

Seguridad y Eficacia de la Psicoterapia Asistida con Psilocibina Una revisión sistemática y meta-análisis



AGENCIA NACIONAL
DE INVESTIGACIÓN
E INNOVACIÓN

Proyecto de Investigación presentado en el Llamado a Aspirantes al
Estudio de Posgrado Académico de Maestría en Ciencias Médicas
Pro.In.Bio | Udelar

Asist. Dr. Frank Lozano Jara ^ϕ
Responsable

Prof. Adj. Ismael Apud PhD ^ϕ
Director Académico Científico

Montevideo
2025

^ϕ Doctor en Medicina. Especialista en Psiquiatría. Asistente de la Unidad Académica de Psiquiatría de la Facultad de Medicina de la Universidad de la República del Uruguay (Udelar)
Correo: psiq.lozano@gmail.com | celular: 096517456

^ϕ Doctor en Antropología y Comunicación. Psicólogo. Profesor Adjunto Facultad de Psicología Udelar. Instituto de Fundamentos y Métodos en Psicología. Coordinador Arché.

Índice

1. Resumen.....	1
1.1. Summary.....	2
2. Introducción.....	3
3. Marco Teórico.....	4
3.1. Trastornos mentales.....	4
3.1. Tratamientos actuales y limitaciones.....	4
3.3. Psicodélicos como alternativa emergente.....	6
3.4. Psilocibina: perfil farmacológico y mecanismos de acción.....	8
3.5. Antecedentes históricos: usos y rituales.....	9
3.6. Traslado a la medicina moderna: psicoterapia asistida.....	10
3.7. Modelos Terapéuticos.....	12
3.8. Evidencia clínica de la PAP.....	13
3.9. Psicodélicos en Uruguay.....	16
2.10. Justificación.....	20
4. Objetivos.....	20
4.1. Objetivo general:.....	20
4.2. Objetivos específicos:.....	20
5. Métodos.....	20
5.1. Diseño del estudio.....	20
5.2. Registro y protocolo (PROSPERO).....	21
5.3. Criterios de elegibilidad.....	21
5.3.1. Criterios de inclusión.....	21
5.3.2. Criterios de exclusión.....	21
5.4. Fuentes de información y estrategia de búsqueda.....	21
5.5. Proceso de selección.....	22
5.6. Extracción de datos y variables recolectadas.....	22
5.7. Evaluación del riesgo de sesgo (RoB 2).....	23
5.8. Evaluación de la calidad de la evidencia (GRADE).....	23
5.9. Medidas de resultado.....	23
5.9.1. Eficacia.....	23
5.9.2. Seguridad.....	24
5.9.3. Datos complementarios.....	24
5.9.4. Manejo de datos faltantes.....	25
5.10. Síntesis de datos y análisis estadístico.....	25
5.10.1. Análisis de variables continuas.....	25
5.11. Análisis de subgrupos.....	26
5.12. Evaluación de sesgo de publicación.....	27
6. Resultados.....	27
6.1. Selección de estudios.....	27
6.1.1. Búsqueda en bases de datos.....	27
6.1.2. Búsqueda manual con redes de citación.....	28
6.1.3. Búsqueda manual en la Revista de Psiquiatría del Uruguay.....	28
6.2. Características de los estudios incluidos.....	29
6.2.1. Descripción de los estudios.....	29
6.2.2. Riesgo de sesgos.....	30

6.3. Resultados de Seguridad.....	31
6.4.1 Sesgo de publicación.....	33
6.4. Resultados de Eficacia.....	41
6.4.1 Sesgo de publicación.....	42
6.4.2. Análisis por subgrupos según trastorno y temporalidad.....	43
6.4.2.1. Cáncer y trastorno ansioso depresivo (Ca+ADx).....	43
6.4.2.2. Trastorno depresivo mayor (MDD) y resistente (TRD).....	45
6.4.2.3. Trastorno por consumo de alcohol (AUD).....	46
6.5. Grado de certeza para recomendaciones clínicas (GRADE).....	48
6.5.1. GRADE para MDD + TRD.....	48
6.5.3. GRADE para Ca+ADx.....	50
6.5.4. GRADE para AUD.....	51
7. Discusión.....	52
8. Conclusiones.....	56
8.2. Recomendaciones clínicas.....	57
8.2. Recomendaciones de investigación.....	57
9. Agradecimientos.....	58
10. Referencias.....	59
11. Anexos.....	66
11.1. Anexo 1. Estrategias de búsqueda adaptadas a cada base de datos.....	66
11.2. Anexo 2. Aplicación individual de la adaptación de la plantilla RoB2 a los ensayos clínicos seleccionados.....	67
▪ Plantilla Rob2 Bogeschutz et. al 2022.....	67
▪ Plantilla Rob2 Raison et. al 2023.....	68
▪ Plantilla Rob2 Goodwin et. al 2022.....	70
▪ Plantilla Rob2 Davis et. al 2020.....	71
▪ Plantilla Rob2 Rosenblat et. al 2024.....	73
▪ Plantilla Rob2 Carhart-Harris et al 2021.....	75
▪ Plantilla Rob2 Rosenblat et. al 2024.....	77
▪ Plantilla Rob2 Slosower et. al 2023.....	78
▪ Plantilla Rob2 Griffiths et. al 2016.....	80
▪ Plantilla Rob2 Grob et. al 2011.....	82
▪ Plantilla Rob2 Ross et. al 2016.....	85
11.3. Anexo 3. Resultados complementarios de eficacia: RR de respuesta y remisión agrupados.....	87
11.4. Anexo 4. GRADE para depresión desagrupada, análisis de los resultados para MDD y TRD.....	89
11.5. Siglas.....	91

1. Resumen

Objetivos

Evaluar la eficacia y seguridad de la psicoterapia asistida con psilocibina (PAP) en comparación con placebo u otros tratamientos en adultos con trastornos mentales.

Métodos

Se realizó una revisión sistemática y meta-análisis registrada en PROSPERO ([CRD42024513339](https://www.crd42024513339)), siguiendo las normas del PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*). Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados con PAP como intervención y placebo o estándar como comparador. Se buscaron estudios en PubMed, Scopus y Cochrane CENTRAL. El riesgo de sesgo se evaluó con RoB 2 y la certeza de la evidencia con GRADE. Los análisis se realizaron en RevMan 5.4.1, aplicando modelos de efectos aleatorios para diferencias de medias estandarizadas (SMD) y razones de riesgo (RR).

Resultados

Se incluyeron 11 ensayos clínicos (N = 719 participantes).

En cuanto a la seguridad, las discontinuaciones fueron significativamente menores en el grupo PAP en comparación con los controles (RR: 0.61; IC 95%: 0.38 a 0.98), con una aceptabilidad alta ($\geq 90\%$ completó la fase aguda). Los efectos adversos fueron principalmente transitorios y de intensidad leve a moderada. La ocurrencia de eventos adversos serios fue marginal (N = 5).

En términos de eficacia, la PAP mostró un efecto grande aunque heterogéneo en la reducción de síntomas en comparación con los controles (SMD = -1.05 ; IC 95%: -1.22 a -0.89 ; $I^2 = 88\%$), así como resultados favorables en remisión (RR: 2.77; IC 95%: 1.99 a 3.87) y respuesta (RR: 2.88; IC 95%: 2.22 a 3.73), aunque con una certeza baja a muy baja. Con los datos disponibles se realizó un análisis por subgrupos diagnósticos y por punto temporal (corto [CP], mediano [MP] y largo plazo [LP]):

- Trastorno ansioso y/o depresivo asociado a cáncer: sin diferencias en discontinuación (RR: 1; IC 95%: 0.36 a 2.83), con una reducción de síntomas moderada (SMD -0.98 ; IC 95%: -1.38 a -0.58 ; $I^2 = 18\%$). Se observaron resultados favorables en remisión (RR: 2.22; IC 95%: 1.04 a 4.73) y respuesta (RR: 3.32; IC 95%: 1.66 a 6.22) a MP, pero no significativos a LP. La certeza de la evidencia varió entre muy baja y moderada.

- Trastorno por consumo de alcohol: sin diferencias en discontinuación (RR: 0.51; IC 95%: 0.21 a 1.27). Se observó una reducción de síntomas grande (SMD -3.66 ; IC 95%: -4.33 a -2.99 ; $I^2 = 18\%$). La remisión (RR: 2.58; IC 95%: 0.88 a 7.54) y la respuesta (RR: 3.00; IC 95%: 1.20 a 7.54) fueron favorables a MP. A LP también se hallaron resultados positivos (RR remisión: 1.96; IC 95%: 1.08 a 2.39; RR respuesta: 1.56; IC 95%: 1.03 a 2.39). La certeza de la evidencia fue muy baja a baja.

- Trastorno depresivo mayor (MDD) y depresión resistente (TRD): no se observaron diferencias en discontinuación (RR para MDD: 0.51; IC 95%: 0.18 a 1.45; RR para TRD: 0.62; IC 95%: 0.20 a 1.87). La reducción de síntomas fue moderada en MDD (SMD -0.69 ; IC 95%: -0.94 a -0.45 ; $I^2 = 73\%$) y grande en TRD (SMD -1.10 ; IC 95%: -1.41 a -0.79 ; $I^2 = 0\%$). Los resultados agrupados mostraron efectos favorables tanto en respuesta como en remisión: a corto plazo para respuesta (RR: 3.19; IC 95%: 2.10 a 4.85) y remisión (RR: 2.69; IC 95%: 1.74 a 4.16), y a mediano plazo para respuesta (RR: 2.69; IC 95%: 1.97 a 3.68) y remisión (RR: 3.16; IC 95%: 2.05 a 4.88). La certeza de la evidencia varió entre muy baja y moderada.

Conclusiones

Cuando se administra en contextos clínicos controlados la PAP se asocia a mejoras significativas en síntomas depresivos, ansiosos y adictivos, con un perfil de seguridad favorable. Sin embargo, la certeza de la evidencia es limitada. Se requieren ensayos multicéntricos, con mayor tamaño muestral y seguimiento prolongado, para establecer recomendaciones clínicas sólidas.

Palabras clave: Psilocibina; Psicoterapia asistida; Revisión sistemática; Meta-análisis; Depresión mayor; Depresión resistente; Trastornos de ansiedad; Cáncer; Trastorno por consumo de alcohol; Seguridad; Eficacia; PRISMA; Ensayos clínicos aleatorizados.

1.1. Summary

Objectives

To evaluate the efficacy and safety of psilocybin-assisted psychotherapy (PAP) compared with placebo or other treatments in adults with mental disorders.

Methods

A systematic review and meta-analysis was conducted and registered in PROSPERO (CRD42024513339), following PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) guidelines. Randomized controlled trials (RCTs) with PAP as the intervention and placebo or standard treatment as comparator were included. Searches were performed in PubMed, Scopus, and Cochrane CENTRAL. Risk of bias was assessed with RoB 2, and certainty of evidence with GRADE. Analyses were conducted in RevMan 5.4.1 using random-effects models for standardized mean differences (SMD) and risk ratios (RR).

Results

Eleven RCTs were included (N = 719 participants).

Regarding safety, discontinuations were significantly lower in the PAP group compared with controls (RR: 0.61; 95% CI: 0.38 to 0.98), with high acceptability ($\geq 90\%$ completed the acute phase). Adverse events were mainly transient and of mild to moderate intensity. The occurrence of serious adverse events was marginal (N = 5).

In terms of efficacy, PAP showed a large but heterogeneous effect on symptom reduction compared with controls (SMD = -1.05 ; 95% CI: -1.22 to -0.89 ; $I^2 = 88\%$), as well as favorable outcomes in remission (RR: 2.77; 95% CI: 1.99 to 3.87) and response (RR: 2.88; 95% CI: 2.22 to 3.73), although with low to very low certainty of evidence. Subgroup analyses were conducted by diagnosis and time point (short-term [ST], medium-term [MT], long-term [LT]):

- Cancer-related anxiety and/or depression: no differences in discontinuation (RR: 1.00; 95% CI: 0.36 to 2.83), moderate symptom reduction (SMD -0.98 ; 95% CI: -1.38 to -0.58 ; $I^2 = 18\%$), and favorable remission (RR: 2.22; 95% CI: 1.04 to 4.73) and response (RR: 3.32; 95% CI: 1.66 to 6.22) at MT, but not significant at LT. Certainty ranged from very low to moderate.

- Alcohol use disorder: no differences in discontinuation (RR: 0.51; 95% CI: 0.21 to 1.27). A very large reduction in symptoms was observed (SMD -3.66 ; 95% CI: -4.33 to -2.99 ; $I^2 = 18\%$). Remission (RR: 2.58; 95% CI: 0.88 to 7.54) and response (RR: 3.00; 95% CI: 1.20 to 7.54) were favorable at MT. Positive results were also found at LT (remission RR: 1.96; 95% CI: 1.08 to 2.39; response RR: 1.56; 95% CI: 1.03 to 2.39). Certainty was very low to low.

- Major depressive disorder (MDD) and treatment-resistant depression (TRD): no differences in discontinuation (RR for MDD: 0.51; 95% CI: 0.18 to 1.45; RR for TRD: 0.62; 95% CI: 0.20 to 1.87). Symptom reduction was moderate in MDD (SMD -0.69 ; 95% CI: -0.94 to -0.45 ; $I^2 = 73\%$) and large in TRD (SMD -1.10 ; 95% CI: -1.41 to -0.79 ; $I^2 = 0\%$). Pooled results showed favorable effects for both response and remission: at ST for response (RR: 3.19; 95% CI: 2.10 to 4.85) and remission (RR: 2.69; 95% CI: 1.74 to 4.16), and at MT for response (RR: 2.69; 95% CI: 1.97 to 3.68) and remission (RR: 3.16; 95% CI: 2.05 to 4.88). Certainty ranged from very low to moderate.

Conclusions

When administered in controlled clinical settings, PAP is associated with significant improvements in depressive, anxious, and addictive symptoms, with a favorable safety profile. However, the certainty of the evidence is limited. Large multicenter trials with longer follow-up are needed to establish solid clinical recommendations.

Keywords: Psilocybin; Assisted psychotherapy; Systematic review; Meta-analysis; Major depressive disorder; Treatment-resistant depression; Anxiety disorders; Cancer; Alcohol use disorder; Safety; Efficacy; PRISMA; Randomized controlled trials.

2. Introducción

Los trastornos mentales constituyen una de las principales cargas de enfermedad de esta época, con altas tasas de discapacidad y mortalidad asociada. Pese a los avances en neurociencias y farmacología, los tratamientos disponibles han mostrado una evolución limitada, particularmente en condiciones graves y persistentes, donde persisten importantes vacíos nosográficos y terapéuticos. Esta situación ha impulsado la búsqueda de estrategias transdiagnósticas que apunten a mecanismos comunes subyacentes a diversas psicopatologías.

Dentro de este contexto, los psicodélicos han resurgido como una alternativa terapéutica emergente. Sustancias como la psilocibina, inicialmente empleadas en prácticas culturales y rituales, han sido revalorizadas a partir de investigaciones clínicas recientes que evidencian su potencial para inducir cambios rápidos, profundos y sostenidos en pacientes con depresión, ansiedad, adicciones y otras condiciones. Particularmente, la psicoterapia asistida con psilocibina (de aquí en más, PAP) ha tomado relevancia como modelo de intervención estructurado, combinando la administración de la sustancia con un acompañamiento específico. Intentando posicionarse como una intervención rápida para distintos trastornos mentales, que con un número limitado de sesiones, logra efectos duraderos.

A nivel cerebral la psilocibina actúa como un agonista serotoninérgico y ha mostrado efectos sobre la conectividad cerebral y la plasticidad neuronal en modelos preclínicos, aunque su traducción en humanos aún requiere mayor consolidación empírica. A su vez, en la práctica clínica las experiencias pueden ser muy diversas dependiendo de su modelos de administración propuestos como: psicolítico, psicodélico y psicoplastógeno. En torno a estos modelos se plantean debates conceptuales sobre el rol de la experiencia subjetiva y los mecanismos terapéuticos implicados.

Por otra parte, la evidencia clínica acumulada hasta la fecha, si bien prometedora, enfrenta desafíos metodológicos relevantes: dificultades de cegamiento, tamaños muestrales pequeños, medidas de respuesta heterogéneas y sesgos de selección. Estas limitaciones resaltan la necesidad de evaluación y síntesis, para una eventual implementación.

En Uruguay, la reemergencia del interés por los psicodélicos ha sido acompañada por el desarrollo de investigaciones interdisciplinarias, como las impulsadas por el grupo Arché, que articulan educación, investigación y extensión en torno al fenómeno psicodélico. Sin embargo, el crecimiento paralelo de usos informales, refuerza la necesidad de establecer marcos regulatorios sólidos y basados en la mejor evidencia.

Con este panorama, surge la necesidad de realizar una revisión sistemática que sintetice el perfil de eficacia y seguridad de la PAP en personas con trastornos mentales, en comparación con placebo u otras intervenciones. La presente revisión sistemática tiene el objetivo general de definir el perfil de eficacia y seguridad de la PAP, mediante una búsqueda sistemática y meta-análisis de la evidencia clínica publicada hasta la fecha. Además de los objetivos mencionados, tenemos otros adicionales, enmarcados en la capacidad divulgativa de este tipo de diseños para: brindar información confiable que contribuya al diseño de futuros ensayos clínicos a nivel regional, formular recomendaciones basadas en la evidencia para la formación de terapeutas, y proporcionar insumos útiles para la elaboración de guías clínicas y estrategias de reducción de riesgos para las personas que opten por estos posibles tratamientos.

3. Marco Teórico

3.1. Trastornos mentales.

La carga global de enfermedad atribuible a los trastornos mentales constituye una de las principales preocupaciones de salud pública del siglo XXI. La Organización Mundial de la Salud estima que más de 970 millones de personas padecen algún trastorno mental o por consumo de sustancias, lo que representa aproximadamente el 12% de la carga mundial de enfermedad medida en años de vida ajustados por discapacidad.¹ Entre ellos, la depresión mayor y los trastornos de ansiedad ocupan posiciones prioritarias por su alta prevalencia, impacto funcional y riesgo de cronicidad. A pesar de los avances en neurociencias y psicofarmacología, los tratamientos convencionales basados principalmente en antidepresivos y psicoterapia muestran una eficacia limitada en un porcentaje relevante de pacientes, especialmente en aquellos con trastorno depresivo resistente (TRD).²

El abordaje diagnóstico en salud mental, fuertemente basado en manuales como el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM, por su siglas en inglés *Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders*), ha sido clave para establecer consensos clínicos, operativizar la investigación y regular el acceso a tratamientos. Sin embargo, múltiples críticas se han dirigido hacia su estructura categorial y descriptiva, aludiendo a su reducida validez en cuanto a mecanismos etiopatogénicos compartidos, su escasa sensibilidad al curso longitudinal de las enfermedades y la falta de integración con hallazgos neurobiológicos.³ Esta tensión se vuelve especialmente evidente en el caso del TRD, una entidad que no forma parte de los sistemas clasificatorios oficiales pero que ha adquirido reconocimiento clínico por su relevancia terapéutica. Su definición operativa, caracterizada por la falla de al menos dos tratamientos antidepresivos de primera línea, implica más bien un criterio pragmático, no nosográfico, que evidencia los límites del modelo actual.

