

Psilocibina en la depresión: mecanismos neurobiológicos y cambios cognitivos

Ashly Verónica Arias¹ , Mariana Carrillo-Ramírez¹ , Alejandro Hurtado-López¹ ,
Lina V. Becerra-Hernández¹

Resumen

Introducción: la depresión es un trastorno psiquiátrico prevalente que impacta significativamente la calidad de vida de los individuos afectados. A pesar de los avances en los tratamientos farmacológicos, existen limitaciones tanto en su eficacia como en la duración de sus efectos terapéuticos. En este contexto, la psilocibina ha emergido como una herramienta prometedora en intervenciones psicoterapéuticas asistidas, lo que ha impulsado un creciente interés en su estudio dentro de modelos clínicos integrados.

Materiales y métodos: se realizó una revisión de la literatura actual sobre los efectos de la psilocibina en el tratamiento de la depresión. Se incluyeron estudios clínicos y experimentales que documentan los efectos cognitivos y conductuales de la psilocibina en voluntarios sanos y en pacientes con trastorno depresivo mayor, así como los mecanismos moleculares involucrados.

Resultados: los estudios revisados sugieren que la psilocibina modula los receptores de serotonina 5-HT_{2A} y reorganiza las redes cerebrales asociadas con el procesamiento emocional y la autorregulación. Las pruebas neuropsicológicas iniciales indican que la psilocibina facilita la presencia de un sesgo positivo en el procesamiento emocional.

Discusión: los hallazgos indican que la psilocibina no solo presenta efectos antidepresivos, sino que también promueve una mayor adaptación psicológica mediante la modificación de la conectividad cerebral. La combinación de psilocibina con psicoterapia podría potenciar los cambios en la flexibilidad psicológica y en la regulación emocional.

Conclusiones: la psilocibina muestra un potencial terapéutico relevante en el manejo de la depresión; sin embargo, resulta necesario investigar más a fondo sus efectos a largo plazo y su posible integración en tratamientos convencionales.

Palabras clave: psilocibina, depresión, mecanismos, neurobiología, terapéutica, neuroimagen, cognición.

Psilocybin in depression: Neurobiological mechanisms and cognitive changes

Abstract

Introduction: Depression is a prevalent psychiatric disorder that significantly impacts the quality of life of affected individuals. Despite advances in pharmacological treatments, limitations remain regarding their efficacy and the duration of their therapeutic effects. In this context, psilocybin has emerged as a promising tool within assisted psychotherapeutic interventions, prompting growing interest in its investigation within integrated clinical models.

Materials and methods: A review of the current literature on the effects of psilocybin in the treatment of depression was conducted. Clinical and experimental studies documenting the cognitive and behavioral effects of psilocybin in both healthy volunteers and patients with major depressive disorder, as well as the molecular mechanisms involved, were included.

Results: The reviewed studies suggest that psilocybin modulates 5-HT_{2A} serotonin receptors and reorganizes brain networks associated with emotional processing and self-regulation. Initial neuropsychological testing indicates that psilocybin facilitates a positive bias in emotional processing.

Discussion: The findings indicate that psilocybin not only exhibits antidepressant effects but also promotes greater psychological adaptation by modifying brain connectivity. The combination of psilocybin with psychotherapy may enhance changes in psychological flexibility and emotional regulation.

Conclusions: Psilocybin demonstrates therapeutic potential in managing depression, however, further research is necessary to explore its long-term effects and its integration into conventional treatments.

Keywords: Psilocybin, depression, mechanisms, neurobiology, therapeutics, neuroimage, cognition.

¹ Facultad de Ciencias de la Salud, Pontificia Universidad Javeriana, Cali, Colombia

Correspondencia/Correspondence:

Ashly Verónica Arias, calle 18 #118-250, barrio Pance, Cali (Valle del Cauca), Colombia.
Correo-e: ashlyarias@javerianacali.edu.co

Historia del artículo/ Article info

Recibido/Received: 25 de noviembre, 2024

Revisado/Revised: 23 de junio, 2025

Aceptado/Accepted: 09 de diciembre, 2025

Publicado/Published online: 23 de febrero, 2025

Citation/Citación:

Arias AV, Carrillo-Ramírez M, Hurtado-López A, Becerra-Hernández LV. Psilocibina en la depresión: mecanismos neurobiológicos y cambios cognitivos. Acta Neurol Colomb. 2026;42(1):e1926.

<https://doi.org/10.22379/anc.v42i1.1926>



Introducción

La psilocibina, un alcaloide natural perteneciente a la familia de hongos *Psilocybe*, ha sido objeto de interés tanto en contextos rituales como científicos debido a sus efectos psicodélicos, los cuales se manifiestan a través de la interacción con diversos subtipos de receptores de serotonina, siendo el receptor 5-HT_{2A} en el encéfalo el que se relaciona con las acciones alucinógenas (1-2). Estos efectos, que incluyen alteraciones profundas en la percepción, el pensamiento y las emociones, varían significativamente según el individuo y el contexto.

Aunque la psilocibina se ha utilizado durante milenios en ceremonias indígenas de América, su estudio científico sistemático comenzó en la segunda mitad del siglo XX (2-3). Fue en 1958 cuando el químico suizo Albert Hofmann logró aislar y sintetizar este compuesto, dando lugar al inicio de una serie de investigaciones orientadas a explorar sus potenciales aplicaciones terapéuticas y su impacto psicológico. Sin embargo, estas investigaciones sufrieron un estancamiento debido a la criminalización de los psicodélicos en Estados Unidos en 1968 y, posteriormente, en el resto del mundo en 1970 (3). No obstante, en las últimas décadas, ha resurgido un interés renovado por la psilocibina en el campo de la salud mental, con estudios preliminares que indican su potencial como tratamiento para diversos trastornos neuropsiquiátricos, con particular atención a la depresión resistente al tratamiento (4-6).

