diagnosticadas con depresión mayor o que reportaran evidencia sobre posibles mecanismos de acción de la psilocibina/psilocina como antidepresivo. A partir de una selección de 91 publicaciones relevantes se consolidó la discusión.

Discusión

Evidencias sobre el potencial antidepresivo de la psilocibina

Los tratamientos farmacológicos convencionales para la depresión mayor, entre los que destacan los inhibidores específicos de la recaptación de serotonina (ISRS), presentan una limitada eficacia (Artigas *et al.*, 2018; Penn & Tracy, 2012) y, en muchos casos, generan efectos secundarios deletéreos que comprometen aún más el bienestar de quienes padecen el desorden (Hieronymus, 2021; Masand & Gupta, 2002). Por esta razón, y ante el crecimiento paulatino mundial de la prevalencia de depresión mayor y de depresión resistente al tratamiento (DRT) (World Health Organization, 2021), ha crecido el interés por reactivar las investigaciones sobre el potencial antidepresivo de algunos psicodélicos clásicos.

Para el caso particular de la psilocibina, los primeros estudios que recapitularon las indagaciones sobre las propiedades terapéuticas del alcaloide, tras décadas de prohibición y estigmatización, fueron ensayos clínicos en pacientes con cáncer avanzado y desórdenes del estado de ánimo asociados a la patología. En el primero de ellos, aunque con un tamaño muestral reducido (N=12) y sin incluir un grupo control de individuos sanos, los autores reportaron una reducción significativa de los síntomas depresivos en los participantes tras recibir una segunda dosis de psilocibina (0,2 mg/kg) y resaltaron que dicho comportamiento se mantuvo hasta seis meses después del tratamiento (Grob *et al.*, 2011). Dos estudios doble-ciego posteriores

aportaron nueva evidencia sobre el potencial del alcaloide para reducir los síntomas de depresión y ansiedad en pacientes con cáncer. En uno de ellos se concluyó que una dosis alta (22-30 mg/70 kg) de psilocibina redujo considerablemente los puntajes de ansiedad y depresión, incrementó la percepción de calidad de vida de los participantes (N =51) y aumentó la aceptación de la muerte; efecto que se mantuvo hasta por seis meses en el 80% de ellos (Griffiths *et al.*, 2016). En concordancia, el otro ensayo reportó que los pacientes (N=29) que recibieron una única dosis del alcaloide (0,3 mg/kg) y psicoterapia exhibieron una reducción rápida en los niveles de ansiedad y depresión, así como menor desesperanza asociada al cáncer (Ross *et al.*, 2016).

La muestra incluida en estas investigaciones no correspondía a pacientes con un diagnóstico específico de depresión. Sin embargo, sí fueron el punto de partida para ensayos clínicos posteriores, en los que se evaluó el efecto de la psilocibina en pacientes con DRT. En el 2016, el Centro de Investigación Psicodélica del Imperial College de Londres llevó a cabo un ensayo abierto con 12 pacientes que no habían respondido al tratamiento convencional con antidepresivos. Les suministraron dos dosis de psilocibina (10 mg inicialmente y 25 mg una semana después) y se les ofreció acompañamiento psicológico durante el proceso. Reportaron una marcada reducción de los síntomas a partir de una semana después de la dosificación y hasta por tres meses postratamiento (R. L. Carhart-Harris *et al.*, 2016). Al confirmar que la administración de psilocibina, combinada con psicoterapia, representaría un camino promisorio para pacientes con DRT, un estudio realizado en el 2018, con una muestra de 77 individuos, mostró que aquellos tratados con las mismas dosis de psilocibina del estudio anterior tenían menores niveles de anhedonia en comparación con los controles y que mejoraba en ellos el reconocimiento facial de emociones (Stroud *et al.*, 2018).

Investigaciones recientes han incluido también individuos con diagnóstico general de depresión mayor. El Centro de Investigación Psicodélica y de la Consciencia, de la Universidad Johns Hopkins, publicó los resultados de un ensayo clínico aleatorizado y controlado en el que a 27 participantes se les suministró una dosis inicial de psilocibina (20 mg/70 kg) y una segunda (30 mg/70 kg) 1,6 semanas después. El estudio mostró que la terapia asistida con el psicodélico mejoró la sintomatología depresiva en el 71% de los pacientes, hasta la cuarta semana de seguimiento (Davis *et al.*, 2021). Aunque promisorios, los resultados de este estudio son limitados en cuanto la ventana de seguimiento de respuesta de los pacientes

fue corta y se contó con un tamaño muestral relativamente pequeño. Asimismo, este tipo de investigaciones se enriquecerían al comparar el efecto del tratamiento con antidepressivos convencionales *vs.* la terapia asistida con psilocibina. Ese fue, precisamente, el objetivo de un ensayo clínico fase 2, doble-ciego, aleatorizado y controlado en el que se comparó la respuesta al tratamiento en pacientes con depresión moderada a severa tratados con psilocibina (dos dosis de 25 mg, con tres semanas de separación entre ambas) *vs.* tratados con Escitalopram (un ISRS de uso común). Tras un seguimiento de seis semanas, se evidenció respuesta favorable en el 70% de los pacientes tratados con el metabolito del hongo *vs.* un 48% de los tratados con el antidepressivo común y una remisión del 57% en los primeros *vs.* del 28% en los segundos (R. Carhart-Harris *et al.*, 2021). Dichas diferencias, aunque no alcanzaron la significancia estadística, sugieren que la psilocibina podría ser igualmente eficaz que los fármacos de uso convencional, aunque con menores efectos secundarios, para menguar los síntomas clínicos en personas diagnosticadas con depresión mayor.