En este contexto se vuelve plausible pensar que la fragmentación diagnóstica podría estar ocultando mecanismos comunes subyacentes, especialmente en trastornos afectivos, de ansiedad o consumo de sustancias, donde existe alta comorbilidad, solapamiento sintomático y una respuesta muchas veces convergente a tratamientos que modifican redes cerebrales específicas. Esta noción ha dado lugar a propuestas transdiagnósticas que buscan identificar dianas terapéuticas comunes a partir de modelos dimensionales o circuitales, como los promovidos por la iniciativa Criterios de Dominio de Investigación (RDoC *Research Domain Criteria*) del Instituto Nacional de Salud Mental de Estados Unidos (NIMH, por su sigla en inglés).⁴

3.1. Tratamientos actuales y limitaciones.

A pesar de los avances conceptuales y tecnológicos en neurociencias y salud mental, los tratamientos disponibles para los trastornos mentales han mostrado una evolución limitada en las últimas décadas. En el caso de los abordajes biológicos, la farmacoterapia no ha experimentado cambios sustanciales desde mediados del siglo XX. La mayoría de los psicofármacos actuales son derivados de compuestos desarrollados entre las décadas de 1950 y 1970, con mejoras en tolerabilidad pero sin una eficacia sustancialmente superior.⁵ Quizás la estabilidad en la oferta terapéutica ha llevado a una sensación de estancamiento en el campo.

Además, existen diagnósticos que carecen de un tratamiento farmacológico estandarizado de primera línea. Tal es el caso de los trastornos por consumo de sustancias, donde las intervenciones aprobadas son escasas y focalizadas en ciertas sustancias específicas (por ejemplo, metadona para opioides o bupropión para nicotina), sin que se disponga de un abordaje farmacológico transversal que haya demostrado efectividad robusta.⁶

En el plano psicoterapéutico, si bien numerosas escuelas han desarrollado modelos clínicos, no todas han generado programas de investigación empírica que permitan evaluar de forma sistemática su eficacia. La terapia cognitivo conductual (TCC) constituye una excepción, con una sólida base empírica en múltiples trastornos.⁷ Sin embargo, esto no implica que sea eficaz para todos los pacientes o contextos clínicos.

A todos estos problemas se suma la dificultad estructural para acceder a tratamientos psicoterapéuticos dentro de los sistemas de salud. En muchos países, la atención psicológica se encuentra subfinanciada, fragmentada o limitada a una cantidad reducida de sesiones, lo que impide sostener procesos adecuados para condiciones crónicas o complejas.⁸ Esta situación favorece la medicalización como respuesta predominante y deja sin tratamiento efectivo a una proporción importante de personas que padecen trastornos mentales.

Uno de los ejemplos más discutidos en la literatura sobre las limitaciones terapéuticas actuales es el del trastorno depresivo mayor (MDD).⁹ Por un lado, se destacan las investigaciones que cuestionan la magnitud del efecto clínico de estos fármacos en comparación con el placebo, argumentando que en la mayoría de los casos el beneficio es clínicamente insignificante.¹⁰ Por otro lado, estudios como el de Cipriani et al., mediante un meta-análisis en red, concluyen que los antidepresivos son más eficaces que el placebo y que existen diferencias relevantes entre ellos en cuanto a eficacia y tolerabilidad.¹¹ Este contraste entre enfoques muestra la persistencia de incertidumbre respecto a la relación beneficio-riesgo de los tratamientos actuales para la depresión, debido a una incertidumbre que atraviesa varios niveles de análisis.⁹

El llamado trastorno depresivo resistente (TRD, *treatment-resistant depression*) no constituye una categoría diagnóstica formal, sino una construcción clínica utilizada para describir casos de trastorno o episodio depresivo, según los criterios del DSM, que no responden adecuadamente a tratamientos estándar. Esta definición no se establece al inicio del cuadro, sino retrospectivamente, a partir de la falta de respuesta terapéutica. Sin embargo, no existe un consenso internacional sobre qué constituye una respuesta adecuada ni cuántas fallas son necesarias para clasificar un caso como resistente, lo cual introduce una importante variabilidad en su delimitación. Sin embargo se estima que entre un 20% y un 60% de los pacientes con trastorno depresivo mayor desarrollan formas resistentes, dependiendo de la definición utilizada y las características de la población estudiada. Este rango amplio refleja la heterogeneidad del concepto, pero también su prevalencia, que agrupa condiciones clínicas diversas comunes a la práctica: desde factores psicosociales y enfermedades médicas concomitantes hasta comorbilidades como los trastornos de personalidad.¹²

Resulta una limitación que la mayoría de los criterios actuales de TRD excluyan como requisito el fallo en intervenciones psicoterapéuticas, a pesar de que estas son recomendadas como primera línea en muchas guías clínicas. Esta situación restringe el valor pronóstico del diagnóstico, y contribuye a la persistencia de estrategias terapéuticas de baja calidad, muchas veces basadas en pruebas empíricas débiles, combinatorias inespecíficas y uso secuencial de fármacos sin respaldo robusto. Diversos autores han señalado que este abordaje terapéutico se asemeja más al uso compasivo que a una medicina basada en la evidencia estructurada.^{12,13}

En la búsqueda de nuevas estrategias para el TRD, se vislumbra una posibilidad innovadora, la ketamina. Se trata de una sustancia con capacidad dosis dependiente de generar diversos estados alterados de conciencia. Esto hizo que sea clasificada como disociativa, aunque es considerada por algunos autores como un psicodélico atípico, y ha demostrado a dosis subanestésicas tener efectos antidepresivos de acción rápida. Esto motivó el desarrollo y aprobación por la FDA en el 2019 de un análogo estructural llamado esketamina, promovida como una alternativa más segura y sin los efectos de alteración de conciencia típicos de la ketamina.¹³ Sin embargo, con el paso del tiempo, la evidencia ha revelado que la esketamina posee una eficacia inferior en comparación con la ketamina racémica. Este hecho, reportado notoriamente por los clínicos, se avala en una revisión sistemática y meta-análisis reciente, donde se muestra que la ketamina

supera a la esketamina tanto en tasas de respuesta como de remisión clínica en depresión.¹⁴ Adicionalmente, múltiples estudios han investigado el uso de ketamina en combinación con intervenciones psicoterapéuticas conocida como psicoterapia asistida con ketamina (KAP, por sus siglas en inglés, *ketamine assisted psychotherapy*) no solo para TRD, sino también con un enfoque transdiagnóstico en los que existe escasa oferta terapéutica, como los trastornos por consumo de sustancias. Una revisión sistemática reciente demostró que la KAP presenta resultados favorables en estos casos, con efectos prolongados tras la suspensión del fármaco y sin reportes de eventos adversos persistentes. Dentro de la KAP pueden encontrarse enfoques psicoterapéuticos diversos, incluyendo modelos basados en la reducción de resistencias caracterológicas o en la facilitación de experiencias de disolución egoica, lo que sugiere la posibilidad de un uso transdiagnóstico flexible, con intervenciones adaptadas al marco clínico y fenomenológico de cada paciente.¹⁵

Es precisamente en este terreno donde los psicodélicos han irrumpido como una alternativa, no sólo por su eficacia en múltiples diagnósticos sino por el modo en que inducen cambios rápidos, profundos y potencialmente duraderos, lo que sugiere la existencia de una base neurobiológica compartida aún insuficientemente caracterizada.¹⁶

3.3. Psicodélicos como alternativa emergente.

En un contexto de escasas innovaciones terapéuticas y diagnósticos heterogéneos como el trastorno depresivo resistente, los psicodélicos han sido propuestos como una alternativa disruptiva: intervenciones de administración limitada, con efectos terapéuticos sostenidos y potencial transdiagnóstico. Esta promesa de eficacia rápida y duradera en una variedad de condiciones psiquiátricas ha impulsado un renovado interés científico y clínico, aunque todavía persisten incertidumbres sobre los mecanismos implicados, la solidez de la evidencia y su verdadera aplicabilidad.

El término «psicodélico», derivado del griego *psyche* (mente) y *delein* (manifestar o develar), fue acuñado por Humphry Osmond en 1957 para referirse a compuestos capaces de inducir estados no ordinarios de conciencia, algunos de los cuales han mostrado efectos terapéuticos relevantes.¹⁷ Estas sustancias se clasifican según su mecanismo de acción o los rasgos fenomenológicos que inducen ([Tabla 1](#)).¹⁸

Los denominados psicodélicos «clásicos» o «serotoninérgicos» se caracterizan por su afinidad agonista con el receptor 5-HT_{2A}, que activa redes neuronales asociadas a la afectividad, la percepción y la cognición autorreferencial. Se ha postulado que la eficacia de estas sustancias para condiciones tan diversas como la depresión resistente, la ansiedad en personas con enfermedades terminales o los trastornos por consumo de sustancias, podría deberse a su impacto convergente sobre redes cerebrales como la Red Neuronal por Defecto (DMN, *Default Mode Network*), el sistema límbico y los circuitos córtico-estriales. Esta hipótesis sugiere que el núcleo afectivo-existencial compartido por múltiples trastornos podría constituir una diana común para la intervención psicodélica, una idea sugerente pero aún en debate.¹⁹

Dentro de los psicodélicos clásicos encontramos a la psilocibina, una triptamina presente en hongos del género *Psilocybe*, la cual ha concentrado la mayor parte de la evidencia clínica reciente. Se ha investigado en ensayos clínicos para el tratamiento de múltiples condiciones. Estos estudios, muchos de ellos de fase II con diseños controlados, reportan efectos rápidos y sostenidos tras una o pocas sesiones de administración, acompañadas de psicoterapia en un contexto estructurado que enfatiza el papel del *set* (disposición del sujeto) y el *setting* (entorno físico, social y cultural).²⁰

Tabla 1. Clasificación de los psicodélicos potencialmente terapéuticos*(Lozano et al. 2023).¹⁸*

Categoría	Nombre común	Fuente principal
Clásicos*		
· Feniletilaminas	Mescalina	<i>Lophophora williamsii</i> (cactus peyote) <i>Echinopsis spp.</i> (cactus San Pedro)
· Triptaminas	5-MeO-DMT	<i>Bufo alvarius</i> (sapo)
	DMT	<i>Psychotria viridis</i> (planta)
	Psilocibina	<i>Psilocybe spp.</i> (hongos)
· Ergolíneas	LSD	<i>Claviceps purpurea</i> (ergot) +
Atípicos**		
· Empatogénos	MDMA (éxtasis)	Síntesis química
· Oneirogénicos	Ayahuasca	<i>Psychotria viridis</i> + <i>banisteriopsis caapi</i> (bebida)
	Ibogaina	<i>Tabernanthe iboga</i> (raíz)
· Disociativos	Ketamina	Síntesis química

(*) Clásicos o típicos por su mecanismo común serotoninérgico, subcategorías por estructura química.

(**) Atípicos por sus múltiples mecanismos, subcategorías establecidas por la experiencia subjetiva.

(+). Obtenido mediante semi-síntesis química.

Siglas: 5-MeO-DMT: 5-Metoxi-N,N-dimetiltriptamina; DMT: N,N-Dimetiltriptamina; MDMA: 3,4-metilendioximetanfetamina;

MDMA: 3,4-metilendioximetanfetamina.

Las investigaciones clínicas del llamado renacimiento psicodélico han estado acompañadas por importantes transformaciones regulatorias. En 2018, la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (*Food and Drug Administration*, FDA) otorgó a la psilocibina la designación de “terapia revolucionaria” (*breakthrough therapy*), lo que facilitó su avance hacia ensayos clínicos de fase III. Esta misma categoría fue reconocida posteriormente por la Agencia Europea de Medicamentos (*European Medicines Agency*, EMA). Actualmente se desarrollan estudios avanzados liderados por empresas que no son las consideradas grandes farmacéuticas, como *Usona Institute* (sin fines de lucro) y *COMPASS Pathways*, con vistas a una aprobación formal tanto en Estados Unidos como en Europa.²⁰

La psilocibina no es la única sustancia que participa en esta carrera de reposicionamiento terapéutico. El MDMA, para el tratamiento del PTSD (trastorno de estrés postraumático por sus siglas en inglés *post traumatic stress disorder*), completó dos ensayos fase III y presentó solicitud de aprobación a la FDA en 2023, aunque fue rechazada en 2024. La esketamina fue aprobada en 2019 para el tratamiento del TRD. Otras sustancias que actualmente cuentan con estudios en fase II incluyen LSD (*MindMed*), DMT (*Small Pharma*), mescalina (*Journey Colab*), e ibogaina (*Delix Therapeutics*). A su vez, se encuentran en desarrollo más de 50 compuestos psicodélicos de nueva generación en fases I o preclínicas, lo que da cuenta de una expansión sin precedentes en el ámbito farmacéutico del área.²¹

Esta revalorización clínica ocurre luego de un hiato de suspensión de la agenda de estudios médicos sobre psicodélicos, luego de haber sido incluidos en la lista 1 de sustancias controladas. A su vez, es importante destacar que el uso de muchos de estos compuestos tiene una historia cultural que excede el “descubrimiento” de los mismos por la agenda médica moderna. Estos usos no han sido solamente espirituales y/o religiosos, sino también médicos, en tanto circunscriptos a la farmacopeia y medicinas tradicionales de distintas culturas. En el actual renacimiento psicodélico, vemos además no solamente un creciente interés por los potenciales terapéuticos de estas sustancias, sino que, en paralelo, un uso creciente de psicodélicos en contextos no regulados: ceremoniales, recreativos, comerciales.¹⁸ Subrayando

la necesidad de generar evidencia robusta sobre el perfil de eficacia y seguridad de las distintas sustancias psicodélicas, particularmente en poblaciones con una enfermedad mental.

3.4. Psilocibina: perfil farmacológico y mecanismos de acción.

La psilocibina es una triptamina presente en diversas especies del género *Psilocybe*. Actúa como un profármaco: tras su administración oral, se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal y se transforma en psilocina, el metabolito activo responsable de los efectos subjetivos y neurobiológicos observados. Esta conversión se produce mayoritariamente por desfosforilación enzimática antes de alcanzar la circulación sistémica, aunque una parte puede metabolizarse directamente en el intestino o en el hígado a compuestos inactivos como el ácido 4-hidroxiindolacético (4-HIAA)²².

Desde una perspectiva farmacocinética, la psilocina presenta una rápida absorción, alcanzando concentraciones máximas plasmáticas (C_{max}) entre 7,6 y 35,9 ng/mL en un rango de 1 a 3 horas (t_{max} promedio ~2 h), según datos integrados de más de una docena de estudios clínicos controlados. La vida media terminal (t_{1/2}) oscila entre 1,2 y 4,7 horas, dependiendo del tipo de estudio y de la dosis administrada²³. La biodisponibilidad oral absoluta estimada es del 55% en el único estudio comparativo con administración intravenosa, aunque esta cifra se basa en una cohorte pequeña y tecnología analítica limitada. La variabilidad interindividual de estos parámetros es baja en estudios con metodología estandarizada, y no se ha identificado hasta ahora un efecto significativo del sexo, la edad o el índice de masa corporal en la exposición sistémica.²²

La distribución de la psilocina en el organismo es amplia, con un volumen aparente de distribución (V_{z/F}) estimado entre 505 y 1267 litros, lo que indica una alta afinidad por los tejidos, especialmente en el sistema nervioso central. La eliminación se produce principalmente por metabolización hepática a 4-HIAA (vía monoaminoxidasa) y a psilocina conjugada (vía UGT1A9), y sólo entre el 1,5% y 3,4% de la dosis administrada se excreta como psilocina inalterada en orina.²²

Desde el punto de vista farmacodinámico, la psilocina actúa como agonista parcial del receptor serotoninérgico 5-HT_{2A}, y en menor grado de 5-HT_{1A} y 5-HT_{2C}, con efectos sobre la percepción, la emocionalidad y la cognición. Su acción sobre la corteza prefrontal y la DMN ha sido documentada mediante estudios de neuroimagen funcional, donde se observa una desorganización transitoria de la conectividad cerebral. Este fenómeno se ha asociado a una reducción de la rigidez de los patrones mentales autorreferenciales, facilitando la modificación de esquemas de procesamiento habituales.²³

A partir de estos hallazgos, los experimentos con psilocibina han contribuido significativamente al desarrollo de teorías neurocientíficas sobre la conciencia, entre las que se destacan: la teoría del cerebro entrópico (Entropic Brain Theory, EBT), que propone un aumento de la entropía cerebral como condición necesaria para estados mentales expandidos; la hipótesis del desajuste de predicción (Relaxed Beliefs Under Psychedelics, REBUS), que plantea una flexibilización de los modelos internos jerárquicos; la teoría del cerebro crítico (Critical Brain Theory, CBT), centrada en el pasaje a un estado de máxima sensibilidad a estímulos; y la teoría de la desintegración funcional tálamo-cortical, que sugiere que la desincronización temporal de los flujos de información entre el tálamo y la corteza permite la emergencia de experiencias alteradas del yo y de la percepción sensorial.²⁴ Si bien ninguna de estas teorías ha alcanzado consenso empírico definitivo, constituyen marcos explicativos clave para comprender sus mecanismos.