La depresión es una enfermedad mental de etiología multifactorial, caracterizada por un estado de ánimo persistentemente triste, una pérdida significativa de interés o placer en la mayoría de las actividades, cambios en el apetito, insomnio o hipersomnia, fatiga o pérdida de energía, agitación o enlentecimiento psicomotor, sentimientos de inutilidad o culpa excesiva o inapropiada, dificultad para concentrarse y pensamientos recurrentes de muerte o suicidio. Según el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, quinta edición (DSM-5, según sus siglas en inglés), para establecer el diagnóstico de Trastorno Depresivo Mayor (TDM) se requiere la presencia de al menos cinco de estos síntomas durante un periodo mínimo de dos semanas, representando un cambio respecto al funcionamiento previo del individuo (7). Aproximadamente una de cada 26 personas experimenta depresión en algún momento de su vida (8). Globalmente, se estima que alrededor de 280 millones de personas sufren de depresión (9).

Esta condición provoca un deterioro considerable en el rendimiento social, ocupacional y en otros aspectos vitales. Además, se asocia con comorbilidades como los trastornos de ansiedad, las enfermedades cardiovasculares y la diabetes, lo que incrementa la carga de la enfermedad y complica su manejo clínico (10-12).

Ensayos clínicos recientes han investigado la capacidad terapéutica de la psilocibina para abordar la depresión, mostrando resultados prometedores, incluso en comparación con los antidepresivos convencionales (5,13-15). Estos hallazgos posicionan a la psilocibina como una intervención terapéutica potencialmente innovadora, con un perfil de seguridad que, aunque preliminarmente aceptable, aún requiere validación mediante estudios con seguimiento a largo plazo, en especial en pacientes refractarios a los tratamientos actuales (4-6,13). La depresión resistente al tratamiento se define como un episodio depresivo mayor que no responde de manera adecuada a al menos dos tratamientos antidepresivos administrados en dosis terapéuticas y durante un periodo adecuado de tiempo, con adherencia comprobada (7).

La evidencia creciente sugiere que la psilocibina induce modificaciones significativas en la estructura y función cerebral, particularmente en regiones implicadas en el procesamiento emocional. El presente artículo tiene como objetivo describir los principales mecanismos neurobiológicos subyacentes a la acción de la psilocibina, así como los efectos terapéuticos observados en el tratamiento de la depresión. Para ello, se llevó a cabo una revisión de la literatura publicada en la última década, incluyendo estudios en humanos, disponibles en inglés y español. La búsqueda se realizó en bases de datos como PubMed y Scopus, utilizando términos clave como "psilocibina", "mecanismos", "neurobiología", "depresión" y "terapéutica". Se aplicó un filtro por especie y se descartaron aquellos artículos que no respondían al problema planteado. Cabe señalar que la mayoría de los estudios relacionados de neuroimagen identificados en esta revisión corresponden a ensayos clínicos realizados en pacientes con depresión resistente al tratamiento, mientras que los estudios sobre efectos cognitivos y conductuales se han reportado predominantemente en poblaciones con diagnóstico de trastorno depresivo mayor. Esta distinción es relevante para interpretar adecuadamente la aplicabilidad y los alcances de los hallazgos analizados.

Las rutas moleculares de la psilocibina en el sistema nervioso

La psilocibina, también conocida como 4-phosphoryloxy-*N,N*-dimethyltryptamine (4-PO-DMT) o dimetiltryptamina, se administra normalmente por vía oral y es rápidamente absorbida en el tracto gastrointestinal. Posteriormente, es desfosforilada por la fosfatasa alcalina en el hígado, para formar psilocina, su compuesto activo, la cual cruza fácilmente la barrera hematoencefálica y alcanza altas concentraciones en el encéfalo, aunque también presenta cierto grado de biodisponibilidad en otros órganos (16). La mayor parte de la psilocina se metaboliza en el hígado a través de procesos de glucuronidación; algunos estudios indican que también es metabolizada por monoamino oxidasas, aunque este proceso parece ser menos relevante (17). La psilocina y sus metabolitos se eliminan predominantemente por vía renal. La vida media de la psilocina es relativamente corta, estimándose entre 2 y 4 horas, lo que explica la duración limitada de los efectos psicodélicos, típicamente entre 4 y 6 horas (18). El principal efecto encefálico de la psilocina es su interacción con los receptores 5-HT_{2A} corticales, donde desencadena una cascada de eventos que alteran la actividad neuronal en áreas involucradas en la percepción sensorial, el pensamiento abstracto y la integración emocional (19). Fuera del encéfalo, los receptores de serotonina también están presentes en el tracto gastrointestinal, el sistema cardiovascular y el sistema inmunológico (20).

A nivel molecular, la unión de la psilocina al receptor 5-HT_{2A} induce una modificación conformacional en el receptor, lo que activa la proteína Gq/11 asociada y provoca la disociación de sus subunidades α y $\beta\gamma$, que luego inician una serie de eventos de señalización intracelular. Uno de los principales eventos posteriores es la activación de la fosfolipasa C- β (PLC- β), que convierte el fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato (PIP₂) en dos segundos mensajeros clave: inositol trifosfato (IP₃) y diacilglicerol (DAG). El IP₃ liberado se une a los receptores localizados en el retículo endoplásmico, provocando la liberación de calcio (Ca²⁺) hacia el citoplasma, un proceso esencial para la activación de varias proteínas, como la proteína quinasa dependiente de calcio/calmodulina (CaMK) (21). El calcio desempeña un papel clave en la regulación de la liberación de neurotransmisores y en la plasticidad sináptica, ambos procesos fundamentales para la reorganización de las redes neuronales. El DAG, por su parte, activa la proteína quinasa C (PKC, según

sus siglas en inglés), una serina/treonina quinasa que tiene un rol clave en la modulación de la excitabilidad neuronal y en la transducción de señales a largo plazo (22) (figura 1).