Mecanismos de acción de la psilocibina como antidepressivo

Estudios sobre la farmacocinética de la psilocibina han permitido determinar que, una vez consumida, ésta se hidroliza y desfosforila para formar psilocina. La psilocina, a diferencia de la prodroga psilocibina, tiene la capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica, de manera que es la que produce efectos a nivel del sistema nervioso central (Dinis-Oliveira, 2017; Stebelska, 2013). Ahora bien, aunque los mecanismos farmacodinámicos que mediarían el efecto antidepressivo del alcaloide aún no se han esclarecido completamente, se ha sugerido que éstos podrían relacionarse con modulación del sistema serotoninérgico, con cambios en la neuroplasticidad y en los patrones de conectividad cerebral e, incluso, con cambios en la expresión génica (Calvey & Howells, 2018; Ling *et al.*, 2021).

Efecto sobre el sistema serotoninérgico

La estructura química de la psilocibina y de la psilocina es similar a la del neurotransmisor serotonina (Renner *et al.*, 2017) y, de hecho, son consideradas psicodélicos serotoninérgicos, ya que activan, como agonistas o agonistas parciales, a los receptores 5HT1A, 5HT2A y 5HT2c, entre otros (Halberstadt, 2015). Estos alcaloides también tienen el potencial de estimular el sistema serotoninérgico, de forma indirecta, a través de la modulación de los sistemas glutamatérgico y GABAérgico (De Gregorio *et al.*, 2018). Ahora bien, la relación que se ha planteado

entre el potencial antidepressivo de la psilocibina y su capacidad de actuar sobre la ruta serotoninérgica se soporta en la hipótesis monoaminérgica de la depresión. Esta hipótesis postula que la etiología de la depresión se relaciona con un déficit en la neurotransmisión de monoaminas, como la serotonina (Perez-Caballero *et al.*, 2019). A la luz de dicha hipótesis, se esperaría que los fármacos capaces de restablecer el balance del sistema serotoninérgico fueran suficientes para menguar los síntomas de la depresión en los pacientes. Sin embargo, lo que se ha reportado de forma consensuada es que la prescripción con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina no resulta ser una terapia eficaz para un gran porcentaje de individuos (Rosenzweig-Lipson *et al.*, 2007). Dicho escenario ha abierto una amplia discusión sobre otras hipótesis que explicarían el desarrollo de los fenotipos depresivos, lo cual va más allá del propósito de la presente revisión, y ha impulsado investigaciones sobre los efectos a mediano y largo plazo del uso de fármacos ISRS.

Lo que sí se ha validado es que el efecto psicodélico de la psilocibina está mediado por los receptores 5HT_{2A}, los cuales se localizan en diferentes áreas del cerebro, aunque con mayor densidad en regiones que se han asociado con funciones cognitivas y emocionales (como la corteza, el tálamo y algunas del sistema límbico) y que, por lo tanto, tienen un rol preponderante en desórdenes del estado de ánimo (Nichols, 2004; Zhang & Stackman, 2015). Algunos autores han sugerido un modelo bipartito sobre la neurotransmisión de la serotonina para explicar la eficacia diferencial de la psilocibina *vs.* los ISRS para el tratamiento de la depresión. Señalan que la ruta 5HT_{1A}, que se activaría con los ISRS, se relaciona con el afrontamiento pasivo ante situaciones adversas o estresores, lo que no necesariamente se traduciría en una reducción de síntomas depresivos. Mientras que la ruta 5HT_{2A}, activada por los psicodélicos clásicos, se relacionaría con afrontamiento activo y flexibilidad cognitiva y emocional, lo que incrementa la calidad de vida del paciente (Carhart-Harris & Nutt, 2017). Este modelo, aunque no se ha validado de forma experimental, deja abierta la inquietud sobre los mecanismos de acción que explicarían las diferencias en la respuesta a los ISRS *vs.* a los psicodélicos clásicos.

Aún falta dilucidar la forma en que el efecto de la psilocibina sobre la ruta serotoninérgica se relacionaría con sus propiedades terapéuticas e incluso hay ciertas contradicciones en dicho escenario. Por ejemplo, mientras que una parte de los antidepressivos comunes actúan como antagonistas de los receptores 5HT_{2A} (Celada *et al.*, 2004), la psilocibina es un agonista parcial de los mismos; esto sugeriría que al activar rutas y cascadas de señalización diferentes, los efectos a mediano y largo

plazo sobre la expresión génica variaría entre ambos. Más allá de plantear que el efecto antidepresivo de los psicodélicos clásicos se relacionaría con un aumento en la disponibilidad de serotonina o con el restablecimiento de la neurotransmisión en dicha ruta, se ha discutido que podría ser producto de un incremento en la plasticidad neuronal mediada por la activación de receptores 5HT_{2A} (Berthoux *et al.*, 2019; Carhart-Harris & Nutt, 2017). Esta hipótesis es incluso coherente con la idea de que la etiología de la depresión no podría explicarse únicamente por una desregulación en los niveles de serotonina, como se discute a profundidad en una revisión sistemática reciente (Moncrieff, 2022).

Efecto sobre la plasticidad neuronal

La plasticidad neuronal, o neuroplasticidad, es la capacidad del sistema nervioso de responder y adaptarse a estímulos del entorno a través de cambios estructurales y funcionales y, en ese sentido, es crucial para procesos como aprendizaje, consolidación de memoria y regulación emocional (Mateos-Aparicio & Rodríguez-Moreno, 2019). Se ha reportado ampliamente que los cambios en la plasticidad neuronal inducidos por estímulos como el estrés, tendrían un rol preponderante en el desarrollo de depresión mayor (Liu *et al.*, 2017). Específicamente, se ha determinado que la patofisiología de este desorden se caracteriza por atrofia de neuronas en la corteza prefrontal (Christoffel *et al.*, 2011) así como por pérdida de neuritas, espinas, sinapsis y, en general, disminución en la complejidad del árbol dendrítico en regiones como la corteza y el hipocampo (Castrén & Antila, 2017; Csabai *et al.*, 2018; Holmes *et al.*, 2019). Dichos hallazgos sugieren que el trastorno depresivo podría incluso considerarse un desorden neurodegenerativo leve en el que, como consecuencia de las afecciones en la plasticidad, se alteran circuitos neuronales relacionados con procesamiento emocional y funciones cognitivas (Culpepper *et al.*, 2017; Goeleven *et al.*, 2006).