Además del efecto subjetivo agudo, se ha planteado que la psilocibina podría actuar como un psicoplastógeno, es decir, una sustancia capaz de inducir plasticidad en el sistema nervioso. Esta hipótesis se basa en evidencia preclínica: en cultivos de neuronas de rata se ha observado aumento en la complejidad del árbol dendrítico; en roedores se han documentado la promoción de espinogénesis y la expresión de genes asociados a la plasticidad sináptica, como el BDNF (factor neurotrófico derivado del cerebro). No obstante, también se ha comprobado que no promueve neurogénesis en ratas, y los estudios clínicos en humanos presentan resultados contradictorios respecto a los niveles plasmáticos de BDNF tras la

administración de psilocibina. Por tanto, aunque la evidencia preclínica es sugerente en modelos animales de roedores, hasta el momento es preferible no afirmar que sus efectos plásticos se han comprobado en humanos.²⁵

Esta doble vía de acción subjetiva e interoceptiva por un lado, y neuronal y plástica por otro, permite concebir a la psilocibina como una herramienta terapéutica integral, cuyos efectos dependen tanto de la experiencia aguda como de la capacidad del cerebro para reorganizarse después de la intervención. Esta complementariedad entre mecanismo fenoménico y biológico constituye una de las principales hipótesis explicativas de su efecto terapéutico prolongado.²⁶

3.5. Antecedentes históricos: usos y rituales.

El uso de psicodélicos precede con creces a su conceptualización científica moderna y ha estado profundamente arraigado en diversas culturas alrededor del mundo y a lo largo de la historia. Estas sustancias, consideradas sagradas, han sido empleadas en rituales religiosos con el propósito de sanar, comunicarse con lo divino y explorar dimensiones espirituales. Entre estas se encuentran el peyote en Norteamérica, la ayahuasca en la Amazonía y el *soma* (posiblemente contenía *Amanita muscaria*) en la India y el tíbet. Estas prácticas suelen estar integradas en sistemas culturales complejos que incluyen peregrinaciones, rezos, cantos y danzas, reflejando la importancia espiritual y medicinal atribuida. Se organizan en rituales que no buscaban la evasión o el entretenimiento, sino que se orientan hacia procesos de curación, contacto espiritual, resolución de conflictos y regulación colectiva del afecto. El consumo se realiza dentro de estructuras culturales bien definidas que actúan como tecnologías simbólicas de contención y producción de significados.²⁷

Abordando específicamente psilocibina, restos arqueológicos, fuentes etnográficas y testimonios rituales han documentado la utilización de hongos *Psilocybe* hace al menos nueve mil años, particularmente en contextos rituales y religiosos de Mesoamérica, el Amazonas y el norte de África. Su uso ceremonial fue central en múltiples comunidades indígenas mesoamericanas, incluyendo los pueblos mazateco, zapoteco y mixteco. Denominados *teonanácatl* ("carne de los dioses", en náhuatl), fueron integrados en rituales de sanación y adivinación con una lógica estructural distinta a la biomédica, donde el fenómeno visionario no era visto como una alucinación patológica sino como una forma ampliada de conocimiento. Estos saberes resistieron durante siglos a la colonización y a la persecución religiosa, y aún hoy sobreviven en ciertas prácticas sincréticas en México y otras regiones de América Latina.²⁸

La revalorización de estos usos tradicionales en el siglo XX se produjo tras el redescubrimiento occidental del *teonanácatl* por parte de Gordon Wasson, quien en 1955 participó en una ceremonia mazateca guiada por María Sabina, curandera indígena de Oaxaca. Su relato, publicado en la revista *Life*, marcó el inicio de una ola de interés académico, contracultural y espiritual por los hongos *Psilocybe*. A partir de esa experiencia, se lograron aislar los principios activos (psilocibina y psilocina), y Albert Hofmann los sintetizó por primera vez en 1958, lo que dio lugar al desarrollo de preparados farmacéuticos experimentales como Indocybin, que fue comercializado por la farmacéutica Sandoz para la que Hofmann trabajaba.²⁰

Sin embargo, la apropiación de estas prácticas por sectores contraculturales de Europa y Estados Unidos en los años 1960, desligadas de su contexto original, contribuyó a una transformación de su sentido y un uso muchas veces desacoplado de estructuras de contención. Esto, sumado a las grandes tensiones políticas y económicas de la época, llevó a que en la década de 1970 se genere una fuerte reacción prohibicionista que terminó por desplazar tanto las investigaciones clínicas como el respeto por las formas tradicionales de uso. Bajo este paradigma prohibicionista, los pueblos originarios, cuyos saberes fueron fuente primaria del redescubrimiento occidental, fueron en muchos casos invisibilizados o estigmatizados.^{20,28}

En la actualidad, se observa un renovado interés por estos usos culturales, desde una perspectiva más respetuosa e interdisciplinaria. El enfoque antropológico contemporáneo ha permitido reconocer que los efectos de las sustancias psicodélicas no son únicamente farmacológicos, sino que se encuentran mediados

por estructuras de sentido, marcos rituales y sistemas de creencias que modelan profundamente la experiencia. Esta mirada resulta fundamental para comprender la complejidad del fenómeno psicodélico en tanto hecho cultural, y plantea interrogantes éticos sobre su traducción a los contextos terapéuticos biomédicos modernos.²⁹

En esta línea, algunos autores han recuperado el concepto de cura ritual como clave para entender el rol del entorno cultural en la modulación de los efectos de estas sustancias. Desde los inicios de la investigación clínica con psicodélicos en la década de 1950, se gestó un doble movimiento: una farmacología de la conciencia, orientada a explorar los efectos subjetivos y psicodinámicos de estos estados alterados, y una farmacología de la espiritualidad, que reconocía el papel transformador de las experiencias místicas y trascendentales en los procesos terapéuticos. Esta doble vertiente ha influido no solo en las estrategias psicoterapéuticas, sino también en las ideas científicas y compromisos éticos de quienes investigan estos fenómenos. Desde esta perspectiva, el valor terapéutico de los psicodélicos no puede disociarse del marco simbólico que les otorga sentido, como se ha observado tanto en contextos rituales tradicionales como en la reformulación contemporánea de su uso en entornos clínicos y espirituales modernos.^{28,29}

3.6. Traslado a la medicina moderna: psicoterapia asistida.

Estamos asistiendo a un nuevo ciclo de investigaciones científicas y discusiones clínicas en torno al uso de psicodélicos, luego de un largo período quiescente por la política prohibicionista, algunas de las universidades más prestigiosas del mundo han retomado la investigación desde la década del 2000. Esta etapa se caracteriza por un creciente número de ensayos clínicos, desarrollos regulatorios y debates conceptuales sobre cómo integrar estas sustancias a la medicina contemporánea. E inclusive hay autores de referencia que sugieren que el contexto actual podría representar una nueva era para la psiquiatría.³⁰

En este sentido, reconociendo la importancia de la interacción sujeto (*set*) y ambiente (*setting*), la PAP se ha consolidado como el formato predominante de intervención en estudios experimentales con personas que padecen trastornos mentales. Esta modalidad combina la administración de psilocibina sintética (no de hongos *Psilocybe*) en un entorno clínico controlado, sin una teoría específica, pero con un marco que incluye al menos cuatro fases diferenciadas: selección, preparación, sesión e integración. En la primera etapa se evalúa la idoneidad del paciente; en la segunda se establece la alianza terapéutica; en la tercera se administra la sustancia con acompañamiento; y en la cuarta se trabaja sobre el sentido de la experiencia y su integración en la vida del paciente.³¹

Una revisión sistemática reciente analizó la composición y características del componente psicoterapéutico en ensayos clínicos de PAP, destacando una notable heterogeneidad tanto en la formación de los terapeutas como en el contenido de las intervenciones. En los 11 estudios revisados, la mayoría de los acompañantes fueron psicólogos clínicos, psiquiatras y trabajadores sociales, aunque también se identificaron otros perfiles como enfermeros o personas con credenciales en áreas afines. No obstante, casi ningún estudio reportó la inclusión de guías experimentados sin formación académica con trayectoria en contextos rituales o comunitarios, lo que marca un contraste con otras formas de uso psicodélico. En cuanto al contenido de la psicoterapia, se observaron enfoques muy variados, incluyendo intervenciones cognitivo-conductuales, humanistas, existenciales, grupales e integrativas, sin una teoría común que sustente de forma explícita el modelo clínico que guía la PAP en la investigación contemporánea.³²

Aunque este encuadre ha sido la norma en toda la investigación moderna, existen varios debates al respecto, y aún no se ha establecido cuál debería ser el estándar de tratamiento. Ni siquiera se ha definido si el componente psicoterapéutico debe considerarse esencial para los efectos terapéuticos, o si basta con el efecto biológico de la sustancia. Algunos autores, especialmente desde perspectivas regulatorias o vinculadas al proceso de aprobación de psilocibina sintética, han sugerido que el rol del terapeuta podría reducirse a una función de contención para la seguridad, sin intervenir directamente en el proceso de

cambio clínico. Esta postura supone que la psilocibina actuaría como una droga con efectos específicos, medibles independientemente del contexto relacional.³³

Frente a esta visión, se ha señalado que reducir la intervención psicodélica a su componente farmacológico reproduce un dualismo reduccionista entre «droga» y «ambiente» que ha limitado históricamente la comprensión de los procesos terapéuticos en psiquiatría. Sosteniendo que el tratamiento con psicodélicos no puede evaluarse ni implementarse con una lógica puramente biológica, dado que su eficacia depende de la interacción entre sustancia, contexto y relación terapéutica. Incluso en los ensayos clínicos actuales diseñados bajo criterios de control estandarizado, se han implementado manuales terapéuticos específicos, se ha definido el perfil de formación del terapeuta, y se ha promovido procesos activos de elaboración emocional. En ningún estudio clínico se ha administrado psilocibina a personas con trastornos mentales sin algún tipo de acompañamiento.³⁴

Otro tema de debate ha girado en torno a los estados alterados de conciencia que los psicodélicos generan. Por un lado, se argumenta que los efectos terapéuticos de los psicodélicos pueden estar mediados principalmente por su capacidad para promover la neuroplasticidad, independientemente de las experiencias subjetivas. Bajo la denominación de “psicoplastógenos”, y basados en la observación experimental y ensayos con modelos animales, un grupo de investigadores del Instituto de Neurociencia y Departamento de Química de la Universidad de California Davis (UC Davis), plantean que los psicodélicos generan cambios estructurales y funcionales en circuitos neuronales clave. Es esto último lo que explicaría sus beneficios terapéuticos, por lo que no sería necesario alterar la conciencia para obtener una mejora a nivel clínico. Este enfoque sugiere la posibilidad de desarrollar análogos no alucinógenos que mantengan la eficacia terapéutica, facilitando su aplicación clínica sin los desafíos asociados a las experiencias psicodélicas intensas.³⁵

En contraste, desde el Centro de Investigación para la Conciencia de la Universidad Johns Hopkins otros investigadores respondieron que las experiencias subjetivas intensas, especialmente las de tipo místico, son fundamentales para la eficacia terapéutica de los psicodélicos. Según su perspectiva, este estado de conciencia puede catalizar cambios significativos a nivel psicológico, comportamental y de bienestar general, actuando como un componente activo del proceso terapéutico. La evidencia indica que la intensidad de la experiencia subjetiva se correlaciona positivamente con la magnitud y duración de los beneficios terapéuticos observados.³⁶ Estas divergencias aún no están saldadas, y de hecho han escalado hacia la discusión bioética.^{37,38}

Un importante paso en la definición de futuras investigaciones fue el documento HOPE (Hopkins-Oxford Psychedelics Ethics), resultado de un consenso entre especialistas de múltiples disciplinas reunidos en 2023 en la Universidad de Oxford. Este documento reconoce que el campo de los psicodélicos se encuentra en una etapa crítica de expansión clínica, regulatoria y social, pero advierte que muchas cuestiones fundamentales sobre sus efectos y marcos de aplicación siguen siendo inciertas. Entre sus recomendaciones se incluye adoptar un enfoque de precaución ante la medicalización acelerada, ampliar la diversidad de voces involucradas incluyendo comunidades indígenas, pacientes y personas afectadas negativamente, y evitar el llamado “excepcionalismo psicodélico”, es decir, aplicar estándares éticos diferentes por el entusiasmo que generan estas sustancias. El grupo HOPE también remarca la necesidad de considerar las dimensiones espirituales, culturales y políticas del fenómeno psicodélico, proponiendo que el diseño de nuevas terapias contemple no solo los resultados clínicos, sino también sus implicancias sociales más amplias y las condiciones estructurales que modulan su impacto.³⁹

Un debate aún abierto en el campo de la psicoterapia asistida con psicodélicos se centra en la elección del modelo psicoterapéutico más adecuado para acompañar estas experiencias. El mismo grupo de autores del centro de investigación en Johns Hopkins proponen que las terapias contextuales, como la Terapia de Aceptación y Compromiso (ACT, por sus siglas en inglés), podrían ser especialmente pertinentes debido a su enfoque en la flexibilidad psicológica y la aceptación de experiencias internas, aspectos que resuenan con las vivencias inducidas por psicodélicos.⁴⁰ Por otro lado, investigadores de experiencia han desarrollado

modelos transdiagnósticos como EMBARK (acrónimo de Existential-spiritual, Mindfulness, Body-aware, Affective-cognitive, Relational y Keeping momentum), que buscan integrar múltiples dimensiones terapéuticas y ser aplicables a una variedad de sustancias y trastornos, ofreciendo un marco transdiagnóstico.⁴¹

La situación actual es que los ensayos clínicos implementan intervenciones con una importante heterogeneidad; algunas cuentan con respaldo empírico, mientras que otras se basan en tradiciones clínicas no sistematizadas o en aproximaciones aún no validadas. Esta diversidad refleja tanto la novedad del campo como la falta de consensos sobre el encuadre óptimo. La tensión entre enfoques específicos y generalistas continúa vigente, y se señala la necesidad de investigaciones futuras que comparen la eficacia de distintos modelos psicoterapéuticos en contextos asistidos por psicodélicos.⁴²

3.7. Modelos Terapéuticos

El campo contemporáneo de la psicoterapia asistida con psicodélicos se estructura en torno a tres modelos terapéuticos principales, que coexisten tanto en la literatura científica como en las prácticas clínicas emergentes. Estos modelos no son mutuamente excluyentes, sino que conforman un espacio común en el que se articulan distintas racionalidades, técnicas y formas de intervención.²⁹ Estos modelos guardan una relación proporcional a la dosis empleada, lo que nos permite el siguiente intento por ordenarlos.¹⁸

El primero es el modelo psicolítico, desarrollado en Europa en las décadas de 1950 y 1960. Se caracteriza por el uso de dosis bajas o medias de psicodélicos en múltiples sesiones, integradas en una psicoterapia de corte psicodinámico. El objetivo central de este enfoque es facilitar el acceso a contenidos inconscientes y trabajar de forma prolongada sobre los conflictos de la personalidad en un contexto de transferencia moderadamente alterada. A pesar de haber sido utilizado en más de 30 clínicas con resultados prometedores, este modelo no ha sido retomado en el renacimiento psicodélico actual, lo cual ha sido señalado como una omisión significativa. En efecto, diversos autores advierten que su exclusión puede responder más a razones logísticas, económicas o culturales que a una evaluación crítica de su eficacia, y que su carácter intensivo podría ser más adecuado para pacientes complejos o con estructuras de personalidad rígidas, donde el abordaje psicodélico breve puede no ser suficiente.⁴³

El segundo es el modelo psicodélico, predominante en la actual investigación clínica con psilocibina, y que constituye el marco conceptual de la PAP. Este modelo se basa en una o pocas sesiones con dosis altas, que buscan inducir experiencias de reestructuración subjetiva, transformación emocional o apertura espiritual. Aquí, el rol de la experiencia mística o cumbre se considera un factor activo del cambio clínico, y el proceso suele incluir fases estructuradas de preparación, acompañamiento e integración.¹⁸

El tercer modelo es el psicoplastógeno, aún en desarrollo, y parte de la hipótesis de que el principal valor clínico de estas sustancias radica en su capacidad de inducir plasticidad neuronal. Desde esta perspectiva, la eficacia no dependería necesariamente de una experiencia intensa, y se habilitan esquemas más pragmáticos. Este modelo guarda aún mucha incertidumbre porque quienes lo teorizan están basados en estudios preclínicos, y en el desarrollo de nuevas moléculas carentes de los efectos subjetivos de los actuales psicodélicos, más no en una dosis de psilocibina en humanos.⁴⁴ Sin embargo el creciente uso de microdosis en intervenciones repetidas particularmente en poblaciones donde se busca reducir el impacto subjetivo de la experiencia se ampara en estos conceptos y podría considerarse como el uso derivado de este modelo orientado a la plasticidad.^{18,45}

Estos tres modelos están solapados y varían mucho según los usos que se apliquen. Existen prácticas integrativas que combinan elementos de más de uno, por ejemplo: el uso en psicoterapia de microdosis como preparación o mantenimiento, seguido de acompañamiento durante una o varias dosis altas (macrodosis) orientadas a una experiencia psicodélica, y seguimiento posterior para potenciar el trabajo psicológico en sesiones sin la sustancia.

Los modelos clínicos actuales comparten el espacio con otros usos no médicos que operan bajo lógicas distintas, pero en algunos casos también se solapan o cuando menos se retroalimentan. Por un lado, persisten usos tradicionales e indígenas en contextos comunitarios, así como formas religiosas, espirituales y neo-chamánicas que buscan recuperar, adaptar o simular estos marcos en contextos urbanos contemporáneos. Este tipo de prácticas intenta muchas veces replicar marcos simbólicos de contención en entornos alejados de su origen, generando espacios híbridos entre espiritualidad, desarrollo personal y terapia.⁴⁶ Este entrelazamiento de usos y modelos plantea desafíos conceptuales y éticos para la regulación y la práctica clínica.

3.8. Evidencia clínica de la PAP

La investigación clínica sobre la psilocibina se ha ampliado significativamente en los últimos años. En abril de 2025, se registran más de 230 ensayos clínicos en la base de datos ClinicalTrials.gov de la National Library of Medicine (EEUU), orientados a evaluar su uso en múltiples condiciones médicas y psiquiátricas.

Entre los diagnósticos más frecuentes se incluyen el MDD (trastorno depresivo mayor, por sus siglas en inglés major depressive disorder), el TRD (trastorno depresivo resistente, por sus siglas en inglés treatment-resistant depression), los trastornos de ansiedad (generalizada, social, asociada a cáncer), el OCD (trastorno obsesivo compulsivo, por sus siglas en inglés obsessive-compulsive disorder), el PTSD (trastorno de estrés postraumático, por sus siglas en inglés post-traumatic stress disorder), así como los SUDs (trastornos por uso de sustancias, por sus siglas en inglés substance use disorders), incluyendo alcohol, tabaco, cocaína y opioides, y diversas formas de dolor crónico, como la cefalea en racimos o la fibromialgia. También se han iniciado estudios en poblaciones menos exploradas, como pacientes con anorexia nerviosa, enfermedad de Parkinson con síntomas afectivos, depresión posparto y desmoralización en cuidados paliativos.⁴⁷ Sin embargo existen pocos ensayos clínicos publicados; todos aquellos a los que ha sido posible acceder por una búsqueda manual los hemos agrupado en la [figura 1](#).