La estimulación del receptor 5-HT_{2A} también desencadena la cascada de las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK, según sus siglas en inglés), en particular de las quinasas ERK1/2, las cuales se translocan al núcleo, donde estas quinasas fosforilan factores de transcripción como CREB (proteína de unión al elemento de respuesta al AMP cíclico). La activación de CREB es crítica para la regulación de la expresión génica relacionada con la plasticidad sináptica, el crecimiento celular y la neuroprotección (23). Paralelamente, la cascada de señalización PI3K/AKT se induce tras la activación del receptor 5-HT_{2A}, siendo crucial para promover el crecimiento celular y evitar la apoptosis, contribuyendo al mantenimiento de la estructura sináptica y

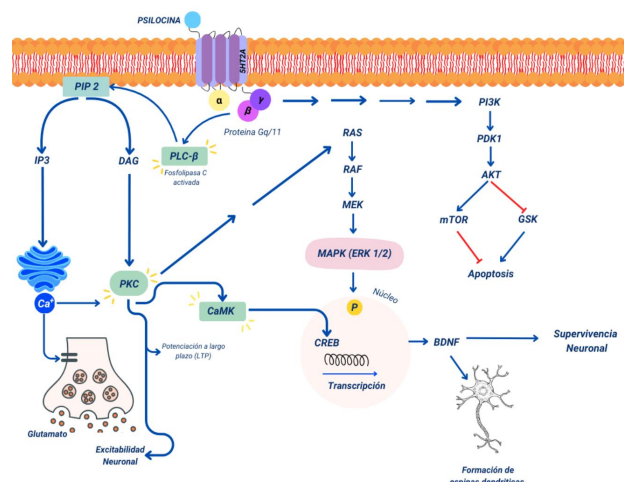


Figura 1. Cascadas de señalización molecular documentadas tras la activación del receptor 5-HT_{2A} por la psilocibina

Nota. La psilocina se une al receptor 5-HT_{2A} y activa vías de señalización intracelular dependientes de Gq/11, como las cascadas PLC, PKC, ERK y PI3K/AKT. Esto eleva el calcio citoplasmático, activa el factor de transcripción CREB y promueve la expresión del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF, según sus siglas en inglés), favoreciendo la plasticidad sináptica y la formación de nuevas espinas dendríticas. En conjunto, estos cambios incrementan la conectividad funcional y estructural del cerebro, facilitando la reorganización de las redes neuronales asociadas con los efectos terapéuticos de la psilocina.

Fuente: elaboración propia.

al crecimiento de nuevas conexiones sinápticas. La activación de AKT también favorece el metabolismo anabólico, promoviendo la síntesis de proteínas y lípidos esenciales para la remodelación sináptica (24). Los cambios en la actividad de CREB inducen la transcripción de genes relacionados con la plasticidad neuronal, como el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), esencial en la supervivencia neuronal y la sinaptogénesis (25).

La plasticidad sináptica inducida por la psilocina se manifiesta tanto a nivel funcional como estructural. A nivel funcional, la mayor excitabilidad neuronal, mediada por el incremento de calcio intracelular y la estimulación de la PKC, facilita la potenciación a largo plazo (LTP), principal mecanismo por el cual se fortalecen las sinapsis. La estimulación de los receptores 5-HT_{2A} por psilocina conduce a un incremento en la excitabilidad cortical, particularmente en las neuronas piramidales, lo que se refleja en un incremento de la tasa de disparo de potenciales de acción y en una mayor sincronización entre regiones cerebrales que normalmente no se encuentran fuertemente conectadas (26). A nivel estructural, el aumento de BDNF y la activación de quinasas como ERK promueven la formación de nuevas espinas dendríticas, lo que refuerza la conectividad sináptica (20,27).

Estos cambios microestructurales son clave para los procesos de aprendizaje y memoria, y parecen subyacer a la reorganización de redes neuronales observada durante los estados inducidos por la psilocina (figura 1).

No obstante, es importante señalar que la mayoría de los estudios que sustentan estos hallazgos han sido realizados en modelos animales, por lo que su extrapolación directa al cerebro humano debe interpretarse cuidadosamente. Solo uno de los estudios mencionados, de Schmidt *et al.*, ha reportado resultados preliminares en tejido humano; sin embargo, dicho trabajo corresponde a una preimpresión y aún no ha sido sometido a revisión por pares (27). En este sentido, las rutas moleculares descritas representan hipótesis en evolución dentro de un campo en rápida expansión, cuyas implicaciones clínicas y neurobiológicas requieren validación empírica adicional en estudios en humanos.

Así mismo, aunque los mecanismos moleculares mediados por la activación del receptor 5-HT_{2A} constituyen actualmente el modelo más ampliamente aceptado para explicar los efectos terapéuticos de

la psilocibina, investigaciones recientes han demostrado que los receptores 5-HT_{2A} no se restringen a la membrana celular, sino que también se localizan en compartimentos intracelulares, particularmente en neuronas corticales. La activación de estos reservorios intracelulares por compuestos psicodélicos que atraviesan fácilmente la membrana celular se ha asociado con un incremento en la neuroplasticidad y podría estar implicada en los efectos antidepresivos rápidos, lo que sugiere funciones específicas de estos receptores más allá de la señalización tradicional en superficie (28–29). Además, se ha propuesto un mecanismo alternativo e independiente del receptor 5-HT_{2A}, basado en la capacidad de la psilocina para unirse directamente al receptor TrkB con alta afinidad, promoviendo la señalización del BDNF y la plasticidad sináptica (30). Esta vía, que no requiere la activación del receptor serotoninérgico, podría explicar los efectos neurotróficos y antidepresivos de la psilocibina sin inducir necesariamente sus propiedades alucinógenas.