Tales alteraciones en la plasticidad sináptica podrían emerger como consecuencia de disrupciones en los niveles de expresión de neurotrofinas, como el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), una proteína indispensable para la supervivencia y crecimiento neuronal (Yang *et al.*, 2020). Este planteamiento es coherente con la hipótesis neurotrófica de la depresión, de acuerdo con la cual la reducción en la expresión de neurotrofinas afecta a poblaciones neuronales específicas contribuyendo a la patofisiología del desorden (Duman *et al.*, 1997). En este escenario se ha sugerido que el efecto antidepresivo de la psilocibina subyacería en su capacidad de promover

la plasticidad estructural y funcional en regiones como la corteza prefrontal y el hipocampo (Ly *et al.*, 2018; Vollenweider & Kometer, 2010). Estudios recientes confirman dicho planteamiento al demostrar que los psicodélicos clásicos inducen adaptaciones celulares y moleculares relacionadas con neuroplasticidad (de Vos *et al.*, 2021). Específicamente, investigaciones preclínicas *in vitro* e *in vivo* —en modelos animales— han permitido determinar que la administración de psilocibina aumenta la complejidad del árbol dendrítico, comportándose como un psicoplastógeno (Olson, 2018). Con otros psicodélicos clásicos, como LSD (dietilamida de ácido lisérgico) o DMT (N-dimetiltriptamina), se han realizado algunos ensayos clínicos que reportan un aumento en los niveles de BDNF en plasma de pacientes con DRT (de Almeida *et al.*, 2019; Hutten *et al.*, 2021).

En conjunto, los hallazgos previos han permitido sugerir que la actividad antidepresiva de la psilocibina muy probablemente esté mediada por su capacidad de actuar como promotor de la neuroplasticidad, a través de un mecanismo mediado por neurotrofinas. Ahora bien, aunque hay evidencia de que los antidepresivos de uso común, como los ISRS, también aumentan la plasticidad, se advierte que dicho efecto es paralelo a los cambios comportamentales que inducen, los cuales son lentos y requieren de una administración crónica del fármaco (Olson, 2018).

Efecto sobre correlatos neuronales

Los efectos sobre la neuroplasticidad tras la administración de psilocibina también se han reportado a nivel de cambios globales en redes cerebrales (Artin *et al.*, 2021), lo que ha permitido acercarse un poco más a sus probables mecanismos antidepresivos. Ello obedece a que la depresión mayor se ha relacionado con anomalías funcionales en redes como la red neuronal por defecto (RND), la red de saliencia y la red de control ejecutivo (Goldstein-Piekarski & Williams, 2019). La RND, conformada por la corteza prefrontal medial, la corteza cingulada posterior y el giro angular, es mediadora de funciones como procesamiento emocional y autorreferencial (Broyd *et al.*, 2009). Se ha planteado que en pacientes con depresión la hiperconectividad en esta red subyacería a comportamientos maladaptativos como la rumiación, es decir, la evocación constante de contenido autobiográfico de valencia negativa (Berman *et al.*, 2011).

En un estudio con participantes sanos (N=15) se evaluó, a través de resonancia magnética funcional, el efecto de la psilocibina (2 mg, intravenosa) sobre la activación de diferentes redes neuronales. Los investigadores reportaron menor

flujo sanguíneo en la corteza cingulada anterior y posterior y en la corteza prefrontal medial, las cuales hacen parte de la RND. A partir de este hallazgo se concluyó que los efectos subjetivos tras la administración del alcaloide estarían mediados por una disminución en la activación de la RND, lo cual favorecería la flexibilidad cognitiva (Carhart-Harris *et al.*, 2012). Posteriormente, un estudio realizado en el 2017 sería el primero en mostrar el efecto de la psilocibina sobre patrones de activación cerebral en pacientes con depresión resistente al tratamiento. De los 19 pacientes incluidos en la muestra, el 100% mostró reducción de los síntomas depresivos tras una semana de tratamiento y se detectó que la normalización de la integridad de la RND era un predictor de la respuesta a las cinco semanas. Este estudio también mostró una reducción en la activación de la amígdala en los pacientes tratados con el alcaloide (Carhart-Harris *et al.*, 2017), lo cual tiene una gran relevancia ya que la hiperactivación en la amígdala se ha reportado previamente en individuos con depresión (Barrett *et al.*, 2007).

En una investigación reciente, que incluyó la muestra del ensayo clínico sobre el efecto de la psilocibina *vs.* el Escitalopram en pacientes con DRT, se realizó un análisis de resonancia magnética funcional pretratamiento y transcurridas tres semanas después de la administración del alcaloide. Los resultados mostraron que la psilocibina disminuyó la modularidad de las redes cerebrales, un efecto que no se evidenció en los individuos tratados con el antidepresivo convencional. A partir de dicho hallazgo, los autores sugieren que la actividad antidepresiva del alcaloide se relacionaría, entonces, con un aumento global en la integración de las redes cerebrales (Daws *et al.*, 2022). Investigaciones futuras habrían de incluir una validación del efecto comportamental y cognitivo de dichos cambios a nivel de correlatos neuronales.