Los ensayos clínicos de fase II han proporcionado evidencia preliminar prometedora. En pacientes con ansiedad y distrés existencial relacionados con enfermedades terminales, se ha observado una mejora significativa en indicadores como la desmoralización y desesperanza, sostenida incluso a los seis meses post-intervención tras una o dos sesiones de psilocibina.⁴⁸ Asimismo, en pacientes con MDD o TRD, la administración de psilocibina ha mostrado efectos clínicamente relevantes en la reducción de síntomas depresivos, con una rápida instauración del efecto y una duración superior a la esperada para una intervención farmacológica de administración única.⁴⁹ En uno de los estudios más representativos en esta misma población, un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con escitalopram, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la variable principal, pero sí se detectaron ventajas a favor de la psilocibina en variables secundarias y en medidas de calidad de vida.⁵⁰

Estos hallazgos, si bien alentadores, deben interpretarse con cautela debido a una serie de desafíos metodológicos aún no resueltos en el campo. Uno de los principales es el sesgo de selección: los participantes que acceden a estos ensayos suelen tener altas expectativas respecto a los efectos de los psicodélicos, lo que puede influir tanto en la respuesta clínica como en la interpretación subjetiva de los resultados. A esto se suma el problema del cegamiento fallido: en la mayoría de los estudios no existe un placebo activo que pueda imitar adecuadamente los efectos agudos de la psilocibina, lo que hace que los participantes y terapeutas tiendan a identificar el grupo asignado, comprometiendo la validez del diseño doble ciego.^{19,51}

Otro obstáculo importante es el tamaño y diseño de las cohortes, que aún en estudios de fase II suelen ser pequeñas y homogéneas, limitando el poder estadístico y la generalización de los hallazgos. A esto se añade la diversidad de medidas de respuesta utilizadas: algunas investigaciones priorizan la reducción sintomática, mientras que otras exploran cambios en la calidad de vida, el afrontamiento existencial o incluso el crecimiento espiritual, sin que exista aún consenso sobre cuáles son los desenlaces más relevantes o clínicamente significativos.^{18,19,51}

Finalmente, persiste la pregunta sobre la replicabilidad de estos resultados en poblaciones más amplias y diversas. La mayoría de los ensayos se han realizado en contextos occidentales, urbanos y con participantes mayoritariamente blancos, educados y económicamente estables (las llamadas poblaciones WEIRD, por sus siglas en inglés). Esto plantea dudas sobre la aplicabilidad de los resultados en otros contextos culturales, sociales y clínicos, y exige desarrollar estrategias que garanticen mayor representatividad y equidad en futuras investigaciones.¹⁸

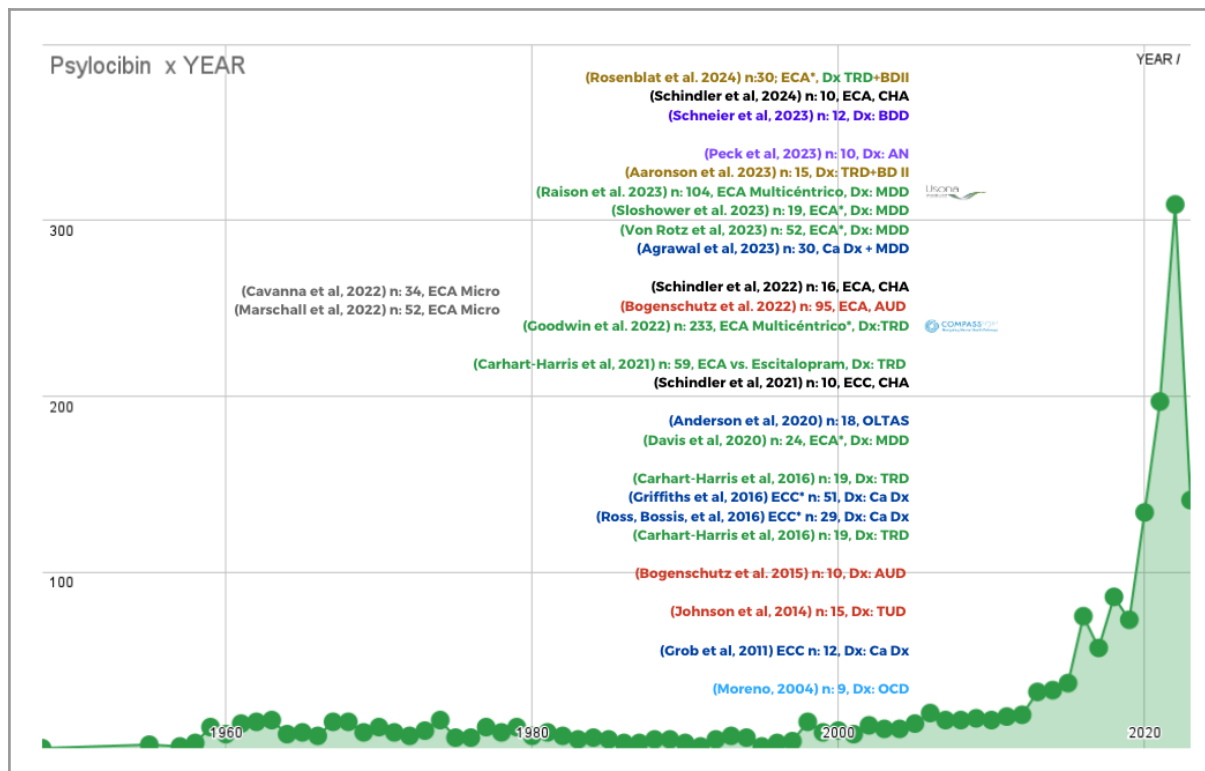


Figura 1. Análisis de ensayos clínicos publicados de psilocibina en humanos en la base de datos SCOPUS hasta junio de 2024.

Los colores representan el diagnóstico: **trastornos depresivo mayor**, **trastorno depresivo bipolar**, **trastornos relacionados con enfermedad terminal**, **trastorno obsesivo compulsivo**, **trastornos por consumo**, **anorexia nerviosa**, **trastorno dismórfico corporal**, **cefalea en racimos**.

Los artículos de microdosis están en una columna distinta ya que fueron realizados en población sana.

Hasta el momento existen dos empresas que han financiado con estudios multicéntricos publicados: Usona Institute, y Compass Pathways.

Siglas: (Dx) trastorno, (OCD) trastorno obsesivo compulsivo, (AUD) trastorno por consumo de alcohol, (TUD) trastorno por consumo de tabaco, (OLTAS) sobrevivientes a SIDA (Ca) cáncer, (MDD) Trastorno depresivo mayor, (TRD) trastorno depresivo resistente, (AN) Anorexia Nerviosa, (CHA) cefalea en racimos, (BDD) trastorno dismórfico corporal, (TRD+BD II) Trastorno bipolar tipo 2 episodio depresivo resistente.

Desde el punto de vista de la seguridad, la psilocibina ha demostrado una tolerabilidad favorable en los contextos clínicos en los que ha sido estudiada. Sus efectos adversos fisiológicos más comunes incluyen náuseas, cefalea, fatiga y elevaciones transitorias de la presión arterial o la frecuencia cardíaca, lo que explica la exclusión sistemática de pacientes con enfermedades cardiovasculares graves o trastornos neurológicos descompensados. Así mismo no ha demostrado potencial teratogénico en modelos animales, pero se excluye de estas investigaciones a mujeres embarazadas.⁵² A nivel crónico, fuera de los diseños experimentales, los datos de los estudios observacionales nos han permitido reconocer que aunque no se asocia con toxicidad orgánica conocida,⁵³ se han descrito casos raros de trastorno perceptivo persistente por alucinógenos (HPPD), caracterizado por distorsiones visuales prolongadas como halos, rastros o imágenes residuales (palinopsia). Este cuadro puede adoptar una forma leve y transitoria (tipo I) o persistente (tipo II), sin que exista un tratamiento específico validado para su manejo.²⁰

En cuanto a los efectos psicológicos, pueden presentarse fenómenos de ansiedad aguda, confusión o ideas paranoides, especialmente durante la fase de ascenso del efecto. En la mayoría de los casos, estas experiencias son transitorias y clínicamente contenibles, aunque en contextos no clínicos o vulnerables se han reportado episodios de alteración grave del pensamiento, con síntomas disociativos o psicóticos, y en

raros casos, conducta suicida.²⁰ Por ejemplo, un estudio retrospectivo sobre usuarios recreativos reportó seis eventos graves (tres episodios psicóticos y tres de conducta suicida) en una muestra de casi 2000 personas.⁵⁴ En contraste, los ensayos clínicos no han evidenciado una frecuencia significativa de estos eventos, lo que sugiere que el acompañamiento profesional puede ser un factor clave de mitigación del riesgo.⁵²

Respecto a su potencial adictivo, la psilocibina presenta características farmacológicas y conductuales que la distinguen de otras sustancias controladas. No genera síndrome de abstinencia, no induce uso compulsivo, y provoca una rápida taquifilaxia, lo que limita su capacidad de reforzamiento. Aunque puede usarse de forma irresponsable o riesgosa, no se considera una sustancia con potencial de dependencia significativo. Por este motivo, diversos autores han propuesto su reclasificación regulatoria como fármaco con valor médico potencial.⁵⁵

En los últimos años, la percepción pública sobre la psilocibina ha experimentado un giro considerable. Si anteriormente predominaba la desconfianza y el estigma, hoy se observa un fenómeno de sobreexpectativa (*hype*) que permea tanto el discurso mediático como algunas publicaciones científicas. Este entusiasmo desmedido puede conducir a una idealización acrítica, a la subestimación de riesgos y a sesgos en la interpretación de resultados.⁵⁶

Paralelamente, se ha documentado un aumento del consumo de psilocibina fuera de contextos clínicos. En Estados Unidos, por ejemplo, el uso de hongos *Psilocybe* se incrementó un 188% en adultos mayores de 30 Años entre 2019 y 2023, durante el mismo período, las exposiciones a psilocibina reportadas a centros de control de intoxicaciones aumentaron un 317% en adolescentes (12 a 17 años).⁵⁷ En 2023, aproximadamente 8 millones de adultos estadounidenses (3.1% de la población) informaron haber consumido psilocibina en el último año, superando el uso de otras sustancias como MDMA y LSD. Este aumento en la demanda también se manifiesta en el interés por acceder a tratamientos psicodélicos, incluso en ausencia de aprobaciones regulatorias definitivas.⁵⁸

En respuesta a esta tendencia, algunos países han comenzado a implementar modelos de regulación médica o despenalización. Australia permite desde 2023 la prescripción médica de psilocibina para tratar TRD; en Estados Unidos, Oregón y Colorado han legalizado su uso terapéutico en entornos controlados, mientras ciudades como Denver y Oakland han despenalizado su posesión. Países Bajos permite su venta legal en forma de trufas, y Portugal ha adoptado un enfoque de despenalización para todos los psicodélicos.⁵⁹

Como consecuencia de esta evolución conceptual y del aumento en la legitimidad científica del campo, algunos organismos internacionales han comenzado a tomar postura. El *Task Force Report de la Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments* (CANMAT), publicado en 2023, considera que la evidencia disponible sobre psicodélicos serotoninérgicos como la psilocibina aún no es suficiente para su uso generalizado en depresión mayor. Sin embargo, respalda su aplicación en programas de acceso especial, bajo condiciones estrictas de seguridad, supervisión médica y acompañamiento terapéutico estructurado. Esta apertura prudente indica que el campo comienza a reconocer tanto el potencial como los riesgos de estas intervenciones, subrayando la necesidad de marcos clínicos sólidos que integren lo farmacológico con lo psicoterapéutico.⁶⁰

Para integrar los diferentes usos, modelos de administración y niveles de evidencia actualmente disponibles sobre la psilocibina, se propone un esquema gráfico que articula tres ejes clave: evidencia clínica, estado de conciencia inducido y dosis administrada por vía oral ([figura 2](#)). A manera de mapa permite visualizar la relación entre enfoques terapéuticos (como la PAP), usos tradicionales y prácticas emergentes (como el modelo psicoplastógeno o la microdosis), así como sus respectivas ubicaciones dentro del continuo y su asociación con diferentes grados de respaldo experimental.

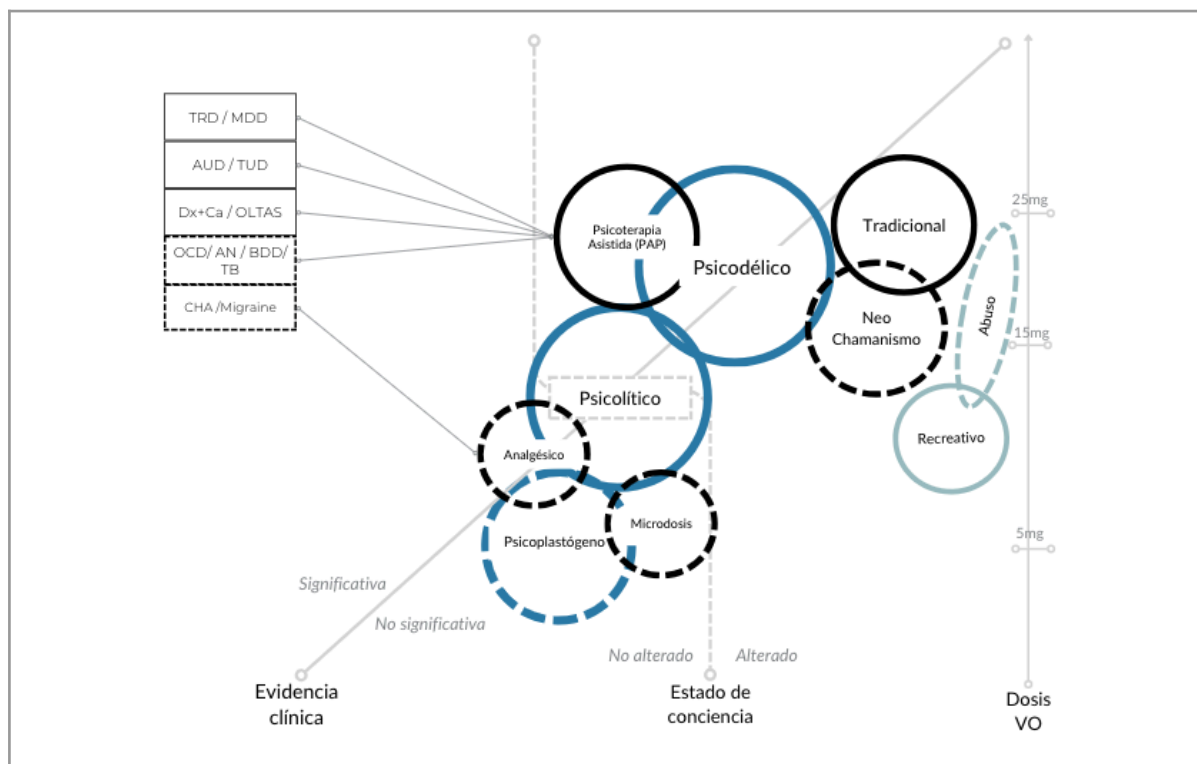


Figura 2. Usos y modelos de administración de psicocibina en función de la dosis. (Lozano et al. 2023)¹⁸

Diagrama de 3 ejes, primero de derecha a izquierda en línea sólida la dosis ascendente de psicocibina oral equivalente a rango bajo, intermedio y alto (5mg podrían corresponder a 0,5g de psicocibina seco a concentración exacta del 1%); segundo eje, línea entrecortada, para definir el estado de conciencia que se busca con la experiencia; tercer eje, evidencia clínica de los estudios experimentales actualmente publicados.

Círculos como categorías, cuyo color representa: en azul, los modelos psicoplastógeno (emergente), psicofítico y psicodélico; en negro, los usos potencialmente terapéuticos; en verde, el uso no terapéutico. La línea entrecortada sirve para plantear una alta incertidumbre respecto al planteo categórico. El solapamiento ilustra la posibilidad de combinaciones entre categorías, por ejemplo: psicocibina en microdosis podría ser usada evitando el estado alterado de conciencia, en un modelo psicoplastógeno de psicoterapia asistida, a pesar de no tener evidencia clínica favorable.

Símbolos: (Dx) trastorno, (OCD) trastorno obsesivo compulsivo, (AUD) trastorno por consumo de alcohol, (TUD) trastorno por consumo de tabaco, (OLTAS) sobrevivientes a SIDA (Ca) cáncer, (MDD) Trastorno depresivo mayor, (TRD) trastorno depresivo resistente, (AN) Anorexia Nerviosa, (CHA) cefalea en racimos, (BDD) trastorno dismórfico corporal, (TRD+BD II) Trastorno bipolar tipo 2 episodio depresivo resistente.

3.9. Psicodélicos en Uruguay

A diferencia de países con tradiciones indígenas activas en el uso de psicodélicos, Uruguay no posee una historia documentada de consumo ritual en contextos autóctonos. Sin embargo, el país cuenta con antecedentes clínicos, científicos y culturales relevantes.⁶¹

Entre las décadas de 1950 y 1970 se realizaron experiencias pioneras de psicoterapia asistida con psicodélicos, particularmente con LSD y psicocibina. Estas investigaciones, influenciadas por el modelo psicofítico europeo y su vínculo con el psicoanálisis, se desarrollaron en entornos hospitalarios y fueron publicadas en la Revista de Psiquiatría del Uruguay.⁶¹ Entre los trabajos más destacados se encuentra la serie de 147 sesiones con LSD desarrolladas en el marco del *rêve éveillé* lisérgico dirigido, una técnica inspirada en Desoille que combinaba el uso del fármaco con imágenes oníricas inducidas y guiadas por el terapeuta. Posteriormente, el mismo equipo publicó un total de 377 sesiones con su adaptación de la técnica a nivel local, a la cual llamaron “psicolisis dirigida”, utilizando LSD y/o psicocibina, esta última en dosis más bajas cuando se buscaban efectos subjetivos de menor intensidad, en pacientes con una amplia gama de diagnósticos, incluyendo neurosis obsesiva, fobias, trastornos de personalidad y cuadros depresivos.⁶² Si bien los enfoques diagnósticos y los objetivos terapéuticos respondían a los estándares de la época, con fuertes limitaciones éticas vistas desde la actualidad, estos antecedentes demuestran que Uruguay participó activamente de la primera ola de investigación clínica psicodélica.