Psilocibina en la depresión y neuroimagen: estudios en humanos

La reorganización de redes neuronales inducida por la psilocibina se refleja en cambios funcionales captados por técnicas de neuroimagen, comenzando en el año 2015, con el estudio de Kraehenmann *et al.*, llevado a cabo en voluntarios sanos y considerado el principal antecedente a los estudios en depresión (31). Este trabajo examinó cómo la psilocibina afectó la reactividad de la amígdala en 25 voluntarios mediante resonancia magnética funcional (RMf). Los participantes recibieron una sola dosis de psilocibina o placebo, en un diseño cruzado y doble ciego. Los resultados mostraron que la psilocibina redujo significativamente la respuesta de la amígdala frente a estímulos emocionales negativos y neutros, asociándose con un aumento del estado emocional positivo. Esto sugirió que la psilocibina podría modular los circuitos emocionales al atenuar la respuesta amigdalina a estímulos negativos, mejorando el estado anímico, como se había propuesto para los antidepresivos clásicos (32).

Este hallazgo abrió un campo de investigación, con ensayos posteriores en poblaciones con diagnóstico de depresión que incrementaron la evidencia acumulada. Carhart-Harris *et al.* (33) administraron psilocibina a pacientes con depresión resistente al tratamiento, mostrando una reducción del flujo sanguíneo

cerebral en áreas clave como la corteza temporal y la amígdala, asociada con una disminución de síntomas depresivos. En este estudio se observó un aumento de la conectividad funcional en la red neuronal por defecto (RND), especialmente entre la corteza prefrontal ventromedial (CPVM) y la corteza parietal inferior lateral (CPIL), sugiriendo una restauración de circuitos que facilitan la regulación emocional y el análisis de la información vinculada con el yo (34). En el mismo sentido, otro estudio (35) mostró que una disminución en la conectividad funcional entre la CPVM y la amígdala se correlaciona con la reducción de la rumiación. En este caso también se observó una disminución significativa de la conectividad en la amígdala durante el procesamiento emocional, especialmente ante rostros temerosos y neutros. Además, la psilocibina facilitó una reorganización en otras redes neuronales que se asociaron con mejor regulación emocional, especialmente en regiones occipitoparietales involucradas en la integración sensorial y el procesamiento visoespacial, las cuales desempeñan un papel crucial en la coordinación de la atención y la conciencia perceptual.

Así mismo, Daws *et al.* (36) indicaron que la psilocibina induce un aumento sostenido en la integración global de redes cerebrales, sugiriendo un mecanismo antidepressivo basado en la reorganización funcional de redes importantes como la RND, la red ejecutiva (RE) y la red de saliencia (RS), todas con alta densidad de receptores 5-HT_{2A}. Este incremento en la conectividad funcional mejora la capacidad cerebral para integrar información y reduce la modularidad de las redes, asociándose con mejoras clínicas en pacientes con diagnóstico de depresión resistente al tratamiento. Por su parte, Copa *et al.* (37) evaluaron predictores de respuesta al tratamiento con psilocibina utilizando RMf y técnicas de aprendizaje automático, encontrando que la conectividad en redes visuales y frontoparietales predecía una mejoría temprana en los síntomas depresivos, mientras que la conectividad en la RS se asoció con respuestas sostenidas hasta 24 semanas posteriores al tratamiento. Un estudio posterior (38) documentó, a través de RMf, una disminución de la conectividad desde la RND y la RS hacia la amígdala, mientras que la conectividad dentro de la RE central aumentó. Estos cambios se correlacionaron con alteraciones en la cognición y emociones, sugiriendo que la psilocibina atenúa las señales de la amígdala y reorganiza la RND, incrementando la actividad de estructuras que facilitan la saliencia y, por ende, la transición a

estados de tareas visuales, somatosensoriales o ejecutivas.

Un estudio adicional (39) investigó el efecto de la psilocibina en la dinámica cerebral en pacientes con diagnóstico de depresión resistente al tratamiento, clasificando a los participantes como "respondedores" y "no respondedores" según la reducción de síntomas. Se identificaron regiones cerebrales clave relacionadas con la transición a un estado saludable, correlacionadas con la densidad de receptores 5-HT_{2A} y 5-HT_{1A}. Los "respondedores" mostraron mayor flexibilidad cerebral, especialmente en un subestado metastable que se asoció con la mejora de síntomas depresivos, reflejando una mayor capacidad cerebral para adaptarse y facilitar la ruptura de patrones rígidos de pensamiento. A pesar de la consistencia observada en los estudios sobre cambios en la conectividad cerebral, un estudio de 2018 (40), que examinó los efectos de la psilocibina en la actividad de la amígdala en veinte pacientes con depresión resistente al tratamiento, reportó resultados divergentes. Se registró un incremento significativo en la reactividad de la amígdala frente a rostros felices y temerosos tras la administración de psilocibina, correlacionándose con mejoras clínicas. Esto sugiere que la psilocibina podría facilitar la reconexión y el procesamiento emocional, abriendo discusiones sobre su acción en la función de la amígdala y la influencia de variables como los tipos de estímulos utilizados.