Efectos a nivel psicológico

Se ha determinado que la activación de los receptores 5HT_{2A} es la responsable de los efectos subjetivos experimentados tras el consumo de psilocibina. Esto se soporta por el hecho de que la ketanserina, un antagonista selectivo de dichos receptores, inhibe o reduce considerablemente el efecto psicodélico del alcaloide (Ly *et al.*, 2018). En un estudio realizado en un modelo murino de depresión se halló que el efecto psicoactivo de la psilocibina no sería necesario para desencadenar una respuesta antidepresiva, ya que a pesar de bloquear previamente los receptores 5HT_{2A}, el alcaloide sí generaba en los ratones una respuesta comportamental indicadora de reducción de síntomas depresivos

(Hesselgrave *et al.*, 2021). Hasta el momento, no hay reportes sobre investigaciones similares en humanos. Sin embargo, la evidencia que existe sobre los efectos subjetivos de la psilocibina sugeriría que estos sí son importantes para potenciar la respuesta antidepresiva, en cuanto suscitan experiencias que los pacientes relacionan con mayor flexibilidad emocional y cognitiva (Erritzoe *et al.*, 2018). En efecto, sensaciones como disolución del ego, unidad con el universo, así como mayor aceptación de sí mismo y de los demás, son algunas de las experiencias que recurrentemente reportan los pacientes tras el tratamiento con psilocibina, calificándolas como positivas y placenteras (Lebedev *et al.*, 2015; Watts *et al.*, 2017). Por ello, ha llegado a plantearse que los estados alterados de consciencia, así como las experiencias místicas que los individuos reportan tras el consumo del alcaloide, son necesarios para inducir un efecto antidepresivo sostenido (Yaden & Griffiths, 2021).

Algunos interrogantes sobre el uso de psilocibina en el contexto clínico y perspectivas de investigación

Como se mencionó previamente, la psilocibina y la psilocina están incluidas en la categoría 1 de drogas, de acuerdo con la Convención sobre Sustancias Psicotrópicas. Dicha clasificación aplica para sustancias que no tienen potencial de uso médico actualmente aceptado y que representan un riesgo de abuso (D'ambrose & Callahan, 2020). Dichas condiciones, claramente, no aplicarían para el alcaloide. En primer lugar, ya hay evidencia robusta sobre su potencial terapéutico. En segundo lugar, varias investigaciones también han concluido que el riesgo de abuso asociado a la psilocibina es mínimo, dado que, a diferencia de otros psicodélicos, no actúa directamente sobre el sistema dopaminérgico mesolímbico y, por lo tanto, no activa el sistema de recompensa (de Veen *et al.*, 2017). Se aclara, por supuesto, que las condiciones en que se administre el alcaloide han de ser controladas y monitoreadas por personal debidamente calificado y entrenado (Johnson *et al.*, 2018). Tal ha sido el reconocimiento de la seguridad de la psilocibina y de su potencial como una alternativa a los antidepresivos convencionales, que en EE.UU la FDA (Administración de Alimentos y Medicamentos) la designó en 2018 y 2019 como terapia innovadora para tratar la DRT y la depresión mayor, respectivamente (Aday *et al.*, 2019; Lowe *et al.*, 2021).

Los posibles efectos adversos asociados al tratamiento con psilocibina han sido otro foco de atención. Al respecto, algunas investigaciones han permitido esclarecer que los efectos secundarios asociados al consumo del alcaloide se limitan a eventos

transitorios de náuseas, vómito, ansiedad, incremento en la presión sanguínea y dolor de cabeza, a los cuales, aseguran, se les puede dar un manejo adecuado en el ámbito clínico (Hayes *et al.*, 2022; Rucker *et al.*, 2018). Lo que sí han resaltado algunos investigadores es la necesidad de profundizar en el conocimiento de las posibles interacciones de la psilocibina con otros fármacos (Sarparast *et al.*, 2022), así como determinar los efectos que su prescripción pueda producir en pacientes con comorbilidades (Sellers *et al.*, 2018).

Otra de las necesidades es ampliar la inclusión de poblaciones latinas y minoritarias en los ensayos clínicos sobre el potencial antidepresivo del alcaloide, ya que están subrepresentadas en los estudios existentes (Michaels *et al.*, 2018). Esto representa un desafío si se considera que, en países como Colombia, las restricciones legales para el uso de la psilocibina son un verdadero impedimento para el avance en materia de terapia asistida con hongos. Urge, por lo tanto, propiciar conversaciones encaminadas a establecer un marco legal que regule de forma eficiente el uso del hongo con fines de investigación. Esto supondría un avance para la ciencia nacional, al acoger estudios de vanguardia que exploren alternativas de tratamiento para el gran porcentaje de personas afectadas por trastornos del estado de ánimo en el país.

Conclusiones

- La terapia asistida con psilocibina representa una alternativa viable para el tratamiento de la depresión mayor, incluso para aquellos casos con DRT.
- Los mecanismos de acción que explicarían el efecto antidepresivo de la psilocibina incluyen cambios a nivel de neurotransmisión, plasticidad neuronal, conectividad de redes neuronales y expresión génica.
- Se ha determinado que la psilocibina es segura y no representa potencial de abuso; aun así, la prescripción y administración deben ofrecerse en contextos clínicos controlados. De manera que no se recomienda la automedicación del alcaloide.
- Es preciso ampliar la investigación sobre los efectos de las posibles interacciones de la psilocibina con otros fármacos y determinar la respuesta al tratamiento en pacientes con comorbilidades.
- Urge establecer un marco legal para regular la extracción de metabolitos secundarios del hongo con fines de investigación en países como Colombia.
- Aún falta ahondar sobre el conocimiento de estas inquietantes especies de hongos y de nosotros mismos a través de ellas.

Agradecimientos

Agradezco al Programa Nacional para Mujeres en la Ciencia (UNESCO – L'ORÉAL – MINCIENCIAS – ICETEX), que no sólo aporta a la reducción de la brecha de género en el ámbito de la investigación a nivel mundial, sino que ha considerado relevante apoyar en Colombia las indagaciones sobre el potencial antidepresivo de la psilocibina.