La interrupción de estos trabajos se dio en el contexto del giro prohibicionista global, cuando las principales sustancias psicodélicas en ese momento conocidas como alucinógenos, fueron incorporadas a las listas internacionales de sustancias controladas bajo la clasificación de “alto potencial de abuso y sin valor médico reconocido”.⁶³ Esta medida, adoptada también por Uruguay, supuso no solo la proscripción legal de estas sustancias, sino también la estigmatización de toda línea de investigación asociada a ellas. Durante décadas, el uso clínico de psicodélicos quedó relegado a la clandestinidad.⁶⁴

A pesar de todo esto, desde la década de 1990 se han registrado múltiples formas de incorporación de psicodélicos, inicialmente en usos ritualísticos religioso/espirituales, y más recientemente en contextos terapéuticos informales o semi-regulados.⁶⁵ Tal es el caso del uso ritual de la ayahuasca, que ha adquirido una creciente presencia desde los años noventa, articulándose en torno a diversos formatos que reflejan la hibridación de tradiciones religiosas, terapias alternativas y nuevas espiritualidades urbanas. Entre los principales dispositivos se destacan los grupos vinculados a religiones ayahuasqueras de origen brasileño, como Santo Daime, que integran elementos cristianos, amazónicos y esotéricos en liturgias estructuradas; y distintas corrientes neochamánicas como el neovegetalismo (que suelen organizar ceremonias con influencias del chamanismo peruano) o el Camino Rojo (corriente originada en México, donde se utilizan diseños considerados “panindigenistas”). A diferencia de iglesias como el Santo Daime, las corrientes neochamánicas forman parte de redes de espiritualidad menos formalizadas desde un punto de vista institucional. En estas redes los rituales con ayahuasca y otros psicodélicos son “facilitados” por figuras denominadas “facilitadores” o “maestros”, generalmente con trayectorias personales en el circuito internacional de uso psicodélico.⁶⁶

Asimismo, existe un formato emergente centrado en retiros terapéuticos, en los que la ayahuasca se administra en entornos rurales y en combinación con técnicas de introspección, respiración, música, medicina y dinámicas grupales de contención emocional. Estos espacios apelan a una retórica de sanación interior y transformación personal, y muchas veces buscan legitimarse mediante discursos que articulan lo espiritual, lo psicológico y lo científico.⁶⁷ Por último, pueden observarse usos individuales o en pequeños grupos no afiliados, organizados de forma más laxa y con menor estructura ritual. Esta pluralidad de formatos muestra que el fenómeno ayahuasquero en Uruguay no responde a un único uso, sino que conforma un campo heterogéneo de prácticas y sentidos, que dialogan activamente con referentes globales, experiencias personales de búsqueda y demandas contemporáneas de salud y bienestar.⁶⁸

En tiempos recientes, la legislación progresista del país, ejemplificada por la regulación estatal del cannabis desde 2013, junto con un creciente interés académico y social por los psicodélicos, ha generado un terreno fértil para el resurgimiento de debates, prácticas e investigaciones en esta área. Pero actualmente el marco normativo en Uruguay presenta ambigüedades, por ejemplo, la psilocibina y su metabolito activo, la psilocina, están clasificadas como sustancias psicotrópicas controladas, y se establece por decreto que todas las especies fúngicas del género *Psilocybe*, así como otros géneros que contienen psilocibina, como *Copelandia*, *Pluteus* y *Conocybe*, están prohibidas para su comercialización como productos medicinales o fitoterapéuticos. Aunque la posesión para uso personal de sustancias controladas no está penalizada, la producción, distribución y comercialización de hongos que contienen psilocibina están prohibidas.⁶⁹ La situación de la ayahuasca es un poco más ambigua, ya que aunque el DMT (dimetiltriptamina), principal compuesto psicoactivo de la ayahuasca, está clasificado como sustancia controlada, no existe una legislación específica que regule o prohíba explícitamente la ayahuasca en sí misma.⁶⁹ Este vacío legal ha llevado a situaciones de incertidumbre. Por ejemplo, en 2009, se decomisaron 30 litros de ayahuasca destinados a rituales religiosos en la frontera con Brasil. El proceso judicial resultante fue archivado en 2012, pero la bebida no fue devuelta.^{65,68}

En el año 2023 ha surgido en Uruguay una iniciativa privada denominada SUPAP (Sociedad Uruguaya de Psicoterapia Asistida por Psicodélicos), que se presenta como un colectivo interdisciplinario enfocado en la implementación clínica de tratamientos con psicodélicos, en especial con microdosis de psilocibina y ayahuasca. Según declaraciones de sus referentes, la SUPAP está legalmente constituida y cuenta con

personería jurídica aprobada por el Ministerio de Educación y Cultura (MEC).⁷⁰ Afirman acompañar procesos terapéuticos en personas que acceden a estas sustancias, lo cual representa una forma de intervención que, si bien no se presenta explícitamente como prescripción, opera en la práctica como una orientación activa sobre el uso de psicodélicos.⁷¹ La propuesta ha adquirido creciente visibilidad a través de espacios de divulgación pública y medios de comunicación, donde se posiciona como una alternativa innovadora en salud mental, aunque hasta el momento no cuenta con validación científica independiente ni respaldo institucional.

Un contexto que plantea desafíos urgentes para la formulación de políticas públicas orientadas a la reducción de riesgos, la prevención de daños y el diseño de modelos de investigación e implementación clínica. En este marco se consolidó el [núcleo interdisciplinario Arché](#), que reúne investigadoras e investigadores de diversas facultades y servicios de la Universidad de la República, incluyendo Química, Medicina, Psicología, Humanidades y Ciencias de la Educación, así como el Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable y la cátedra de farmacología de la Universidad Centro Latinoamericano de Economía Humana (CLAEH). Fundado en 2019 y actualmente alojado en el Espacio Interdisciplinario. Arché articula líneas de trabajo que hace más de una década venían desarrollándose en forma separada dentro de distintas disciplinas académicas. Este grupo interdisciplinario implementa proyectos en torno a tres grandes pilares: investigación, enseñanza y extensión, integrando múltiples disciplinas en torno al estudio del fenómeno psicodélico desde una perspectiva crítica.⁷²

En el área de investigación con seres humanos, se destacan dos proyectos centrales. El primero, titulado “Ayahuasca en Uruguay”, combinó estudios químicos, etnográficos y farmacológicos para caracterizar las prácticas rituales con ayahuasca en dos grupos uruguayos (Santo Daime y un grupo neovegetalista). Este trabajo fue financiado por la Junta Nacional de Drogas (JND) y el Espacio Interdisciplinario, y generó publicaciones científicas sobre la composición química de las muestras, las experiencias subjetivas y los marcos simbólicos que organizan su uso.⁷³⁻⁷⁵ El segundo proyecto, actualmente en curso, es el ensayo clínico seguridad y eficacia de la psilocibina en pacientes con cáncer y trastorno depresivo mayor, aprobado por la Comisión Nacional de Ética en Investigación del Ministerio de Salud Pública y financiado por instituciones internacionales. Este proyecto ha motivado diversas publicaciones académicas, revisiones sistemáticas y narrativas, y ha contribuido a abrir el debate público sobre la viabilidad de los psicodélicos como tratamientos en salud mental en Uruguay.⁷⁶

Dentro de las líneas de investigación preclínica y translacional desarrolladas por Arché, destaca el estudio interdisciplinario de la ibogaína, un psicodélico atípico con propiedades antiadictivas y antidepresivas. Investigadores del grupo han demostrado, en modelos animales, que la ibogaína y su metabolito activo, noribogaína, inducen una reducción sostenida en el consumo de cocaína, morfina, alcohol y nicotina, mediante mecanismos que incluyen la modulación del sistema dopaminérgico y la promoción de factores neurotróficos como GDNF y BDNF.⁷⁷ Estos efectos, reproducidos en paradigmas de autoadministración y tests de comportamiento como el de nado forzado, sugieren una acción profunda sobre circuitos de recompensa y afecto.⁷⁸ Además, se ha observado un efecto promotor de la vigilia con rasgos electrofisiológicos similares al sueño REM, lo que podría vincularse a su singular perfil oneirogénico.⁷⁹ En paralelo, el grupo ha contribuido al desarrollo de derivados semisintéticos de ibogaína con menor toxicidad cardíaca, orientados a preservar su eficacia terapéutica sin comprometer la seguridad.⁸⁰ Esta línea de trabajo posiciona a Arché como uno de los primeros grupos en investigar sistemáticamente el potencial terapéutico de la ibogaína desde una perspectiva que integra neurociencia, farmacología, química y salud pública.

En cuanto a la enseñanza, Arché ha impulsado una oferta formativa interdisciplinaria que incluye cursos de grado y posgrado. Se destacan los cursos de formación permanente “Antropología, Psicología y Química de los Psicodélicos” (2019 y 2022), “Psicodélicos: una perspectiva interdisciplinaria” (2024), y el curso de verano “Introducción al estudio interdisciplinario de los psicodélicos”, desarrollado en la Facultad de Psicología.⁷²

En el plano de la extensión, el grupo ha generado instancias relevantes de intercambio académico y político. Entre ellas, el taller de formación continua organizado junto con la Sociedad de Psiquiatría del Uruguay en mayo de 2023,⁸¹ y la jornada Psicodélicos: estado actual y desafíos científicos y políticos, realizada en la Torre Ejecutiva en octubre de 2024, en colaboración con la JND.⁸²

Todas estas actividades encuentran su articulación en un modelo de trabajo que integra los tres pilares fundamentales de la universidad pública: educación, investigación y extensión, tal como se representa en la [figura 3](#). En ese marco, mi trabajo de formación en esta maestría ha estado plenamente integrado a estas líneas: tanto en el área de investigación, participando activamente en la formulación de proyecto clínico sobre psilocibina, los estudios observacionales sobre ayahuasca, y distintas revisiones narrativas y sistemáticas. En el área educativa, he contribuido como docente en los cursos interdisciplinarios del grupo, así como participado en instancias de divulgación como jornadas, talleres, escuela de verano y otras. Esta experiencia me ha permitido desarrollar una perspectiva bien informada sobre los usos y modelos terapéuticos de los psicodélicos, al tiempo que aporta al fortalecimiento del campo desde un enfoque ético, y riguroso con la salud pública.

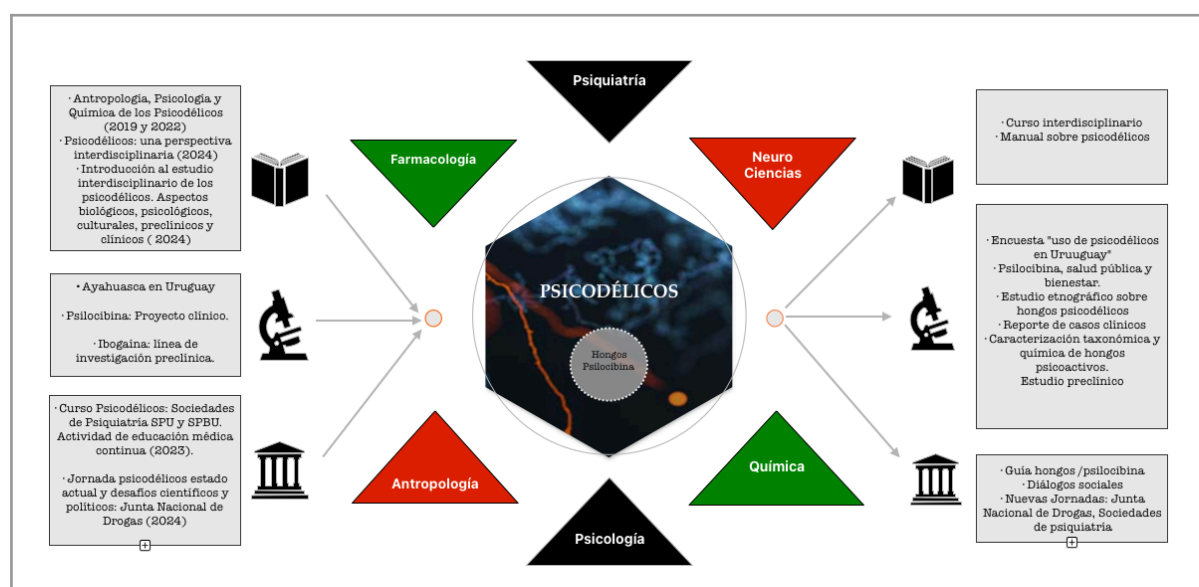


Figura 3. Líneas del núcleo interdisciplinario de investigadores sobre psicodélicos Arché. UdelaR.

Esfera irregular en el centro representando el fenómeno de los psicodélicos y sus complejidades con sus caras más visibles. Triángulos de colores para expresar la aproximación desde las diferentes disciplinas de donde provienen sus integrantes. En los recuadros paralelos las actividades orientadas en torno a los 3 ejes universitarios: educación (libro), investigación (microscopio) y extensión (panteón). En la izquierda en gris las principales actividades realizadas en el último periodo, a la derecha en negro las actividades planificadas a futuro.

Siglas: (JND) Junta Nacional de Drogas.

La singularidad del caso uruguayo, marcado por antecedentes históricos clínicos tempranos, la expansión reciente de usos culturales y terapéuticos informales, el desarrollo académico impulsado por grupos como Arché y un marco regulatorio aún incierto, posiciona al país como un escenario clave para pensar los marcos clínicos, éticos y normativos en torno al uso terapéutico de sustancias psicodélicas. La coexistencia de experiencias institucionales, comunitarias y privadas, con distintos niveles de sistematización y evidencia, demanda con urgencia una reflexión crítica e interdisciplinaria que permita trazar límites claros, promover buenas prácticas y proteger tanto a pacientes como a profesionales. En este contexto, la recuperación de los antecedentes nacionales, sumada a una apuesta por la investigación rigurosa constituye una base imprescindible para avanzar hacia políticas públicas de salud mental basadas en evidencia, sensibilidad cultural y compromiso con los derechos de quienes participan de estos procesos.

2.10. Justificación

A lo largo de este marco teórico, se ha documentado cómo la psilocibina ha pasado de ser una sustancia estigmatizada a posicionarse como una alternativa terapéutica potencial para personas que padecen trastornos mentales. Esta transformación ha estado acompañada por una expansión significativa de la investigación clínica, con ensayos de fase II y III en curso en un modelo conocido como PAP, cambios regulatorios incipientes y una creciente demanda social por acceder a estas terapias. Sin embargo, la complejidad metodológica de estos estudios, que incluyen intervenciones multimodales, componentes experienciales difíciles de cegar y resultados clínicos heterogéneos, hace que la lectura aislada de los artículos no sea suficiente para construir una comprensión aplicable en la práctica clínica.

La revisión que aquí se presenta tiene como propósito brindar una herramienta de síntesis rigurosa y accesible para equipos clínicos que no cuentan con el tiempo, los recursos o la formación metodológica para evaluar por sí mismos la totalidad de la evidencia disponible. Frente a la saturación informativa, el rigor científico se vuelve indispensable para distinguir entre expectativas, narrativas promocionales y resultados empíricamente sustentados, para responder a la siguiente pregunta:

¿Cuál es el perfil de seguridad y eficacia de la PAP para las personas que padecen un trastorno mental en comparación con placebo u otra intervención?

4. Objetivos

4.1. Objetivo general:

- Definir el perfil de eficacia y seguridad de la PAP mediante una búsqueda sistemática y meta-análisis de la evidencia clínica publicada hasta la fecha.

4.2. Objetivos específicos:

- Brindar información confiable que contribuya al diseño de futuros ensayos clínicos en el área.
- Formular recomendaciones basadas en la evidencia para la formación de terapeutas especializados.
- Proporcionar insumos para la elaboración de guías de práctica clínica y protocolos de reducción de riesgos y prevención de daños dirigidos a quienes eventualmente opten por esta forma de intervención para el tratamiento de un trastorno mental.

5. Métodos

5.1. Diseño del estudio

Este estudio se diseñó como una revisión sistemática con meta-análisis. Dado el crecimiento acelerado de investigaciones en este campo, caracterizado por la heterogeneidad de los diseños y resultados, este tipo de síntesis resulta crucial para consolidar conocimiento confiable que oriente tanto la práctica clínica como el desarrollo futuro de investigaciones. Además de su finalidad académica, este trabajo tiene un propósito divulgativo: ofrecer a clínicos, investigadores y decisores sanitarios una herramienta accesible y crítica para comprender el estado actual de la evidencia en torno a la PAP.

5.2. Registro y protocolo (PROSPERO)

Esta revisión sistemática y meta-análisis fue registrada prospectivamente en la base de datos PROSPERO (*International Prospective Register of Systematic Reviews*) bajo el número [CRD42024513339](https://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO/record/CRD42024513339). El protocolo siguió las directrices del *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA)⁸³ y las recomendaciones metodológicas del *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*.⁸⁴ El documento de registro incluye una descripción detallada de los objetivos, la pregunta de investigación estructurada en formato PICO, los criterios de elegibilidad, las estrategias de búsqueda, los métodos de extracción de datos, y los planes de análisis estadístico. Cualquier desviación respecto al protocolo original durante la ejecución de la revisión será claramente justificada en la sección de resultados.

5.3. Criterios de elegibilidad

Se incluyeron ensayos clínicos controlados y aleatorizados (ECA), publicados en inglés o español, que evaluaran los efectos de la PAP en base a los criterios de inclusión y exclusión mencionados a continuación.

5.3.1. Criterios de inclusión

- **Población:** personas adultas (≥ 18 años) con diagnóstico de algún trastorno mental, definido de acuerdo con el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM por sus siglas en inglés) o la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE).
- **Intervención:** PAP, definida como el uso de psilocibina en un contexto psicoterapéutico estructurado.
- **Comparador:** placebo activo o inactivo, tratamiento habitual o tratamiento estándar con psicofármacos y/o psicoterapia.
- **Resultados:** reportes psicométricos objetivos de eficacia (mejoría de síntomas clínicos) y seguridad (eventos adversos).

5.3.2. Criterios de exclusión

- Estudios que involucren el consumo agudo concomitante de otras sustancias psicoactivas (por ejemplo, cannabis, alcohol, PCP, otros compuestos psicodélicos no controlados).
- Estudios en modelos animales no humanos.
- Estudios realizados en población pediátrica o adolescente (< 18 años).
- Artículos sin disponibilidad del texto completo.
- Estudios en los cuales no se documenta el consentimiento informado de los participantes o la aprobación por un comité de ética de investigación.
- Intervenciones realizadas fuera de un contexto terapéutico estructurado (uso recreativo, ceremonial sin protocolo clínico).

5.4. Fuentes de información y estrategia de búsqueda

La estrategia de búsqueda se diseñó para identificar todos los ECA relevantes para la evaluación de la PAP en el tratamiento de trastornos mentales. Se realizaron búsquedas sistemáticas en las siguientes bases de datos electrónicas: PubMed/MEDLINE, Scopus y Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL). Se consideraron todos los estudios disponibles hasta el 01 de abril de 2024, sin restricción de fecha inicial.

La búsqueda se realizó utilizando fórmulas booleanas adaptadas a cada base de datos, basadas en el siguiente código de operadores:

psilocyb* AND (therap* OR psychotherap* OR affective* OR mood* OR anxiety* OR depress* OR addict* OR alcoh* OR cigaret* OR obsessive* OR headache* OR cancer*) AND (safe* OR side* OR adverse*)

Este enfoque permitió capturar estudios relacionados tanto con los efectos terapéuticos como con los perfiles de seguridad de la psilocibina en diferentes trastornos mentales. Las estrategias específicas adaptadas a cada base de datos se detallan en el [Anexo 1](#).

Además, se realizó una revisión manual complementaria utilizando la plataforma [Research Rabbit](#) y mediante la lectura dirigida de artículos publicados en la Revista de Psiquiatría del Uruguay (RPU), con el fin de identificar estudios adicionales no recuperados en la búsqueda primaria.

5.5. Proceso de selección

Una vez culminada la búsqueda, se llevó a cabo la selección de estudios en cinco etapas secuenciales, por parte de dos revisores de manera independiente (responsable y director académico científico), las mismas se pueden resumir:

- **Condensación de resultados:** los resultados obtenidos de las bases de datos electrónicas se exportaron y centralizaron en una base de datos compartida en Google Sheets, para facilitar el procesamiento y la trazabilidad.
- **Eliminación de duplicados:** se eliminaron registros duplicados mediante herramientas automáticas y revisión manual posterior.
- **Evaluación de títulos y resúmenes:** los revisores evaluaron los títulos y resúmenes de los estudios identificados, aplicando los criterios de elegibilidad previamente definidos. Los artículos irrelevantes fueron excluidos en esta fase.
- **Búsqueda manual complementaria:** de forma paralela a la evaluación inicial, se realizó una búsqueda manual complementaria a través de la plataforma Research Rabbit y la revisión dirigida de artículos publicados en la RPU, con el fin de identificar estudios adicionales no recuperados en la búsqueda automatizada.
- **Revisión de texto completo:** se unificó en la base de datos los estudios preseleccionados, y fueron gestionados en texto completo, con lo cual procedieron a ser evaluados exhaustivamente por los dos revisores aplicando los criterios de elegibilidad. Se documentaron los motivos de exclusión para los estudios descartados en esta etapa.