Es importante aclarar que gran parte de la evidencia sobre reorganización de redes cerebrales proviene de un número limitado de ensayos clínicos liderados por un mismo grupo de investigación, con tamaños muestrales pequeños y protocolos similares que combinan psilocibina con psicoterapia asistida (33,35,37,39-40). Este hecho cuestiona la validez externa de los hallazgos y plantea la necesidad de interpretarlos con cuidado. La replicabilidad en estudios multicéntricos, con muestras más amplias y diversidad poblacional, es fundamental para confirmar la generalizabilidad de estos efectos. Conviene también considerar las limitaciones inherentes a las técnicas de neuroimagen utilizadas en esta área, pues factores como la resolución temporal de las técnicas, la variabilidad interindividual y los sesgos de interpretación pueden influir en la consistencia y fiabilidad de los resultados reportados (41). En este sentido, una integración crítica de estos aspectos es esencial para una evaluación equilibrada del potencial terapéutico de la psilocibina.

Efectos cognitivos y conductuales de la psilocibina y su relación con la depresión

Los estudios sobre la psilocibina en voluntarios sanos han revelado alteraciones significativas en diversas funciones mentales, documentando efectos agudos en la atención y la percepción temporal postconsumo a través de rigurosos diseños experimentales. En el trabajo pionero de Hasler *et al.* (42), se administraron dosis variables de psilocibina en un estudio doble ciego controlado por placebo, utilizando escalas como la *5-Dimensional Altered States of Consciousness* (5D-ASC) para evaluar estados de conciencia, el *Frankfurt Attention Inventory* (FAIR) para medir la atención sostenida y la *Adjective Mood Rating Scale* (AMRS) para registrar el estado de ánimo. Los hallazgos mostraron que las dosis elevadas inducían disolución del ego, alucinaciones y disminución en la atención. Posteriormente, Wittmann *et al.* (43) observaron que la psilocibina provocaba subestimación de intervalos de 4 a 5 segundos y un deterioro en la sincronización motora, indicando un posible impacto sobre el control temporal y la coordinación.

Por su parte, Vollenweider *et al.* (44) hallaron que la psilocibina reducía la inhibición del sobresalto pre-pulso (PPI) en intervalos cortos, sugiriendo modificaciones en la percepción sensorial y las respuestas atencionales. Este hallazgo fue corroborado por estudios posteriores (45), que incluyeron el *Trial-by-Trial Color Word Stroop Test* para evaluar la inhibición controlada, evidenciando posibles déficits en la ejecución relacionados con la atención. En esta misma línea, el estudio de Kometer *et al.* (46) empleó adaptaciones del *Reading the Mind in the Eyes Test* para el reconocimiento emocional, junto con una tarea emocional go/no-go para evaluar respuestas a palabras con distintas valencias emocionales en 17 voluntarios sanos bajo dosis de psilocibina. El estado de ánimo se midió a través del 5D-ASC, revelando que la psilocibina sesgaba el procesamiento emocional hacia emociones positivas y reducía la precisión en la identificación de emociones negativas. El uso de ketanserina bloqueó los efectos positivos, lo que sugiere un papel central de los receptores 5-HT_{2A}. Estos hallazgos en población sana sirvieron de base para ensayos clínicos controlados en pacientes con trastornos del estado de ánimo, explorando efectos subagudos y crónicos posteriores al consumo.

En ese contexto, Davis *et al.* (47) evaluaron a 27 adultos con trastorno depresivo mayor (TDM) moderado a grave, a quienes se les administraron dos

dosis de psilocibina combinadas con psicoterapia. Los resultados mostraron una disminución significativa en la gravedad de los síntomas, con una reducción de la puntuación media en la *GRID-Hamilton Depression Rating Scale* (GRID-HAMD) de 22,8 a 8,0 en la semana 5, con un tamaño del efecto elevado (Cohen $d=2,5$). Este estudio se complementa con los hallazgos de Carhart-Harris *et al.* (1) y Zeifman *et al.* (48), quienes publicaron análisis derivados del mismo ensayo clínico que comparó psilocibina con escitalopram. En este estudio, se reportó que la psilocibina redujo la evitación experiencial, mejoró el bienestar general y disminuyó la ideación suicida. Sin embargo, es importante aclarar que el análisis primario no mostró diferencias estadísticamente significativas en eficacia entre psilocibina y escitalopram, y que los beneficios reportados provienen de análisis secundarios post hoc, los cuales deben interpretarse cuidadosamente debido a su posible sesgo.

Las mediciones empleadas, como el *Brief Experiential Avoidance Questionnaire* (BEAQ) y el *Quick Inventory of Depressive Symptomatology-Self Report* (QIDS-SR), respaldan estas observaciones. Algunos estudios han sugerido que los efectos antidepresivos de la psilocibina podrían perdurar entre 6 y 8 meses (46-48), sin embargo, esta duración aún requiere confirmación en estudios con seguimiento prolongado. En cuanto a seguridad, tanto la psilocibina como el escitalopram mostraron incidencias similares de eventos adversos, sugiriendo perfiles comparables en los contextos clínicos estudiados (1). En la misma línea, el estudio de Slosower *et al.* (49) exploró la flexibilidad psicológica como posible mecanismo de cambio en pacientes con TDM, integrando psilocibina con *Acceptance and Commitment Therapy* (ACT). En un diseño controlado, los participantes mostraron mejoras sostenidas hasta la semana 16 en flexibilidad psicológica, medidas con el *Acceptance and Action Questionnaire-II* (AAQ-II), así como una mayor congruencia de vida con los valores personales, evaluada mediante el *Valued Living Questionnaire* (VLQ).

Respecto a la relación entre dosis y efectos terapéuticos, en depresión resistente, los ensayos de fase 2 demostraron que una dosis única de 25 mg de psilocibina produjo una reducción significativamente mayor en síntomas depresivos, ansiedad y deterioro funcional, en comparación con dosis de 10 mg y 1 mg, esta última utilizada como control activo (5). De manera complementaria, en la misma población, la administración secuencial de 10 mg y 25 mg en

sesiones separadas por una semana generó descensos rápidos y sostenidos de la sintomatología, con persistencia del efecto hasta seis meses (4). En depresión bipolar tipo II, una única sesión con 25 mg se asoció con una disminución marcada y mantenida de la severidad depresiva durante al menos doce semanas, sin evidencia de viraje afectivo (6). Finalmente, en depresión mayor, dos sesiones ajustadas al peso (20 mg/70 kg y 30 mg/70 kg) se vincularon con tasas elevadas de respuesta y remisión a corto plazo (15).