Referencias

- Aday, J. S., Davoli, C. C. y Bloesch, E. K. (2019). 2018: A watershed year for psychedelic science. *Drug Science, Policy and Law*, 5. <https://doi.org/10.1177/2050324519872284>
- Anke, T. (2020). Secondary metabolites from mushrooms. *The Journal of Antibiotics*, 73(10), 655-656. <https://doi.org/10.1038/s41429-020-0358-6>
- Artigas, F., Bortolozzi, A. y Celada, P. (2018). Can we increase speed and efficacy of antidepressant treatments? Part I: General aspects and monoamine-based strategies. *European Neuropsychopharmacology*, 28(4), 445-456. <https://doi.org/10.1016/J.EURONEURO.2017.10.032>
- Artin, H., Zisook, S. y Ramanathan, D. (2021). How do serotonergic psychedelics treat depression: The potential role of neuroplasticity. *World Journal of Psychiatry*, 11(6), 201. <https://doi.org/10.5498/WJP.V11.I6.201>
- Barrett, L. F., Bliss-Moreau, E., Duncan, S. L., Rauch, S. L. y Wright, C. I. (2007). The amygdala and the experience of affect. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 2(2), 73-83. <https://doi.org/10.1093/SCAN/NSL042>
- Berman, M. G., Peltier, S., Nee, D. E., Kross, E., Deldin, P. J. y Jonides, J. (2011). Depression, rumination and the default network. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 6(5), 548-555. <https://doi.org/10.1093/SCAN/NSQ080>
- Berthoux, C., Barre, A., Bockaert, J., Marin, P. y Bécamel, C. (2019). Sustained Activation of Postsynaptic 5-HT_{2A} Receptors Gates Plasticity at Prefrontal Cortex Synapses. *Cerebral Cortex (New York, N.Y. : 1991)*, 29(4), 1659-1669. <https://doi.org/10.1093/CERCOR/BHY064>
- Blei, F., Fricke, J., Wick, J., Slot, J. C. y Hoffmeister, D. (2018). Iterative l-Tryptophan Methylation in Psilocybe Evolved by Subdomain Duplication. *Chembiochem: A European Journal of Chemical Biology*, 19(20), 2160-2166. <https://doi.org/10.1002/CBIC.201800336>

- Bogenschutz, M. P. y Ross, S. (2018). Therapeutic applications of classic hallucinogens. In *Current Topics in Behavioral Neurosciences* (Vol. 36, pp. 361-391). Springer Verlag. https://doi.org/10.1007/7854_2016_464
- Brenan, J. P. M., Schultes, R. E. y Hofmann, A. (1980). Plants of the Gods: Origins of Hallucinogenic Use. *Kew Bulletin*, 35(3), 708. <https://doi.org/10.2307/4110029>
- Broyd, S. J., Demanuele, C., Debener, S., Helps, S. K., James, C. J. y Sonuga-Barke, E. J. S. (2009). Default-mode brain dysfunction in mental disorders: a systematic review. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 33(3), 279-296. <https://doi.org/10.1016/J.NEUBIOREV.2008.09.002>
- Calvey, T. y Howells, F. M. (2018). An introduction to psychedelic neuroscience. In *Progress in Brain Research* (1st ed., Vol. 242). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2018.09.013>
- Carhart-Harris, R., Giribaldi, B., Watts, R., Baker-Jones, M., Murphy-Beiner, A., Murphy, R., Martell, J., Blemings, A., Erritzoe, D. y Nutt, D. J. (2021). Trial of Psilocybin versus Escitalopram for Depression. *The New England Journal of Medicine*, 384(15), 1402-1411. <https://doi.org/10.1056/NEJM0A2032994>
- Carhart-Harris, R. L., Bolstridge, M., Rucker, J., Day, C. M. J., Erritzoe, D., Kaelen, M., Bloomfield, M., Rickard, J. A., Forbes, B., Feilding, A., Taylor, D., Pilling, S., Curran, V. H. y 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. L., 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. y Nutt, D. J. (2012). Neural correlates of the psychedelic state as determined by fMRI studies with psilocybin. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(6), 2138-2143. <https://doi.org/10.1073/pnas.1119598109>
- Carhart-Harris, R. L. y Nutt, D. J. (2017). Serotonin and brain function: A tale of two receptors. *Journal of Psychopharmacology*, 31(9), 1091-1120. <https://doi.org/10.1177/0269881117725915>
- Carhart-Harris, R. L., 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. y Nutt, D. J. (2017). Psilocybin for treatment-resistant depression: FMRI-measured brain mechanisms. *Scientific Reports*, 7(1), 1-11. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-13282-7>

- Carod-Artal, F. J. (2015). Hallucinogenic drugs in pre-Columbian Mesoamerican cultures. *Neurología (English Edition)*, 30(1), 42-49. <https://doi.org/10.1016/J.NRLENG.2011.07.010>
- Castrén, E. y Antila, H. (2017). Neuronal plasticity and neurotrophic factors in drug responses. *Molecular Psychiatry*, 22(8), 1085-1095. <https://doi.org/10.1038/MP.2017.61>
- Celada, P., Puig, M. V., Amargós-Bosch, M., Adell, A. y Artigas, F. (2004). The therapeutic role of 5-HT1A and 5-HT2A receptors in depression. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 29(4), 252-265.
- Christoffel, D. J., Golden, S. A. y Russo, S. J. (2011). Structural and synaptic plasticity in stress-related disorders. *Reviews in the Neurosciences*, 22(5), 535-549. <https://doi.org/10.1515/RNS.2011.044>
- Csabai, D., Wiborg, O. y 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, 24. <https://doi.org/10.3389/FNCEL.2018.00024/BIBTEX>
- Culpepper, L., Lam, R. W. y McIntyre, R. S. (2017). Cognitive Impairment in Patients With Depression: Awareness, Assessment, and Management. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 78(9), 3185. <https://doi.org/10.4088/JCP.TK16043AH5C>
- D'ambrose, S. A. y Callahan, J. (2020). *Legal Status of Psychedelic Drugs and Research Involving Possible Medical Uses*. www.cga.ct.gov/olr
- Davis, A. K., Barrett, F. S., May, D. G., Cosimano, M. P., Sepeda, N. D., Johnson, M. W., Finan, P. H. y 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. y 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 Almeida, R. N., Galvão, A. C. de M., da Silva, F. S., Silva, E. A. dos S., Palhano-Fontes, F., Maia-de-Oliveira, J. P., de Araújo, D. B., Lobão-Soares, B. y Galvão-Coelho, N. L. (2019). Modulation of Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor by a Single Dose of Ayahuasca: Observation From a Randomized Controlled Trial. *Frontiers in Psychology*, 10(JUN). <https://doi.org/10.3389/FPSYG.2019.01234>