Las discrepancias en cualquiera de las fases fueron resueltas mediante la discusión entre los revisores, y en caso necesario, mediante la intervención de un tercer revisor. El flujo completo del proceso de selección de estudios será presentado mediante un diagrama de flujo PRISMA.

5.6. Extracción de datos y variables recolectadas

Una vez finalizada la selección de los ECA, los revisores extrajeron de forma conjunta los datos relevantes utilizando una matriz estructurada. La extracción se organizó en cuatro bloques principales de información:

- **Datos descriptivos:** características metodológicas y descriptivas de los estudios, población y las intervenciones planteadas.
- **Seguridad:** eventos adversos reportados, aceptabilidad y discontinuaciones.
- **Eficacia:** diferencias a corto, mediano y largo plazo estimados mediante medidas de resultados estadísticos, tasas de respuesta y remisión clínica, y experiencias subjetivas asociadas.
- **Complementarios:** variables relacionadas con el financiamiento, los proveedores de psilocibina y los conflictos de interés declarados.

Esta matriz de datos fue utilizada posteriormente para la tabulación de los resultados y para los análisis cuantitativos y cualitativos previstos.

5.7. Evaluación del riesgo de sesgo (RoB 2)

El riesgo de sesgo de los estudios incluidos fue evaluado utilizando la herramienta RoB 2 (*Risk of Bias 2.0*), desarrollada por la colaboración Cochrane para la evaluación de ensayos clínicos aleatorizados. La evaluación fue realizada de forma independiente por dos revisores capacitados en el uso de RoB 2, y cualquier discrepancia fue resuelta mediante discusión.

Esta herramienta analiza el riesgo de sesgo a través de cinco dominios principales y un dominio adicional cuando se trata de un diseño cruzado:

- Sesgo en el proceso de generación de la secuencia de aleatorización.
- Sesgo debido a desviaciones de las intervenciones previstas.
- Sesgo debido a pérdidas de datos o datos de resultado incompletos.
- Sesgo en la medición del desenlace.
- Sesgo en la selección de los resultados informados.
- Sesgo debido a efectos de período y arrastre

Cada dominio fue calificado como "bajo riesgo de sesgo", "alguna preocupación" o "alto riesgo de sesgo", siguiendo las directrices del manual.⁸⁴ Los resultados de la evaluación de riesgo de sesgo se presentarán de manera tabulada y gráfica, utilizando la funcionalidad incorporada en el software *Review Manager* (RevMan), para facilitar la visualización global de la calidad metodológica de los estudios incluidos. La evaluación individual del riesgo de sesgo en cada estudio será adjunta en el [Anexo 2](#).

5.8. Evaluación de la calidad de la evidencia (GRADE)

La calidad global de la evidencia reunida en esta revisión sistemática será evaluada utilizando el enfoque GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). La evaluación GRADE se aplicó a los desenlaces principales de eficacia y seguridad considerando su efecto absoluto y relativo en torno a los siguientes dominios:

- **Riesgo de sesgo:** basado en la evaluación del riesgo de sesgo general previamente estimada mediante la herramienta RoB 2.
- **Inconsistencia:** variabilidad en los resultados entre estudios individuales expresados estadísticamente en base a la heterogeneidad.
- **Imprecisión:** amplitud de los intervalos de confianza, número de participantes y número de eventos.
- **Evidencia indirecta:** aplicabilidad de la evidencia a la población sobre la cual se quiere aplicar las recomendaciones.

Cada desenlace será calificado en uno de cuatro niveles de certeza: Alta, Moderada, Baja, Muy baja. Y con estas referencias se establece una fuerza para la recomendación específica para cada desenlace según la población del estudio. La síntesis de los resultados GRADE se presentará de manera tabulada mediante el software [GRADEpro GDT](#).

5.9. Medidas de resultado

Los datos extraídos fueron organizados en cuatro bloques principales: datos generales, eficacia, seguridad y variables complementarias. A partir de esta matriz estructurada, se realizaron análisis cualitativos y cuantitativos para cada dimensión, con criterios estandarizados de interpretación y síntesis.

5.9.1. Eficacia

Para organizar los hallazgos cualitativos sobre eficacia, se construyó una tabla que resume los desenlaces principales según tipo de variable, temporalidad del seguimiento y criterios clínicos. Este análisis cualitativo

se complementó con un análisis cuantitativo representado mediante gráficos de bosque (*forest plots*) agrupados por diagnóstico y tipo de desenlace.

- **Análisis cualitativo:** se interpretaron los efectos observados dentro de cada grupo (intra grupo) en función del valor absoluto de cambio en la media ($\Delta\bar{x}$), clasificados según la temporalidad del seguimiento (corto, mediano y largo plazo). Además, se consideró si se alcanzaban criterios de respuesta clínica (mejoría $\geq 50\%$) o remisión (puntajes por debajo del umbral diagnóstico), de acuerdo con las escalas psicométricas utilizadas en cada estudio. Por último, se analizó la posible relación entre estos resultados y la intensidad subjetiva de la experiencia durante la sesión de PAP.

- **Análisis cuantitativo:** se calcularon diferencias de medias estandarizadas (SMD) entre grupos para variables continuas, a partir del cambio desde la línea de base en las escalas validadas utilizadas. Cuando no se indicó una medida primaria de este tipo, se eligió una escala objetiva entre los desenlaces secundarios. Para las variables discretas (respuesta y remisión), se estimó el riesgo relativo (RR). Se priorizó el uso del total de participantes aleatorizados (análisis por intención de tratar), salvo indicación contraria de los autores. Los participantes con datos faltantes fueron imputados como no respondedores o no remitidos, aplicando un criterio conservador basado en las recomendaciones metodológicas.⁸⁵

5.9.2. Seguridad

La evaluación de la seguridad incluyó un análisis cualitativo descriptivo intra grupo y un análisis cuantitativo comparativo entre grupos, considerando tres variables principales: eventos adversos serios, discontinuaciones y aceptabilidad.

- **Análisis cualitativo:** se analizaron los eventos adversos serios (EAS) reportados en cada grupo, definidos según criterios de la FDA y los propios de cada estudio (muerte, amenaza vital, hospitalización, discapacidad persistente u otros eventos clínicamente significativos). Las discontinuaciones se interpretaron como proporciones dentro de cada grupo y se clasificaron de acuerdo con su frecuencia: baja ($<10\%$), moderada ($10-30\%$) o alta ($>30\%$), según umbrales clínicos predefinidos en base al manual. Del mismo modo, la aceptabilidad se estimó como la proporción de participantes que completaron la fase aguda del tratamiento, clasificándose como alta ($\geq 90\%$), moderada ($70-89\%$) o baja ($<70\%$).⁸⁶

- **Análisis cuantitativo:** se calculó el riesgo relativo (RR) de discontinuación entre grupos, utilizando como denominador el total de participantes aleatorizados (análisis por intención de tratar), salvo indicación explícita de otra estrategia por parte de los autores. Los participantes con datos faltantes fueron considerados como discontinuaciones, aplicando una imputación conservadora basada en criterios metodológicos estandarizados. No se realizaron estimaciones cuantitativas para eventos adversos serios ni para aceptabilidad, debido a la heterogeneidad en la forma de reporte y la escasez de eventos.⁸⁵

5.9.3. Datos complementarios

Se recolectaron también variables contextuales que permiten valorar el posible riesgo de sesgos estructurales o intereses asociados: Afiliación institucional principal de los autores, fuente de financiamiento principal, proveedor de la psilocibina, conflictos de interés declarados. Estos datos fueron utilizados para apoyar la evaluación del riesgo de sesgo (RoB 2), así como para contextualizar la independencia de los resultados y su aplicabilidad clínica.

5.9.4. Manejo de datos faltantes

Cuando los estudios incluidos no reportaron de forma completa los valores necesarios para el análisis (media, desviación estándar [SD], error estándar [SE] o proporciones de eventos), se aplicaron las siguientes estrategias, en orden jerárquico:

- **Contacto con autores:** en primer lugar, se intentó recuperar la información faltante mediante contacto directo con los autores de correspondencia.
- **Cálculo a partir de estadísticas derivadas:** ante la ausencia de respuesta o datos completos, se estimaron los valores necesarios a partir de los intervalos de confianza (IC) reportados en los artículos, aplicando las fórmulas recomendadas por el *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* y el manual estadístico de RevMan.
- **Extracción gráfica de datos:** en los casos en que los resultados solo se presentaban en formato gráfico, se realizó la extracción de datos utilizando el software [PlotDigitizer](#). En gráficos que mostraban únicamente un extremo del intervalo de error, se asumió simetría para estimar el otro extremo.

Para el cálculo del SE a partir del IC, se utilizó la distribución *t* de Student en muestras pequeñas ($n < 60$). Posteriormente, se derivó el SD mediante la fórmula: $SD = SE \times \sqrt{n}$.

No se realizaron imputaciones basadas en supuestos no observables (por ejemplo, asumir estabilidad en el grupo control). Se priorizó en todos los casos el uso de datos observados o estimaciones obtenidas mediante procedimientos estadísticos validados.

5.10. Síntesis de datos y análisis estadístico

Todos los análisis cuantitativos se realizaron utilizando el software RevMan versión 5.4.1, desarrollado por la Colaboración Cochrane. Se optó por aplicar un modelo de efectos aleatorios en todos los metanálisis, en línea con las recomendaciones del manual Cochrane dado que se anticipó una heterogeneidad clínica y metodológica sustancial entre los estudios (por diferencias en población, diagnóstico, intervención, comparadores y herramientas de evaluación). Este modelo asume que el verdadero efecto de la intervención puede variar entre estudios, e incorpora esta variabilidad como parte de la estimación global del efecto.⁸⁶

Para evaluar la significación estadística de los efectos combinados se utilizó la prueba de Wald, que es el procedimiento estándar integrado en RevMan para modelos de efectos aleatorios. Esta prueba permite estimar si el efecto global difiere significativamente del valor nulo, teniendo en cuenta tanto la varianza intraestudio como la entre estudios.

5.10.1. Análisis de variables continuas

Como se explicó en los análisis cuantitativos de seguridad y eficacia, para los desenlaces continuos (variación en los puntajes desde la línea de base), se calcularon SMD con IC del 95%. Debido a que los estudios incluidos aplicaron distintos instrumentos psicométricos para evaluar desenlaces similares. Al estandarizar la diferencia en unidades de desviación estándar, se facilita la comparación entre estudios heterogéneos en cuanto a la escala de medición.

En contextos donde la interpretación clínica lo permitía, el valor de la SMD puede ser considerado como un estimador del tamaño del efecto. De forma orientativa, se aplicaron los siguientes puntos de corte clásicos propuestos por Cohen: $SMD \approx 0.2$: tamaño del efecto pequeño, $SMD \approx 0.5$: tamaño del efecto moderado, $SMD \geq 0.8$: tamaño del efecto grande.

4.10.2. Análisis de variables discretas

Para los desenlaces dicotómicos (respuesta clínica, remisión clínica, y discontinuaciones), se calcularon razones de riesgo (RR) con sus respectivos IC del 95%, a partir de los recuentos de eventos y tamaños muestrales informados por cada estudio.

4.10.3. Evaluación de la heterogeneidad

La heterogeneidad estadística entre estudios se evaluó mediante tres indicadores:

- I^2 , interpretado según los umbrales: - 25–49%: heterogeneidad baja, 50–74%: heterogeneidad moderada, $\geq 75\%$: heterogeneidad alta.
- Chi^2 (Q de Cochran), considerando un valor de $p < 0.10$ como indicativo de heterogeneidad significativa.
- Tau^2 (τ^2), como estimador de la varianza real entre estudios, calculado automáticamente por el modelo de efectos aleatorios en RevMan.

En caso de detectar heterogeneidad moderada o alta, se planificó explorar sus posibles fuentes mediante análisis de sensibilidad o meta-regresiones, siempre que el número de estudios disponibles lo permitiera.

4.10.4. Representación gráfica

Los resultados fueron representados mediante gráficos de bosque (*forest plots*) generados por RevMan, que ilustran el efecto puntual, los intervalos de confianza y el peso relativo de cada estudio. Por defecto, RevMan rotula el eje izquierdo como “Favorece al grupo control” y el derecho como “Favorece al grupo experimental”, sin distinguir el valor clínico del desenlace.

Para reflejar adecuadamente la dirección del efecto, estas etiquetas fueron modificadas manualmente en función del sentido clínico de cada variable. Por ejemplo, en los análisis de discontinuación (evento no deseado), un $\text{RR} < 1$ indica un menor riesgo en el grupo experimental, lo que es favorable. En estos casos, se rotuló el eje izquierdo como “Favorece al grupo experimental”. En cambio, para desenlaces deseados como respuesta o remisión, un $\text{RR} > 1$ favorece al grupo experimental, por lo que se mantuvo la orientación por defecto.

5.11. Análisis de subgrupos

Se planificó realizar análisis de sensibilidad para explorar la robustez de los resultados y las posibles fuentes de heterogeneidad. En particular, se consideraron los siguientes criterios:

- **Tipo de trastorno:** se realizarán análisis separados para los principales grupos diagnósticos (trastorno depresivo mayor, trastorno depresivo resistente, trastornos de ansiedad relacionados con cáncer, trastornos por consumo de sustancias, entre otros), siempre que el número de estudios disponibles lo permitan.
- **Temporalidad de los efectos:** se analizarán los resultados de eficacia de forma diferenciada según la duración del seguimiento, utilizando una categorización basada en estándares de farmacología clínica para evaluar respuesta al tratamiento:
 - Corto plazo (CP): hasta la semana 1 post-intervención.
 - Mediano plazo (MP): entre la semana 2 y la semana 8 post-intervención.
 - Largo plazo (LP): más allá de la semana 8 post-intervención.

Esta estratificación permitirá evaluar la consistencia de los efectos observados en diferentes subgrupos clínicos y a través de distintos momentos de seguimiento, fortaleciendo la interpretación de los hallazgos de la revisión.

5.12. Evaluación de sesgo de publicación

La posible presencia de sesgo de publicación fue evaluada exclusivamente para los metanálisis principales de eficacia y seguridad en los que se incluyeron diez o más estudios, criterio mínimo recomendado para la aplicabilidad de este tipo de análisis. No se realizó esta evaluación para los análisis por subgrupos diagnósticos ni para otros desenlaces con menor número de estudios.

- Inspección visual de gráficos de embudo (*funnel plots*): se generaron gráficos de embudo para los desenlaces agrupados de eficacia y seguridad. La presencia de asimetría en los gráficos fue analizada de forma exploratoria, considerando no solo el sesgo de publicación como posible causa, sino también otras fuentes de distorsión como la heterogeneidad clínica o el sesgo por efecto de tamaño del estudio (*small-study effects*).

6. Resultados

6.1. Selección de estudios

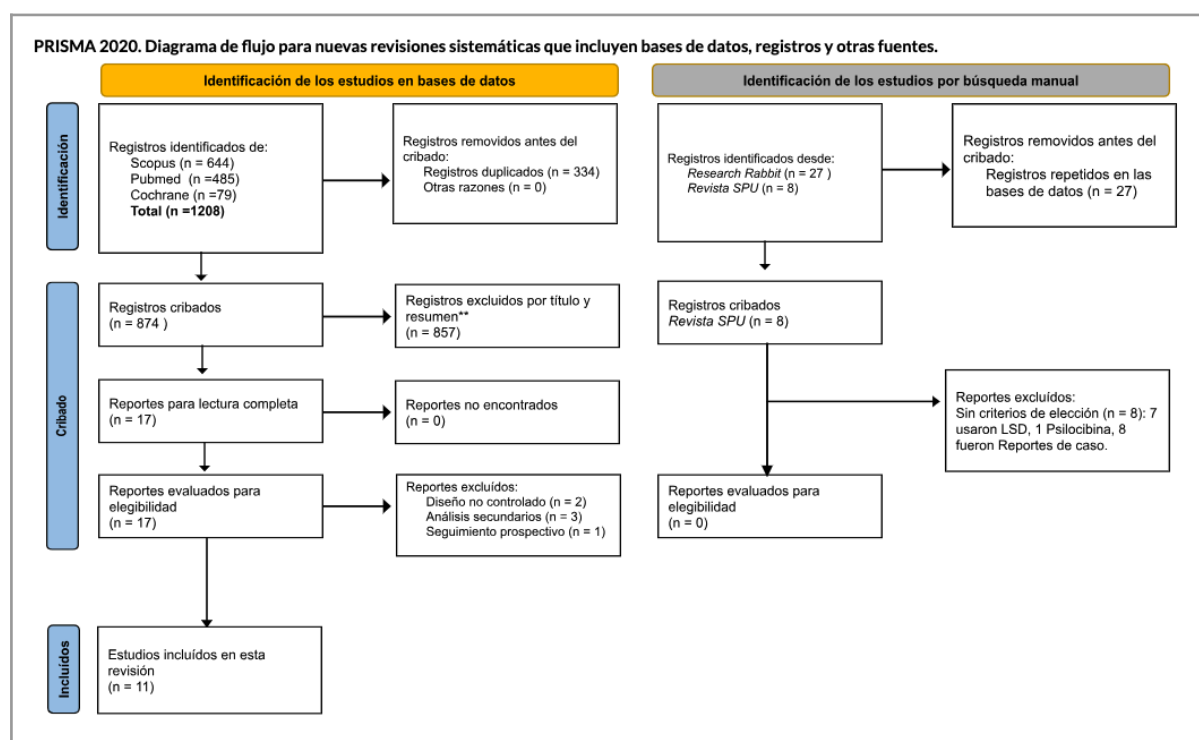


Figura 4. Diagrama de flujo PRISMA: Seguridad y Eficacia de la PAP en el tratamiento de trastornos mentales.

Elaborado basado en: (Page MJ, et al. 2021)⁸³

6.1.1. Búsqueda en bases de datos

La búsqueda sistemática realizada en bases de datos electrónicas identificó un total de 1208 registros, distribuidos entre Scopus (644 registros), PubMed/MEDLINE (485 registros) y Cochrane Central Register of Controlled Trials (79 registros). Tras la eliminación automática y manual de duplicados (n = 334), se procedió a la evaluación de 874 registros únicos mediante cribado de títulos y resúmenes.

De estos, 857 registros fueron excluidos en la etapa inicial por no cumplir con los criterios de elegibilidad establecidos, principalmente debido a que no correspondían a estudios clínicos controlados, no

involucraban el uso de psilocibina, o incluían poblaciones no pertinentes. Los 17 registros restantes fueron evaluados en texto completo. En esta fase, 2 estudios fueron excluidos por presentar diseños no controlados, 3 estudios fueron descartados por ser análisis secundarios de investigaciones ya contempladas, y 1 fue excluido por corresponder a un seguimiento prospectivo sin grupo control.