En conjunto, estos ensayos clínicos sugieren que la psilocibina podría inducir cambios cognitivos y conductuales en pacientes con TDM, particularmente en áreas como la regulación emocional, la flexibilidad psicológica y la evitación experiencial, los cuales se han correlacionado con la reducción de síntomas depresivos (47–49). Es importante señalar que la mayoría de los estudios clínicos revisados incluyen apoyo psicológico estructurado, lo que podría potenciar los efectos observados y limita la posibilidad de atribuir los resultados exclusivamente al compuesto farmacológico. Asimismo, la diversidad en los criterios diagnósticos, entre trastorno depresivo mayor y depresión resistente al tratamiento, debe tenerse en cuenta al interpretar y comparar los hallazgos.

Conclusiones

La psilocibina ha demostrado modular la actividad y la conectividad funcional de circuitos corticolímbicos asociados con la regulación emocional, la rumiación y la autopercepción, al tiempo que potencia la flexibilidad cognitiva y reduce patrones de procesamiento rígidos. A nivel molecular, su capacidad para activar vías intracelulares asociadas a los receptores 5-HT_{2A} y TrkB se ha relacionado con la inducción de plasticidad sináptica, la expresión de genes neurotróficos como BDNF y la reorganización de redes neuronales implicadas en el procesamiento afectivo. Estos mecanismos, junto con la rapidez de su acción y la posibilidad de efectos terapéuticos sostenidos tras una o pocas administraciones, sugieren a la psilocibina como un candidato prometedor en el tratamiento de trastornos afectivos, especialmente en pacientes refractarios a intervenciones farmacológicas convencionales.

No obstante, es importante considerar que las evidencias actuales provienen principalmente de ensayos con tamaños muestrales reducidos, periodos de observación limitados y criterios de inclusión estrictos.

Además, la mayoría de estos estudios han sido realizados por grupos de investigación específicos, lo que plantea dudas sobre la posibilidad de generalizar los resultados. Asimismo, la coadministración sistemática de psicoterapia en los protocolos clínicos impide aislar con precisión los efectos atribuibles únicamente al compuesto.

Se requiere investigación clínica rigurosa, con diseños aleatorizados, multicéntricos y con mayor representatividad poblacional, que permita establecer con claridad la eficacia, seguridad y durabilidad de los efectos de la psilocibina en distintos subtipos de depresión. La caracterización neurobiológica de los perfiles de respuesta, así como la evaluación de potenciales efectos adversos en el largo plazo, son aspectos clave para sustentar su eventual integración dentro de la farmacoterapia psiquiátrica basada en mecanismos de plasticidad cerebral.

Contribuciones de los autores. Ashly Arias: conceptualización, investigación, metodología, recursos, escritura (borrador original); Mariana Carrillo: conceptualización, investigación, escritura (borrador original); Alejandro Hurtado: conceptualización, investigación, escritura (borrador original); Lina Becerra: conceptualización, análisis formal, investigación, metodología, supervisión, escritura (revisión del borrador y revisión/corrección).

Implicaciones éticas. Los autores no tienen implicaciones éticas por declarar en la preparación, escritura o publicación de la presente revisión.

Financiamiento. Los autores declaran que no obtuvieron financiación para la realización de este artículo.

Conflictos de interés. Los autores declaran que no tienen conflictos de interés relacionados con la publicación de esta revisión.

Uso de inteligencia artificial (IA). Los autores declaran que no usaron inteligencia artificial en la elaboración o escritura de la presente revisión.

Declaración de datos. Los autores declaran que no existen datos disponibles sobre esta revisión, publicados previamente en acceso abierto o en repositorios. Para cualquier consulta o solicitud relacionada con la revisión se debe contactar a la autora de correspondencia.