- De Gregorio, D., Enns, J. P., Nuñez, N. A., Posa, L. y Gobbi, G. (2018). D-Lysergic acid diethylamide, psilocybin, and other classic hallucinogens: Mechanism of action and potential therapeutic applications in mood disorders. In *Progress in Brain Research* (Vol. 242, pp. 69-96). Elsevier B.V. <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2018.07.008>
- de Veen, B. T. H., Schellekens, A. F. A., Verheij, M. M. M. y Homberg, J. R. (2017). Psilocybin for treating substance use disorders? In *Expert Review of Neurotherapeutics* (Vol. 17, Issue 2, pp. 203-212). Taylor & Francis. <https://doi.org/10.1080/14737175.2016.1220834>
- de Vos, C. M. H., Mason, N. L. y Kuypers, K. P. C. (2021). Psychedelics and Neuroplasticity: A Systematic Review Unraveling the Biological Underpinnings of Psychedelics. *Frontiers in Psychiatry*, 12. <https://doi.org/10.3389/FPSYT.2021.724606>
- Demain, A. L. y Fang, A. (2000). The natural functions of secondary metabolites. *Advances in Biochemical Engineering/Biotechnology*, 69, 1-39. https://doi.org/10.1007/3-540-44964-7_1
- 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., Heninger, G. R. y Nestler, E. J. (1997). A molecular and cellular theory of depression. *Archives of General Psychiatry*, 54(7), 597-606. <https://doi.org/10.1001/ARCHPSYC.1997.01830190015002>
- Erritzoe, D., Roseman, L., Nour, M. M., MacLean, K., Kaelen, M., Nutt, D. J. y Carhart-Harris, R. L. (2018). Effects of psilocybin therapy on personality structure. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 138(5), 368-378. <https://doi.org/10.1111/ACPS.12904>
- Franco-Molano, A. E. y Uribe-Calle, E. (2000). Agaricals and Boletals Fungi of Colombia (Hongos Agaricales y Boletales de Colombia). *Biota Colombiana*, 1(1), 25-43. <http://www.redalyc.org/comocitar.oa?id=491110102>
- Goeleven, E., De Raedt, R., Baert, S. y Koster, E. H. W. (2006). Deficient inhibition of emotional information in depression. *Journal of Affective Disorders*, 93(1-3), 149-157. <https://doi.org/10.1016/J.JAD.2006.03.007>
- Goldstein-Piekarski, A. N. y Williams, L. M. (2019). A Neural Circuit-Based Model for Depression Anchored in a Synthesis of Insights From Functional Neuroimaging. *Neurobiology of Depression: Road to Novel Therapeutics*, 241-256. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813333-0.00021-4>

- Griffiths, R. R., Johnson, M. W., Carducci, M. A., Umbricht, A., Richards, W. A., Richards, B. D., Cosimano, M. P. y Klinedinst, M. A. (2016). Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial. *Journal of Psychopharmacology*, 30(12), 1181-1197. <https://doi.org/10.1177/0269881116675513>
- Grob, C. S., Danforth, A. L., Chopra, G. S., Hagerty, M., McKay, C. R., Halberstad, A. L. y 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>
- Guzmán, G. (2005). Species diversity of the genus *Psilocybe* (Basidiomycotina, Agaricales, Strophariaceae) in the world mycobiota, with special attention to hallucinogenic properties. *International Journal of Medicinal Mushrooms*, 7(1-2), 305-331. <https://doi.org/10.1615/INTJMEDMUSHR.V7.I12.280>
- Halberstadt, A. L. (2015). Recent advances in the neuropsychopharmacology of serotonergic hallucinogens. *Behavioural Brain Research*, 277, 99-120. <https://doi.org/10.1016/J.BBR.2014.07.016>
- Hayes, C., Wahba, M. y Watson, S. (2022). Will psilocybin lose its magic in the clinical setting? *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 12:2045. <https://doi.org/10.1177/20451253221090822>
- Hesselgrave, N., Troppoli, T. A., Wulff, A. B., Cole, A. B. y Thompson, S. M. (2021). Harnessing psilocybin: Antidepressant-like behavioral and synaptic actions of psilocybin are independent of 5-HT_{2R} activation in mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 118(17), e2022489118. <https://www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.2022489118>
- Hieronimus, F., Lisinski, A., Eriksson, E. y Østergaard, S. D. (2021). Do side effects of antidepressants impact efficacy estimates based on the Hamilton Depression Rating Scale? A pooled patient-level analysis. *Translational Psychiatry*, 11(1), 1-9. <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01364-0>
- Hofmann, A., Heim, R., Brack, A., Kobel, H., Frey, A., Ott, H., Petrzilka, T. y Troxler, F. (1959). Psilocybin und Psilocin, zwei psychotrope Wirkstoffe aus mexikanischen Rauschpilzen. *Helvetica Chimica Acta*, 42(5), 1557-1572. <https://doi.org/10.1002/HLCA.19590420518>