Finalmente, 11 estudios cumplieron con todos los criterios de inclusión y fueron incorporados en el análisis cualitativo y cuantitativo de esta revisión ([figura 4](#)). Los ensayos clínicos fueron llevados a cabo en instituciones académicas y clínicas situadas en el norte económico global (Estados Unidos, Reino Unido, Suiza, Canadá y Alemania). Las características individuales de cada uno de estos estudios se puede observar en la [tabla 1](#).

6.1.2. Búsqueda manual con redes de citación

Como complemento a la búsqueda sistemática, se realizó una búsqueda manual utilizando la herramienta de mapeo académico *ResearchRabbit*. Para esta tarea, se ingresaron como referencia todos los ensayos clínicos conocidos previamente sobre PAP ([figura 1](#)), construyéndose redes de citación que permitieron explorar posibles conexiones bibliográficas no recuperadas en la búsqueda primaria.

La red de citas generada mostró un total de 27 ensayos clínicos relevantes. Cada uno de estos estudios fue verificado manualmente contra la matriz de registros obtenidos en la búsqueda sistemática previa, constatándose que todos los ensayos identificados ya habían sido capturados por la búsqueda automatizada, por lo cual no fue necesario incluir nuevos estudios derivados de esta etapa. La utilización de *ResearchRabbit* permitió no solo confirmar la exhaustividad de la estrategia sistemática, sino también visualizar gráficamente las filiaciones teóricas entre los grupos de investigación y el desarrollo temporal de la producción científica en el área. La [figura 5](#) ilustra las redes de citación generadas.

6.1.3. Búsqueda manual en la Revista de Psiquiatría del Uruguay

Adicionalmente, se realizó una búsqueda manual dirigida en la RPU, órgano oficial de la Sociedad de Psiquiatría del Uruguay. La búsqueda consistió en la revisión sistemática del índice general de la revista para identificar ejemplares que contuvieran publicaciones referidas a terapias asistidas con psicodélicos.

Se seleccionaron en base a si el índice, si contenía alguna referencia al uso de psicodélicos, específicamente los números: 131, 132, 151, 158, 170, 190, 191 y 194. Estos corresponden al período comprendido entre 1957 a 1968. En total, se localizaron 8 artículos relevantes que documentan el desarrollo histórico de la primera ola de investigación psicodélica en Uruguay.

Los trabajos revisados describen el recorrido que va desde los primeros estudios de factibilidad con psicólisis lisérgica, pasando por su integración con técnicas psicoterapéuticas como el *rêve éveillé dirigé* y la adaptación local denominada *rêve éveillé lisérgico*, hasta la formulación de un método propio, denominado psicólisis dirigida, en el cual se utilizaron psilocibina y LSD en contextos hospitalarios. Estos artículos reportaron cientos de casos clínicos tratados con psicodélicos en diagnósticos muy variados, incluyendo neurosis, homosexualidad (según las clasificaciones de la época), psicastenia, psicopatías y neurosis del carácter, entre otros.⁶²

Si bien ninguno de estos estudios cumplió con los criterios de elegibilidad establecidos para esta revisión sistemática por razones metodológicas, bioéticas y de diseño; la información histórica recopilada constituye un aporte valioso que podrá ser considerada en futuros análisis sobre el contexto local de investigación en psicoterapia asistida con psicodélicos.

6.2. Características de los estudios incluidos

6.2.1. Descripción de los estudios

En la [tabla 2](#) se presenta una síntesis comparativa de los aspectos demográficos y metodológicos de los ensayos clínicos seleccionados para esta revisión. A continuación se describen brevemente algunos aspectos generales de las variables incluidas.

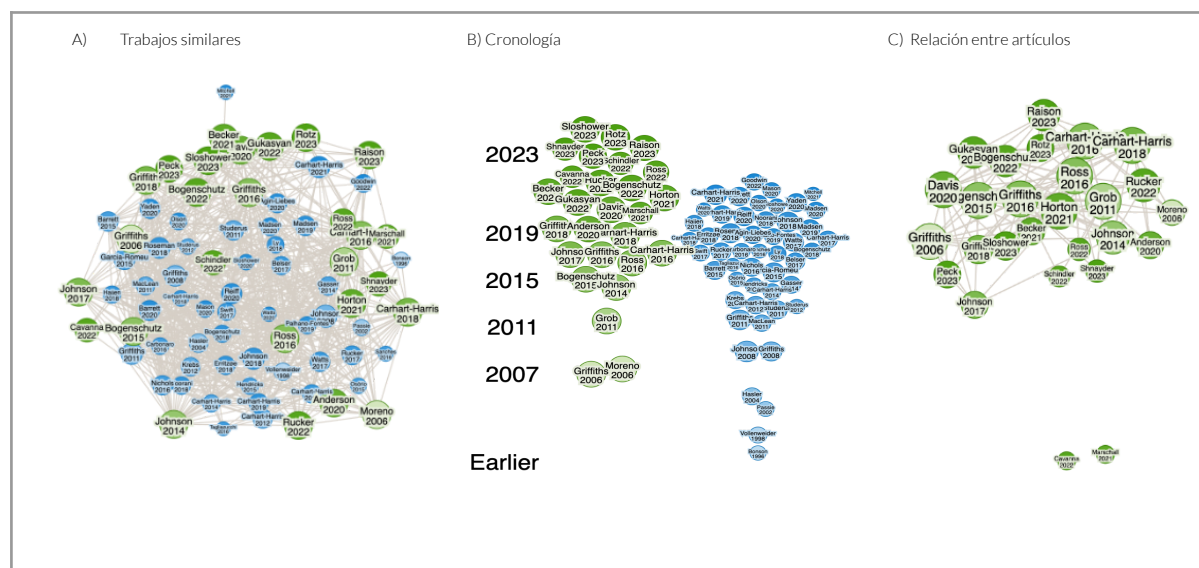


Figura 5. Redes de citación. Elaborado en Researchrabbit.ai

La figura muestra la organización de las citas entre los artículos identificados manualmente. En el panel A, se visualizan los trabajos similares agrupados por afinidad temática. El panel B organiza los artículos de acuerdo con su cronología de publicación, mostrando el desarrollo histórico del área de investigación desde 2007 hasta 2023. El panel C representa las relaciones directas de citación entre artículos.

En los gráficos, los nodos en verde corresponden a ensayos clínicos relevantes incluidos en la búsqueda manual. Esta representación permitió confirmar que los principales ensayos clínicos forman parte de un mismo entramado de referencias y evolución científica dentro del campo de la psicoterapia asistida con psilocibina, mientras que los ensayos sobre microdosis en población sana no formaban parte de la red de citaciones.

En los 11 ensayos clínicos aleatorizados incluidos participaron un total de 719 personas como sujetos de investigación, distribuidas en al menos 16 centros de investigación. Los diseños experimentales comprendieron 2 ensayos multicéntricos,^{87,88} 4 ensayos cruzados⁸⁸⁻⁹¹ y 5 ensayos paralelos.^{87,92-95} Se identificaron cuatro tipos de trastornos mentales, los cuales se describen mediante sus siglas en inglés para mantener la coherencia con los estudios originales. En tres estudios el diagnóstico trastorno depresivo y/o ansioso asociado con cáncer (Ca+ADx *Anxiety-Depressive disorder related with cancer*).^{89,90,96} En cinco estudios se abordó el trastorno depresivo mayor (MDD, *Major depressive disorder*),^{50,88,91,92,94} en dos estudios el trastorno depresivo resistente (TRD, *Treatment-Resistant Depression*),^{87,93} y en un estudio el trastorno por consumo de alcohol (AUD, *Alcohol use disorder*).⁹⁵

Respecto al número de sesiones con psilocibina, en seis estudios se administró una sola sesión, y en cinco estudios, dos sesiones. Las dosis variaron entre 0.2 mg/kg y 30 mg/70 kg en los estudios que utilizaron ajuste por peso, o entre 10 mg y 25 mg en aquellos que emplearon dosis fijas. En algunos casos se aplicó dosificación escalonada entre sesiones, y en un estudio se administraron más de tres sesiones, aunque esto ocurrió en la fase abierta y de forma heterogénea acorde a casos individuales.⁹³

En los grupos control se utilizaron distintos comparadores: placebos inactivos como niacina (n=3), manitol (n=1) y celulosa (n=1); placebos activos como psilocibina en dosis bajas (n=2) y difenhidramina (n=1); tratamiento estándar con escitalopram (n=1); y lista de espera (n=2).

Respecto al tipo de psicoterapia, un estudio no conceptualizó la intervención como una forma de psicoterapia, refiriéndose exclusivamente a una terapia asistida con psilocibina (PAT, *Psilocybin-Assisted*

Therapy). La mayoría (n=7) implementó psicoterapia de apoyo (SP, *Supportive Psychotherapy*); uno aplicó un modelo de psicoterapia de orientación existencial (EOP, *Existentially Oriented Psychotherapy*); y en dos se emplearon modelos de psicoterapia formal: terapia cognitivo conductual combinada con terapia motivacional (CBT+MET, *Cognitive Behavioral Therapy + Motivational Enhancement Therapy*)⁹⁵ y terapia de aceptación y compromiso (ACT, *Acceptance and Commitment Therapy*)⁹¹

Todos los estudios contemplaron acompañamiento terapéutico antes, durante y después de la sesión, con modalidades diversas: desde enfoques no directivos hasta abordajes manualizados o integradores. La mayoría de los ensayos reportaron con detalle la metodología de aleatorización, el enmascaramiento y la estructura del estudio, destacándose en varios la implementación de medidas para cumplir con el enmascaramiento y el control del entorno clínico.

El seguimiento más corto fue de 2 semanas y el más prolongado de 32 semanas. En seis estudios, el seguimiento se extendió por lo menos hasta la semana 24. En todos los estudios se emplearon escalas clínicas validadas de uso habitual. Las consideradas como resultados primarios se señalan con negrita y cursiva. En el estudio más reciente Rosenblat et al. (2024),⁹³ no se definieron resultados primarios, ya que su objetivo principal fue evaluar la factibilidad en una población con TRD que incluyó depresión bipolar.

A propósito del financiamiento, tres estudios fueron financiados por el Heffter Research Institute. Seis estudios reportaron financiamiento mixto (filantrópico, privado y/o público). Los restantes fueron financiados como parte del proceso de desarrollo regulatorio de la molécula sintética de psilocibina: uno por Usona Institute⁸⁸ y otro por Compass Pathways.⁸⁷

6.2.2. Riesgo de sesgos

El riesgo de sesgo fue evaluado utilizando la herramienta RoB 2, adaptada según el diseño de cada estudio. Para los ensayos paralelos se aplicó la versión estándar del algoritmo, mientras que en los ensayos de diseño cruzado se utilizó la versión específica que incluye un dominio adicional para evaluar el sesgo por efectos de arrastre. La aplicación de los algoritmos y los juicios individuales por dominio se documentan en el [anexo 2](#), con una tabla para cada estudio.

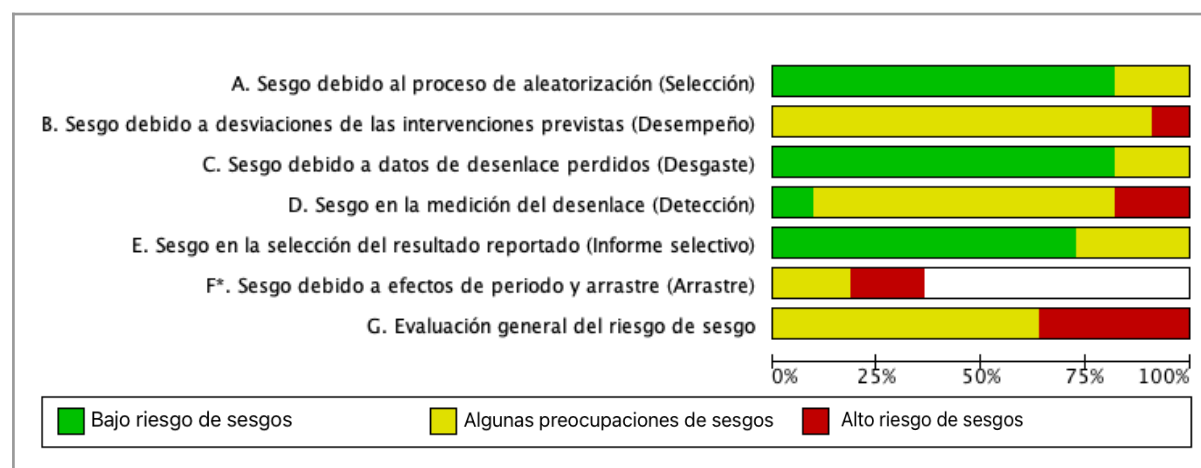


Figura 6. Gráfico de evaluación general del riesgo de sesgo.

Juicios de los autores de la revisión sobre cada ítem del riesgo de sesgo, presentados como porcentajes acumulados para todos los estudios incluidos. El color verde indica riesgo bajo, el amarillo corresponde a algunas preocupaciones y el rojo representa riesgo alto.

*Este sesgo aplica solamente a los diseños cruzados.

Elaborado en RevMan 5.4.1

La [figura 6](#) muestra el resumen de riesgo de sesgo por dominio. Si bien los dominios de aleatorización (A), informe selectivo (E) y datos perdidos (C) presentan en su mayoría bajo riesgo, predomina un patrón general de algunas preocupaciones en varios dominios críticos. Esto es particularmente evidente en el dominio 2 (desempeño), donde las dificultades para mantener el cegamiento en estudios con efectos

psicodélicos marcados generaron juicios de preocupación en la mayoría de los casos. El dominio 6 (evaluación general) refleja esta tendencia, con una gran proporción de estudios evaluados con riesgo intermedio. Por su parte la [figura 7](#) detalla los juicios por estudio. Solo unos pocos ensayos presentan bajo riesgo en todos los dominios, mientras que en la mayoría predomina el riesgo intermedio. Los estudios de diseño cruzado presentan además preocupaciones o riesgo alto en el dominio específico de arrastre, debido a la ausencia de información sobre lavado o su implementación deficiente.

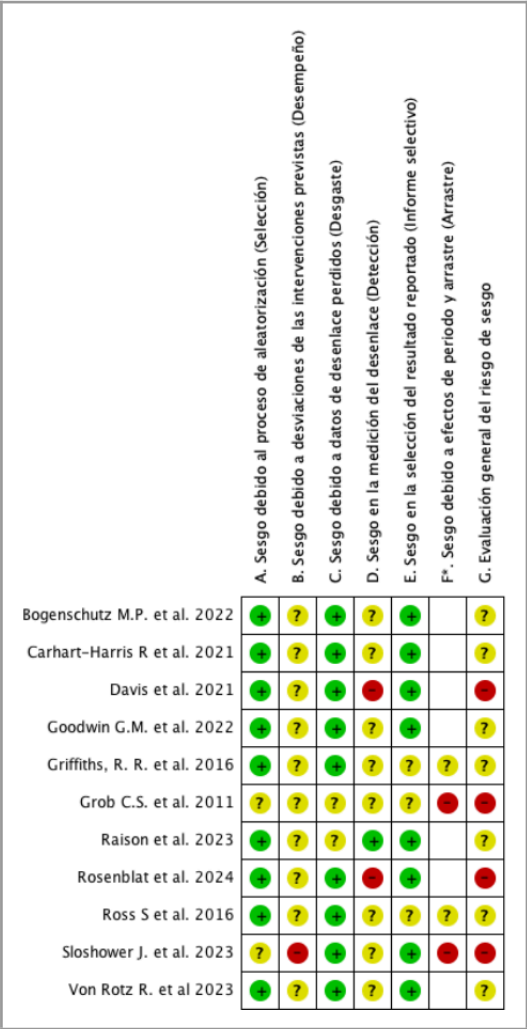


Figura 7. Gráfico de riesgo de sesgos por estudio.
 Juicios de los autores de la revisión sobre cada ítem del riesgo de sesgo, presentados individualmente para cada estudio incluido. El color verde indica riesgo bajo, el amarillo corresponde a algunas preocupaciones y el rojo representa riesgo alto.
 *Este sesgo aplica solamente a los diseños cruzados.

Elaborado en RevMan 5.4.1

En conjunto, puede decirse que ningún dominio muestra señales sistemáticas de sesgo grave, pero la predominancia de estudios con riesgo de sesgo con algunas preocupaciones introduce un grado importante de incertidumbre sobre la solidez metodológica del cuerpo de evidencia. Para alcanzar certeza aceptable en la implementación práctica de la evidencia sería necesario contar con un mayor número de ensayos con riesgo bajo en la mayoría de los dominios.

6.3. Resultados de Seguridad

Se utilizaron tres variables principales para caracterizar la seguridad de la PAP: eventos adversos serios (EAS), aceptabilidad y discontinuación, que se resumen individualmente en la [tabla 3](#).

El análisis cualitativo de seguridad se centró exclusivamente en los participantes asignados al grupo experimental, es decir, aquellos que recibieron psilocibina. No obstante, en los casos en que el diseño del estudio o los hallazgos lo justificaban, se incluyeron en la descripción comparativa los eventos ocurridos en el grupo control, como forma de contextualizar la gravedad de la población o la especificidad de los efectos observados.

En relación con la seguridad cualitativa de la intervención, dos estudios reportaron eventos adversos serios (EAS) en los grupos que recibieron psilocibina. En el ensayo multicéntrico con el mayor número de participantes, se documentaron 4 episodios de conducta suicida en el grupo experimental, incluyendo ideación activa e intento de suicidio posterior a la intervención.⁸⁷ En el estudio de Sloshower et al.,⁹¹ se informó un empeoramiento clínico del trastorno mental en dos participantes. Además, el estudio de Rosenblat et al.⁹³ reportó un caso en el grupo experimental de posible alteración perceptiva persistente

posterior a la sesión con psilocibina, la cual fue interpretada por los autores como un efecto adverso severo, que cabe aclarar que no cumple con la definición de EAS. En los restantes estudios no se notificaron EAS. En todos los casos se describieron efectos adversos transitorios, de predominio somático y psicológico, tales como ansiedad aguda, cefalea, náuseas, fatiga, disforia y malestar general, que se resolvieron sin necesidad de intervención médica. La aceptabilidad fue calificada como alta o moderada en la mayoría de los estudios, según el juicio de los autores basado en la adherencia y satisfacción observadas. Las tasas de discontinuación fueron bajas y no se atribuyeron a la ocurrencia de efectos adversos graves.

El estudio de Griffiths et al.⁹⁰ reportó un suicidio en el grupo control, ocurrido 11 días después de recibir una dosis muy baja de psilocibina (1 mg/70 kg), considerada placebo inactivo. Según los autores, el evento fue evaluado por el comité de ética institucional y la FDA, concluyéndose que no estuvo relacionado con la intervención ni con los procedimientos del estudio. La sistematización completa de estos desenlaces cualitativos se presenta en la [tabla 3](#).