Referencias

1. Carhart-Harris R, Giribaldi B, Watts R, Baker-Jones M, Murphy-Beiner A, Murphy R, *et al.* Trial of psilocybin versus escitalopram for depression. *N Engl J Med.* 2021;384(15):1402–11. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2032994>
2. Lowe H, Toyang N, Steele B, Valentine H, Grant J, Ali A, *et al.* The therapeutic potential of psilocybin. *Molecules.* 2021;26(10):2948. <https://doi.org/10.3390/molecules26102948>
3. Serrano-Hurtado DS. La psilocibina: Perspectiva histórica y farmacológica e investigaciones actuales autorizadas. *Culturaydroga* [Internet]. 2009;14(16):165–88. <https://revistasojs.ucaldas.edu.co/index.php/culturaydroga/article/view/5437>
4. Carhart-Harris RL, Bolstridge M, Day CMJ, Rucker J, Watts R, Erritzoe DE, *et al.* Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: six-month follow-up. *Psychopharmacology.* 2018;235(2):399–408. <https://doi.org/10.1007/s00213-017-4771-x>
5. Goodwin GM, Aaronson ST, Alvarez O, Arden PC, Baker A, Bennett JC, *et al.* Single-dose psilocybin for a treatment-resistant episode of major depression. *N Engl J Med.* 2022;387(18):1637–48. <https://doi.org/10.1056/NEJMe2210975>
6. Aaronson ST, Van Der Vaart A, Miller T, LaPratt J, Swartz K, Shoultz A, *et al.* Single-dose synthetic psilocybin with psychotherapy for treatment-resistant bipolar type II major depressive episodes: A nonrandomized open-label trial. *JAMA Psychiatry.* 2024;81(6):555. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2023.4685>
7. American Psychiatric Association. Spanish edition of the desk reference to the diagnostic criteria from DSM-5. American Psychiatric Publishing, Inc; 2013.
8. World Health Organization (WHO). Depresión [Internet]. [Citado 2024 ago 26] <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/depression>
9. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). Global burden of disease collaborative network. [Internet]. 2024 [citado 2024 ago 26] <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results>
10. Tiller JWG. Depression and anxiety. *Med J Aust.* 2013;199(S6):S28–31. <https://doi.org/10.5694/mja12.10628>
11. Zhang Y, Chen Y, Ma L. Depression and cardiovascular disease in elderly: Current understanding. *J Clin Neurosci.* 2018;47:1–5. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2017.09.022>
12. Campayo A, Gómez-Biel CH, Lobo A. Diabetes and depression. *Curr Psychiatry Rep.* 2011;13(1):26–30. <https://doi.org/10.1007/s11920-010-0165-z>
13. Gukasyan N, Davis AK, Barrett FS, Cosimano MP, Sepeda ND, Johnson MW, *et al.* Efficacy and safety of psilocybin-assisted treatment for major depressive disorder: Prospective 12-month follow-up. *J Psychopharmacol.* 2022;36(2):151–8. <https://doi.org/10.1177/02698811211073759>
14. Davis AK, Barrett FS, May DG, Cosimano MP, Sepeda ND, Johnson MW, *et al.* Effects of psilocybin-assisted therapy on major depressive disorder: A randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry.* 2021;78(5):481. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.3285>
15. Ross S, Bossis A, Guss J, Agin-Liebes G, Malone T, Cohen B, *et al.* Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with life-threatening cancer: A randomized controlled trial. *J Psychopharmacol.* 2016;30(12):1165–80. <https://doi.org/10.1177/0269881116675512>
16. Thomann J, Kolaczynska KE, Stoeckmann OV, Rudin D, Vizeli P, Hoener MC, *et al.* In vitro and in vivo metabolism of psilocybin's active metabolite psilocin. *Front Pharmacol.* 2024;15:1391689. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1391689>
17. MacCallum CA, Lo LA, Pistawka CA, Deol JK. Therapeutic use of psilocybin: Practical considerations for dosing and administration. *Front Psychiatry.* 2022;13:1040217. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2022.1040217>
18. Dinis-Oliveira RJ. Metabolism of psilocybin and psilocin: Clinical and forensic toxicological relevance. *Drug Metab Rev.* 2017;49(1):84–91. <https://doi.org/10.1080/03602532.2016.1278228>
19. Shah FI, Shehzadi S, Akram F, Haq IU, Javed B, Sabir S, *et al.* Unveiling the psychedelic journey: An appraisal of psilocybin as a profound antidepressant therapy. *Mol Biotechnol.* 2023;67:36–53. <https://doi.org/10.1007/s12033-023-00994-7>
20. Cameron LP, Benetatos J, Lewis V, Bonniwell EM, Jaster AM, Moliner R, *et al.* Beyond the 5-HT_{2A} receptor: Classic and nonclassic targets in psychedelic drug action. *J Neurosci.* 2023;43(45):7472–82. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1384-23.2023>
21. Wallach J, Cao AB, Calkins MM, Heim AJ, Lanham JK, Bonniwell EM, *et al.* Identification of 5-HT_{2A} receptor signaling pathways associated with psychedelic potential. *Nat Commun.* 2023;14(1):8221. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-44016-1>