- Holmes, S. E., Scheinost, D., Finnema, S. J., Naganawa, M., Davis, M. T., DellaGioia, N., Nabulsi, N., Matuskey, D., Angarita, G. A., Pietrzak, R. H., Duman, R. S., Sanacora, G., Krystal, J. H., Carson, R. E. y Esterlis, I. (2019). Lower synaptic density is associated with depression severity and network alterations. *Nature Communications*, *10*(1), 1-10. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-09562-7>
- Hutten, N. R. P. W., Mason, N. L., Dolder, P. C., Theunissen, E. L., Holze, F., Liechti, M. E., Varghese, N., Eckert, A., Feilding, A., Ramaekers, J. G. y Kuypers, K. P. C. (2021). Low Doses of LSD Acutely Increase BDNF Blood Plasma Levels in Healthy Volunteers. *ACS Pharmacology and Translational Science*, *4*(2), 461-466. <https://doi.org/10.1021/acspsci.0c00099>
- Johnson, M. W. y Griffiths, R. R. (2017). Potential Therapeutic Effects of Psilocybin. *Neurotherapeutics*, *14*(3), 734-740. <https://doi.org/10.1007/s13311-017-0542-y>
- Johnson, M. W., Griffiths, R. R., Hendricks, P. S. y 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>
- Lebedev, A. V., Lövdén, M., Rosenthal, G., Feilding, A., Nutt, D. J. y Carhart-Harris, R. L. (2015). Finding the self by losing the self: Neural correlates of ego-dissolution under psilocybin. *Human Brain Mapping*, *36*(8), 3137-3153. <https://doi.org/10.1002/hbm.22833>
- Lenz, C., Sherwood, A., Kargbo, R. y Hoffmeister, D. (2021). Taking Different Roads: l-Tryptophan as the Origin of Psilocybe Natural Products. *ChemPlusChem*, *86*(1), 28-35. <https://doi.org/10.1002/CPLU.202000581>
- Lieberman, J. A. y Shalev, D. (2016). Back to the future: Research renewed on the clinical utility of psychedelic drugs. *Journal of Psychopharmacology*, *30*(12), 1198-1200. <https://doi.org/10.1177/0269881116675755>
- Ling, S., Ceban, F., Lui, L. M. W., Lee, Y., Teopiz, K. M., Rodrigues, N. B., Lipsitz, O., Gill, H., Subramaniapillai, M., Mansur, R. B., Lin, K., Ho, R., Rosenblat, J. D., Castle, D. y McIntyre, R. S. (2021). Molecular Mechanisms of Psilocybin and Implications for the Treatment of Depression. *CNS Drugs*, *36*(1), 17-30. <https://doi.org/10.1007/S40263-021-00877-Y>
- Liu, W., Ge, T., Leng, Y., Pan, Z., Fan, J., Yang, W. y Cui, R. (2017). The Role of Neural Plasticity in Depression: From Hippocampus to Prefrontal Cortex. *Neural Plasticity*. <https://doi.org/10.1155/2017/6871089>

- Lowe, H., Toyang, N., Steele, B., Valentine, H., Grant, J., Ali, A., Ngwa, W. y Gordon, L. (2021). The Therapeutic Potential of Psilocybin. *Molecules*, 26(10). <https://doi.org/10.3390/MOLECULES26102948>
- 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. y 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>
- Marks, M. y Cohen, I. G. (2021). Psychedelic therapy: a roadmap for wider acceptance and utilization. *Nature Medicine*, 27(10), 1669-1671. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01530-3>
- Masand, P. S. y Gupta, S. (2002). Long-Term Side Effects of Newer-Generation Antidepressants: SSRIS, Venlafaxine, Nefazodone, Bupropion, and Mirtazapine. *Annals of Clinical Psychiatry*, 14(3), 175-182. <https://doi.org/10.1023/A:1021141404535>
- Mateos-Aparicio, P. y Rodríguez-Moreno, A. (2019). The impact of studying brain plasticity. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 13, 66. <https://doi.org/10.3389/FNCEL.2019.00066/BIBTEX>
- McKenna, T. (1992). Food of the gods : the search for the original tree of knowledge : a radical history of plants, drugs and human evolution. *Bantam Books*.
- Michaels, T. I., Purdon, J., Collins, A. y Williams, M. T. (2018). Inclusion of people of color in psychedelic-assisted psychotherapy: a review of the literature. *BMC Psychiatry*, 18(1). <https://doi.org/10.1186/S12888-018-1824-6>
- Mithoefer, M. C., Grob, C. S. y Brewerton, T. D. (2016). Novel psychopharmacological therapies for psychiatric disorders: Psilocybin and MDMA. *The Lancet Psychiatry*, 3(5), 481-488. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(15\)00576-3](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00576-3)
- Moncrieff, J., Cooper, R. E., Stockmann, T., Amendola, S., Hengartner, M. P. y Horowitz, M. A. (2022). The serotonin theory of depression: a systematic umbrella review of the evidence. *Molecular Psychiatry*, 1-14. <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01661-0>
- Nichols, D. E. (2004). Hallucinogens. *Pharmacology and Therapeutics*, 101(2), 131-181. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2003.11.002>
- Nichols, D. E. (2020). Psilocybin: from ancient magic to modern medicine. *The Journal of Antibiotics*, 73(10), 679-686. <https://doi.org/10.1038/s41429-020-0311-8>

- Olson, D. E. (2018). Psychoplastogens: A Promising Class of Plasticity-Promoting Neurotherapeutics. *Journal of Experimental Neuroscience*, 12. <https://doi.org/10.1177/1179069518800508>
- Pandarakalam, J. P. (2018). Challenges of treatment-resistant depression. In *Psychiatria Danubina* (Vol. 30, Issue 3, pp. 273-284). Medicinska Naklada Zagreb. <https://doi.org/10.24869/psyd.2018.273>
- Penn, E. y Tracy, D. K. (2012). The drugs don't work? antidepressants and the current and future pharmacological management of depression. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 2(5), 179-188. <https://doi.org/10.1177/2045125312445469>
- Perez-Caballero, L., Torres-Sanchez, S., Romero-López-Alberca, C., González-Saiz, F., Mico, J. A. y Berrocoso, E. (2019). Monoaminergic system and depression. *Cell and Tissue Research*, 377(1), 107-113. <https://doi.org/10.1007/S00441-018-2978-8/FIGURES/1>
- Renner, F., Lobbestael, J., Peeters, F., Arntz, A., Huibers, M., Culverhouse, R. C., Saccone, N. L., Horton, A. C., Ma, Y., Anstey, K. J., Banaschewski, T., Burmeister, M., Cohen-Woods, S., Etain, B., Fisher, H. L., Goldman, N., Guillaume, S., Horwood, J., Juhasz, G., ... Estimates, G. H. (2017). Psychedelic effects of psilocybin correlate with serotonin 2A receptor occupancy and plasma psilocin levels. *Journal of Affective Disorders*, 7(3), 1-12. <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0324-9>
- Rodríguez-Arce, J. M. y Winkelman, M. J. (2021). Psychedelics, Sociality, and Human Evolution. *Frontiers in Psychology*, 12, 4333. <https://doi.org/10.3389/FPSYG.2021.729425/BIBTEX>
- Rosenzweig-Lipson, S., Beyer, C. E., Hughes, Z. A., Khawaja, X., Rajarao, S. J., Malberg, J. E., Rahman, Z., Ring, R. H. y Schechter, L. E. (2007). Differentiating antidepressants of the future: Efficacy and safety. *Pharmacology & Therapeutics*, 113(1), 134-153. <https://doi.org/10.1016/J.PHARMTHERA.2006.07.002>
- 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. y 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>
- Rucker, J. J. H., Iliff, J. y Nutt, D. J. (2018). Psychiatry & the psychedelic drugs. Past, present & future. *Neuropharmacology*, 142, 200-218. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROPHARM.2017.12.040>