22. Halberstadt AL, Vollenweider FX, Nichols DE. Behavioral neurobiology of psychedelic drugs. Springer Berlin Heidelberg; 2018. <https://doi.org/10.1007/978-3-662-55880-5>
23. Koga Y, Tsurumaki H, Aoki-Saito H, Sato M, Yatomi M, Takehara K, *et al.* Roles of cyclic AMP response element binding activation in the ERK1/2 and P38 MAPK signalling pathway in central nervous system, cardiovascular system, osteoclast differentiation and mucin and cytokine production. *IJMS*. 2019;20(6):1346. <https://doi.org/10.3390/ijms20061346>
24. Song M, Finley SD. ERK and AKT exhibit distinct signaling responses following stimulation by pro-angiogenic factors. *Cell Commun Signal*. 2020;18(1):114. <https://doi.org/10.1186/s12964-020-00595-w>
25. Vargas-Ibarra D, Velez-Vasquez M, Bermudez-Munoz M. Regulation of MAPK ERK1/2 signaling by phosphorylation: implications in physiological and pathological contexts [Internet]. In: Ying S. ed. Post-translational modifications in cellular functions and diseases. IntechOpen; 2021. <http://dx.doi.org/10.5772/intechopen.97061>
26. De Vos CMH, Mason NL, Kuypers KPC. Psychedelics and neuroplasticity: A systematic review unraveling the biological underpinnings of psychedelics. *Front Psychiatry*. 2021;12:724606. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.724606>
27. Schmidt M, Hoffrichter A, Davoudi M, Horschitz S, Lau T, Meinhardt M, *et al.* Psilocin fosters neuroplasticity in iPSC-derived human cortical neurons. *Res Square*. 2024. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-4242829/v1>
28. Xiang D, Wang H, Sun S, Yao L, Li R, Zong X, *et al.* GRP receptor regulates depression behavior via interaction with 5-HT_{2A} receptor. *Front Psychiatry* [Internet]. 2020;10(2019). <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.01020>
29. Vargas MV, Dunlap LE, Dong C, Carter SJ, Tombari RJ, Jami SA, *et al.* Psychedelics promote neuroplasticity through the activation of intracellular 5-HT_{2A} receptors. *Science*. 2023;379(6633):700–6. <https://doi.org/10.1126/science.adf0435>
30. Moliner R, Girysh M, Brunello CA, Kovaleva V, Biojone C, Enkavi G, *et al.* Psychedelics promote plasticity by directly binding to BDNF receptor TrkB. *Nat Neurosci*. 2023;26(6):1032–41. <https://doi.org/10.1038/s41593-023-01316-5>
31. Kraehenmann R, Preller KH, Scheidegger M, Pokorny T, Bosch OG, Seifritz E, *et al.* Psilocybin-induced decrease in amygdala reactivity correlates with enhanced positive mood in healthy volunteers. *Biol Psychiatry*. 2015;78(8):572–81. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.04.010>
32. Murphy SE, Norbury R, O’Sullivan U, Cowen PJ, Harmer CJ. Effect of a single dose of citalopram on amygdala response to emotional faces. *Br J Psychiatry*. 2009;194(6):535–40. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.108.056093>
33. Carhart-Harris RL, Roseman L, Bolstridge M, Demetriou L, Pannekoek JN, Wall MB, *et al.* Psilocybin for treatment-resistant depression: fMRI-measured brain mechanisms. *Sci Rep*. 2017;7(1):13187. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-13282-7>
34. Uddin LQ. Cognitive and behavioural flexibility: Neural mechanisms and clinical considerations. *Nat Rev Neurosci*. 2021;22(3):167–79. <https://doi.org/10.1038/s41583-021-00428-w>
35. Mertens LJ, Wall MB, Roseman L, Demetriou L, Nutt DJ, Carhart-Harris RL. Therapeutic mechanisms of psilocybin: Changes in amygdala and prefrontal functional connectivity during emotional processing after psilocybin for treatment-resistant depression. *J Psychopharmacol*. 2020;34(2):167–80. <https://doi.org/10.1177/0269881119895520>
36. Daws RE, Timmermann C, Giribaldi B, Sexton JD, Wall MB, Erritzoe D, *et al.* Increased global integration in the brain after psilocybin therapy for depression. *Nat Med*. 2022;28(4):844–51. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01744-z>
37. Copa D, Erritzoe D, Giribaldi B, Nutt D, Carhart-Harris R, Tagliazucchi E. Predicting the outcome of psilocybin treatment for depression from baseline fMRI functional connectivity. *J Affect Disord*. 2024;353:60–9. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2024.02.089>
38. Stoliker D, Novelli L, Vollenweider FX, Egan GF, Preller KH, Razi A. Neural mechanisms of resting-state networks and the amygdala underlying the cognitive and emotional effects of psilocybin. *Biolog Psychiatry*. 2024;96(1):57–66. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2024.01.002>
39. Vohryzek J. Brain dynamics predictive of response to psilocybin for treatment-resistant depression. *Brain Commun*. 2024;6(2):fcae049. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcae049>
40. Roseman L, Demetriou L, Wall MB, Nutt DJ, Carhart-Harris RL. Increased amygdala responses to emotional faces after psilocybin for treatment-resistant depression. *Neuropharmacology*. 2018;142:263–9. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.12.041>
41. Wall MB, Harding R, Zafar R, Rabiner EA, Nutt DJ, Erritzoe D. Neuroimaging in psychedelic drug development: Past, present, and future. *Mol Psychiatry*. 2023;28(9):3573–80. <https://doi.org/10.1038/s41380-023-02271-0>
42. Hasler F, Grimberg U, Benz MA, Huber T, Vollenweider FX. Acute psychological and physiological effects of psilocybin in healthy humans: A double-blind, placebo-controlled dose? effect study. *Psychopharmacology*. 2004;172(2):145–56. <https://doi.org/10.1007/s00213-003-1640-6>
43. Wittmann M, Carter O, Hasler F, Cahn BR, Grimberg U, Spring P, *et al.* Effects of psilocybin on time perception and temporal control of behaviour in humans. *J Psychopharmacol*. 2007;21(1):50–64. <https://doi.org/10.1177/0269881106065859>

44. Vollenweider FX, Csomor PA, Knappe B, Geyer MA, Quednow BB. The effects of the preferential 5-HT_{2A} agonist psilocybin on prepulse inhibition of startle in healthy human volunteers depend on interstimulus interval. *Neuropsychopharmacol.* 2007;32(9):1876–87. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301324>
45. Quednow BB, Kometer M, Geyer MA, Vollenweider FX. Psilocybin-induced deficits in automatic and controlled inhibition are attenuated by ketanserin in healthy human volunteers. *Neuropsychopharmacol.* 2012;37(3):630–40. <https://doi.org/10.1038/npp.2011.228>
46. Kometer M, Schmidt A, Bachmann R, Studerus E, Seifritz E, Vollenweider FX. Psilocybin biases facial recognition, goal-directed behavior, and mood state toward positive relative to negative emotions through different serotonergic subreceptors. *Biolog Psychiatry.* 2012;72(11):898–906. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.04.005>
47. Davis AK, Barrett FS, May DG, Cosimano MP, Sepeda ND, Johnson MW, *et al.* Effects of psilocybin-assisted therapy on major depressive disorder: A randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry.* 2021;78(5):481. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.3285>
48. Zeifman RJ, Wagner AC, Monson CM, Carhart-Harris RL. How does psilocybin therapy work? An exploration of experiential avoidance as a putative mechanism of change. *J Affect Disord.* 2023;334:100–12. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.04.105>
49. Sloshower J, Zeifman RJ, Guss J, Krause R, Safi-Aghdam H, Pathania S, *et al.* Psychological flexibility as a mechanism of change in psilocybin-assisted therapy for major depression: Results from an exploratory placebo-controlled trial. *Sci Rep.* 2024;14(1):8833. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-58318-x>