- Santos, H. C. y Marques, J. G. (2021). What is the clinical evidence on psilocybin for the treatment of psychiatric disorders? A systematic review. *Porto Biomedical Journal*, 6(1), e128. <https://doi.org/10.1097/J.PBJ.000000000000128>
- Sarparast, A., Thomas, K., Malcolm, B. y Stauffer, C. S. (2022). Drug-drug interactions between psychiatric medications and MDMA or psilocybin: a systematic review. *Psychopharmacology*, 239(6), 1945-1976. <https://doi.org/10.1007/S00213-022-06083-Y>
- Sellers, E. M., Romach, M. K. y Leiderman, D. B. (2018). Studies with psychedelic drugs in human volunteers. *Neuropharmacology*, 142, 116-134. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROPHARM.2017.11.029>
- Stebelska, K. (2013). Fungal hallucinogens psilocin, ibotenic acid, and muscimol: Analytical methods and biologic activities. *Therapeutic Drug Monitoring*, 35(4), 420-442. <https://doi.org/10.1097/FTD.0b013e31828741a5>
- Strauss, D., Ghosh, S., Murray, Z. y Gryzenhout, M. (2022). An Overview on the Taxonomy, Phylogenetics and Ecology of the Psychedelic Genera Psilocybe, Panaeolus, Pluteus and Gymnopilus. *Frontiers in Forests and Global Change*, 0, 79. <https://doi.org/10.3389/FFGC.2022.813998>
- Stroud, J. B., Freeman, T. P., Leech, R., Hindocha, C., Lawn, W., Nutt, D. J., Curran, H. V. y Carhart-Harris, R. L. (2018). Psilocybin with psychological support improves emotional face recognition in treatment-resistant depression. *Psychopharmacology*, 235(2), 459-466. <https://doi.org/10.1007/s00213-017-4754-y>
- Van Court, R. C., Wiseman, M. S., Meyer, K. W., Ballhorn, D. J., Amses, K. R., Slot, J. C., Dentinger, B. T. M., Garibay-Orijel, R. y Uehling, J. K. (2022). Diversity, biology, and history of psilocybin-containing fungi: Suggestions for research and technological development. *Fungal Biology*, 126(4), 308-319. <https://doi.org/10.1016/J.FUNBIO.2022.01.003>
- Vargas, M. V, Meyer, R., Avanes, A. A., Rus, M. y Olson, D. E. (2021). Psychedelics and Other Psychoplastogens for Treating Mental Illness. *Frontiers in Psychiatry*, 12, 727117. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2021.727117>
- Vasco, A., Esperanza, A. y Molano, F. (2021). Diversity of Colombian macrofungi (Ascomycota - Basidiomycota). v1.2. *Universidad de Antioquia. Dataset/ Checklist*. <https://doi.org/10.15472/o8vo29>
- Vollenweider, F. X. y Kometer, M. (2010). The neurobiology of psychedelic drugs: Implications for the treatment of mood disorders. In *Nature Reviews Neuroscience* (Vol. 11, Issue 9, pp. 642-651). <https://doi.org/10.1038/nrn2884>
- Wasson, R. G. (1957). Seeking the Magic Mushroom. *LIFE Magazine*, 109-120.

- Watts, R., Day, C., Krzanowski, J., Nutt, D. y Carhart-Harris, R. (2017). Patients' Accounts of Increased “Connectedness” and “Acceptance” After Psilocybin for Treatment-Resistant Depression. *Journal of Humanistic Psychology*, 57(5), 520-564. <https://doi.org/10.1177/0022167817709585>
- World Health Organization. (2021). *Depression*. Depression. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/depression>
- Yaden, D. B. y Griffiths, R. R. (2021). The Subjective Effects of Psychedelics Are Necessary for Their Enduring Therapeutic Effects. *ACS Pharmacology and Translational Science*, 4(2), 568-572. <https://doi.org/10.1021/acpsptsci.0c00194>
- Yang, T., Nie, Z., Shu, H., Kuang, Y., Chen, X., Cheng, J., Yu, S. y Liu, H. (2020). The Role of BDNF on Neural Plasticity in Depression. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 14. <https://doi.org/10.3389/FNCEL.2020.00082>
- Zeiss, R., Gahr, M., & Graf, H. (2021). Rediscovering Psilocybin as an Antidepressive Treatment Strategy. *Pharmaceuticals*, 14(10). <https://doi.org/10.3390/PH14100985>
- Zhang, G. y Stackman, R. W. (2015). The role of serotonin 5-HT_{2A} receptors in memory and cognition. *Frontiers in Pharmacology*, 6(OCT), 225. <https://doi.org/10.3389/FPHAR.2015.00225/BIBTEX>