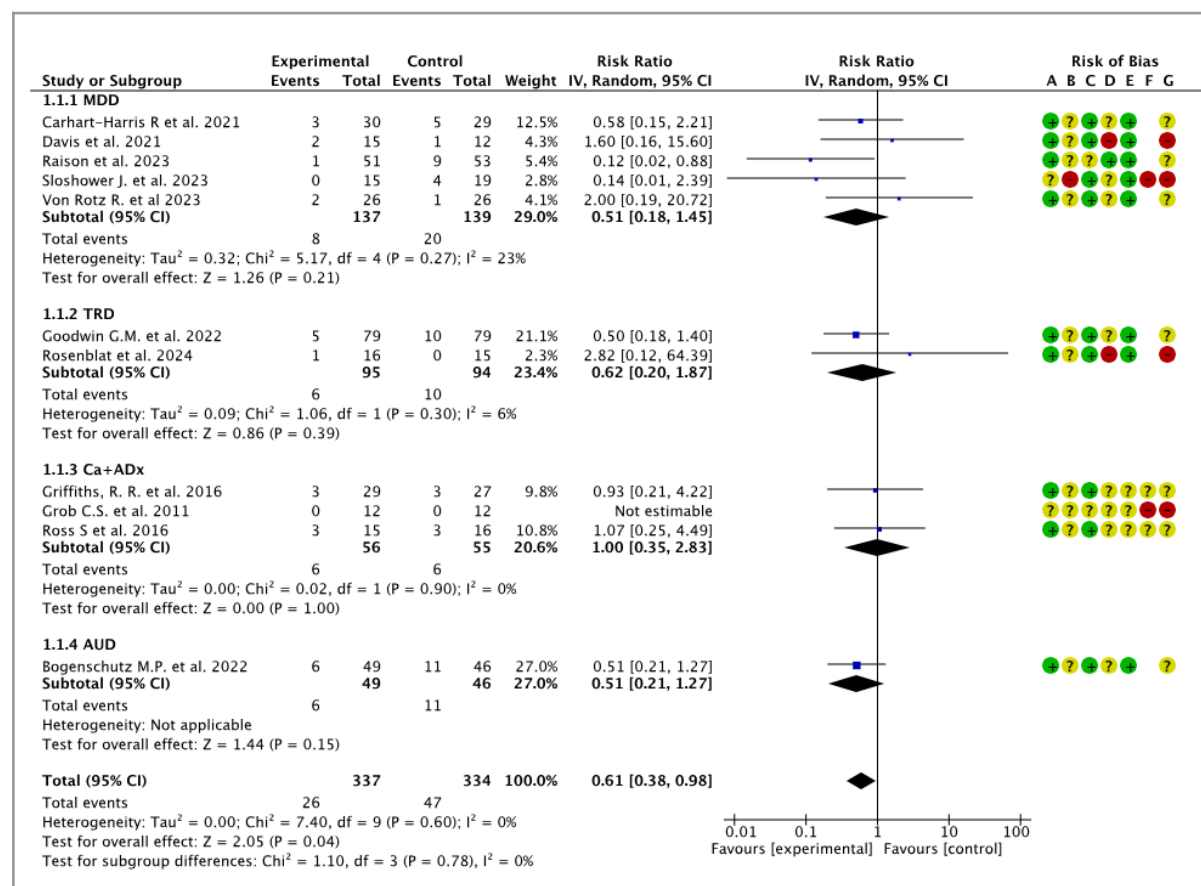


Figura 8. Forest plot del riesgo relativo (RR) de discontinuación por cualquier causa, como indicador de aceptabilidad, agrupado por diagnóstico.

A la derecha se presenta el riesgo de sesgo evaluado con RoB 2. Letras de los dominios de riesgo de sesgo: (A) selección, (B) desempeño, (C) desgaste, (D) detección, (E) informe selectivo, (F) arrastre, (G) evaluación general.

Siglas. AUD: trastorno por uso de alcohol; Ca+ADx: trastorno ansioso y depresivo asociado a cáncer; MDD: trastorno depresivo mayor; TRD: trastorno depresivo resistente.

Elaborado en RevMan 5.4.1

El análisis cuantitativo de seguridad se llevó a cabo con la variable discreta “discontinuación por cualquier causa” como se identifica en la [figura 8](#). Se incluyeron todos los estudios seleccionados para la revisión, con un total de 671 participantes, siguiendo el análisis por intención de tratar. El número varía respecto al total de personas debido a que se excluyó del estudio de Goodwin et al. el grupo experimental de sujetos asignados a 10mg de psilocibina (-75) ya que no se consideró comparable, por no tener diferencias respecto del grupo de 1mg establecido originalmente como control; y por otro lado debido al tipo de diseño cruzado los ensayos de Grob et. al (+12) y Sloshower et al (+15) generan duplicación de datos ya que la mayoría de sujetos experimentales fueron considerados también para el grupo control. La variable se analizó como medida binaria agrupada por diagnóstico, el punto temporal fue el final de la fase comparativa de cada estudio, mediante el cálculo del riesgo relativo (RR). El análisis general mostró una menor proporción de abandonos en el grupo que recibió psilocibina, con 26 discontinuaciones sobre 337 participantes, frente a 47 discontinuaciones sobre 334 en el grupo control (RR: 0.61; IC 95%: 0.38 a 0.98).

Este patrón se observó en todos los subgrupos diagnósticos, aunque ninguno de los análisis por subgrupo alcanzó significación estadística individual: MDD (RR: 0.51; IC 95%: 0.18 a 1.45), TRD (RR: 0.62; IC 95%: 0.20 a 1.87), Ca+ADx (RR: 1.00; IC 95%: 0.35 a 2.83) y AUD (RR: 0.51; IC 95%: 0.21 a 1.27). No se detectó heterogeneidad significativa entre estudios ($I^2 = 0\%$), ni entre subgrupos ($\text{Chi}^2 = 1.10$; $p = 0.78$, $I^2 = 0\%$) aunque en este nivel hay diferencias significativas que indican que el efecto de la intervención sobre la discontinuación podría variar entre diagnósticos.

El gráfico también presenta la evaluación del riesgo de sesgo mediante la herramienta RoB 2. La mayoría de los estudios fueron evaluados con riesgo bajo o con algunas preocupaciones, y en cuatro casos se identificó riesgo alto en el juicio global.

6.4.1 Sesgo de publicación

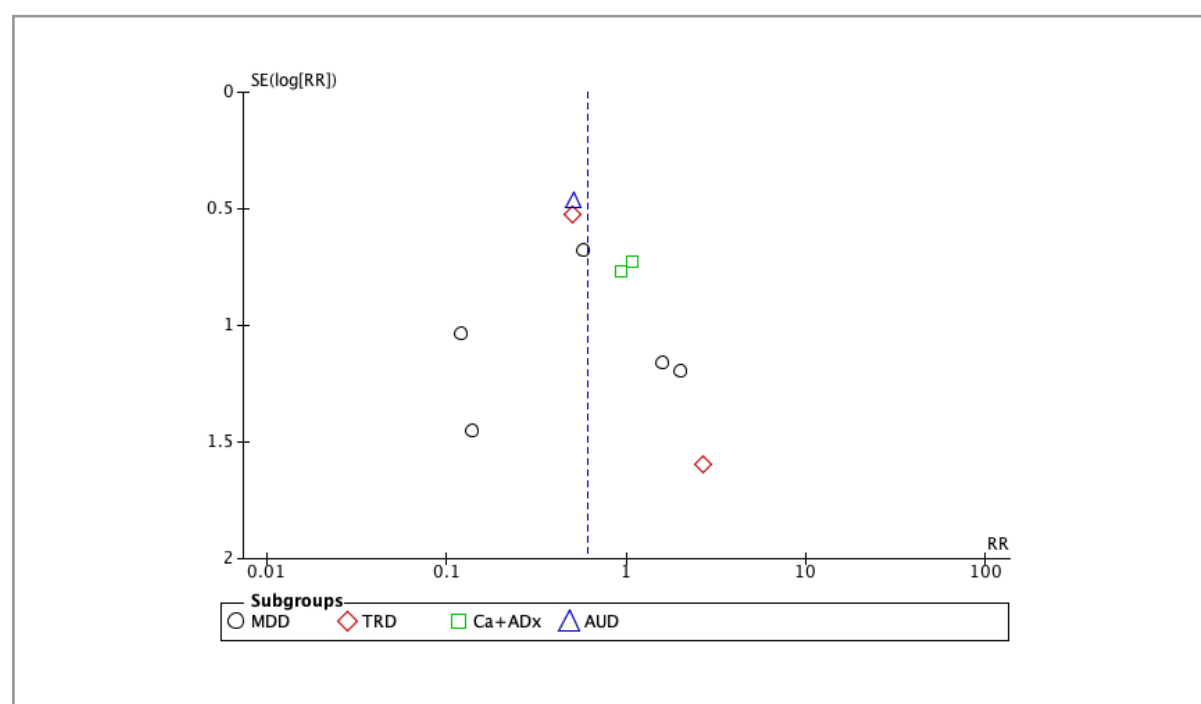


Figura 9. Funnel plot de seguridad: riesgo relativo (RR) de discontinuación agrupado por diagnóstico.

Cada punto representa un estudio individual, codificado por diagnóstico clínico. El eje vertical corresponde al error estándar (SE) de la SMD, y el eje horizontal al tamaño del efecto. Siglas. AUD: trastorno por uso de alcohol; Ca+ADx: condiciones médicas graves con síntomas afectivos; MDD: trastorno depresivo mayor; TRD: trastorno depresivo resistente.

Elaborado en RevMan 5.4.1.

Para explorar el sesgo de publicación en los análisis de seguridad, se construyó un *funnel plot* basado en los resultados dicotómicos de discontinuación por cualquier causa, agrupados por diagnóstico clínico [figura 9](#). Cada punto representa un estudio individual, codificado según el diagnóstico de la muestra. El eje horizontal corresponde al tamaño del efecto (riesgo relativo, RR) y el eje vertical al error estándar del log[RR]. La distribución de los estudios muestra cierta asimetría, con predominio de puntos hacia el lado izquierdo del eje central, correspondiente a estudios que reportan menor proporción de abandonos en el grupo experimental. No obstante, esta asimetría debe interpretarse con cautela, ya que el número de estudios por subgrupo es reducido.

En el caso del estudio de Grob et al.,⁸⁹ se reportaron cuatro abandonos durante el seguimiento a largo plazo, pero estos ocurrieron luego de finalizada la fase comparativa y no fueron atribuibles a la intervención. Por este motivo, se codificaron como cero discontinuaciones en ambos grupos durante el período aleatorizado, lo que llevó a que su efecto relativo sea considerado no estimable en los gráficos. Debido al bajo número de estudios disponibles, no se aplicaron pruebas estadísticas de asimetría.

Tabla 2. Descripción de los ensayos clínicos seleccionados. Aspectos demográficos y metodológicos.

Autor	Diseño	n	Dx	Sesiones	Dosis	Control	Seguimiento	Instrumentos	Base Teórica	Aplicación psicoterapéutica	Descripción del diseño experimental	Financiador
Grob C.S. et al. 2011 (UCLA, California, Estados Unidos)	ECA cruzado	12	Ca + ADx	1	0.2mg/kg	Niacina 250mg	24	STAI, BDI POMS, BHS, SWBS, PEQ.	TAP	Acompañamiento no directivo con dos terapeutas presentes. Basado en un enfoque de apoyo humanista, sin conceptualización como psicoterapia. Se priorizó la contención emocional en un marco de seguridad, adaptado a pacientes con cáncer avanzado.	Primer ensayo clínico moderno con psilocibina en contexto médico, enfoque basado en seguridad. Se utilizó un diseño cruzado con control activo (niacina), en entorno hospitalario académico (UCLA). La medida de resultado primaria se evaluó a las 2 semanas posteriores a cada sesión.	Heffter Institute
Griffiths R. R. et al. 2016 (Johns Hopkins University, Baltimore, Estados Unidos)	ECA cruzado	56	Ca + ADx	1	30 o 22 mg/70 kg	Psilocibina 1 a 3 mg/kg	24	HAM-A, GRID-HAMD BDI, STAI-S, STAI-T, HADS, POMS-D, SWBS, DAP-R, PIL, MEQ30, PEQ.	SP	Intervinieron dos terapeutas entrenados, basado en el enfoque humanista-transpersonal de Johns Hopkins. Incluyó sesiones de preparación, sesión de administración y seguimiento integrativo. Se priorizó la introspección y el apoyo empático, sin intervenciones psicoterapéuticas técnicas. Enfocado en facilitar una experiencia introspectiva significativa.	Ensayo cruzado con enmascaramiento reforzado, por placebo activo. cada participante recibió ambas condiciones con 5 semanas de intervalo La evaluación primaria se realizó a las 5 semanas tras la primera sesión. Particularidad: pionero en demostrar efectos emocionales sostenidos y valorar la experiencia mística como posible mediadora en población clínica.	Heffter Institute
Ross S et al. 2016 (New York University School of Medicine, Estados Unidos)	ECA cruzado	31	Ca + ADx	1	0,3mg/kg	Niacina 250mg	26	HADS-A, HADS-D, HADS-T, BDI, STAI-S, STAI-T DEM, HAI, DAS, DTS, WHOQOL-BREF, FACIT-SWB, MEQ30, HRS, 5D-ASC (OSE, AIA, VUS), PEQ, POMS, BSI.	EOP	Enfoque psicoterapéutico integrador, provisto por dos terapeutas experimentados. Incluyó sesiones de preparación, acompañamiento durante la experiencia, y seguimiento posterior. El modelo integró elementos psicodinámicos, existenciales y de soporte espiritual, adaptado a pacientes con cáncer avanzado.	Realizado en un hospital universitario (NYU Langone). Se comparó una dosis moderada de psilocibina con placebo inactivo, con sesiones separadas por 7 semanas. La medida primaria se evaluó a las 7 semanas tras la primera sesión. Particularidad: replicó diseño paralelo al de Johns Hopkins con adaptaciones del proceso psicoterapéutico.	Heffter Institute
Davis et al. 2021 (Johns Hopkins University, Baltimore, Estados Unidos)	ECA	27	MDD	2	20 mg/70 kg → 30 mg/70 kg	Lista de espera	4	GRID-HAMD QIDS-SR, BDI-II, PHQ-9, HAM-A, STAI, C-SSRS.	SP	Acompañamiento con dos facilitadores entrenados, basado en el enfoque humanista y no directivo desarrollado en Johns Hopkins. Incluyó preparación, dos sesiones con psilocibina y seguimiento integrativo. Se priorizó el apoyo empático y la apertura experiencial, sin intervenciones técnicas estructuradas.	Estudio realizado en un sólo centro con asignación a psilocibina inmediata o diferida (lista de espera), evaluando síntomas depresivos a las 4 semanas posteriores a la segunda sesión. La muestra consistió en adultos con sintomatología moderada, sin hospitalizaciones recientes ni ideación suicida activa. El seguimiento a largo plazo se reportó en un artículo por separado en una fase no comparativa del diseño.	Financiamiento mixto Público Estatal / Filantrópico (NIH/NIDA + JHCPCR)
Carhart-Harris R et al. 2021 (Imperial College London, Londres, Reino Unido.)	ECA	59	MDD	2	Psilocibina 25mg + Placebo	Psilocibina 1mg + Escitalopram 10 → 20mg	6	QIDS-SR-16 SDS, CGI-I, BDI-IA, PHQ-9, GAD-7, WEMWBS, MEQ30, 5D-ASC, C-SSRS.	SP	Proceso manualizado, basado en un modelo integrativo con raíces en terapias experienciales y de aceptación. Ambos grupos (psilocibina y escitalopram) recibieron apoyo estructurado con terapeutas entrenados. El modelo promovió apertura emocional y reflexión personal, sin intervenciones técnicas directivas.	Ensayo con asignación aleatoria 1:1, realizado en un centro académico del Reino Unido. El grupo experimental recibió psilocibina 25 mg en la semana 1 y una segunda dosis en la semana 3, con placebo oral diario. El grupo comparador recibió psilocibina 1 mg (mínimamente activa) en las mismas fechas, más escitalopram en comprimidos diarios (10 mg por 3 semanas y 20 mg por 3 semanas). Ambos grupos realizaron sesiones terapéuticas presenciales. Evaluación primaria a las 6 semanas. Único estudio con comparación directa entre psilocibina y un antidepresivo ISRS.	Financiamiento mixto Filantrópico / Privado (Mosley Trust + Compass)

Bogenschutz M.P. et al. 2022 (New York University Grossman School of Medicine, Estados Unidos.)	ECA	95	AUD	2	25 mg/70 kg → 25-40 mg/70 kg	Difenhidramina 25mg → 50-100mg	36	PHDD (TLFB) PDD, DPD, WHO, SIP-2R, EtG.	CBT+MET	Intervención estructurada basada en una adaptación del modelo COMBINE (Consorcio de investigación para intervenciones conductuales combinadas), que integra técnicas de entrevista motivacional y manejo conductual de adicciones. Incluyó 12 sesiones (4 de preparación, 2 con psilocibina o difenhidramina, y 6 de integración). Fue brindada por clínicos entrenados en acompañamiento psicodélico y tratamiento de AUD.	Primer ensayo multicéntrico para trastornos por consumo. Asignación aleatoria 1:1, con evaluación primaria a las 32 semanas tras una única dosis. El reclutamiento se realizó entre 2014 y 2020, primero en Nuevo México y luego en Nueva York; se detuvo anticipadamente por la pandemia, limitando el tamaño muestral. Completaron el estudio 93 de 95 participantes, con alta diversidad étnica. Se evaluó la integridad del cegamiento, que fue superado en >90% de los casos. Los participantes que aún cumplían criterios diagnósticos al final recibieron una segunda dosis en la semana 38, con 4 sesiones psicoterapéuticas adicionales y seguimiento extendido durante 18 semanas.	Financiamiento mixto Académico/ público estatal (NYU + NIAAA/NIH).
Goodwin G.M. et al. 2022 (COMPASS Pathfinder, Reino Unido)	ECA multicéntrico	233	TRD	1	25 mg, 10mg o 1mg	Psilocibina 1mg	12	MADRS BDI-II, CGI-S, SDS, EQ-5D-5L, C-SSRS, MSPS.	SP	Basado en el programa de entrenamiento COMP360 de Compass Pathways, de enfoque humanista y no directivo. Incluyó tres sesiones de preparación, una sesión de administración con dos terapeutas, y tres sesiones de integración posteriores. Se priorizó la contención emocional y la presencia compasiva.	Fase IIb, doble ciego, realizado en 22 sitios de investigación de América del Norte y Europa. Aleatorización por bloques, estratificada por país y uso reciente de antidepresivos. Intervención única con seguimiento principal a 3 semanas. Único con 3 grupos en función de la dosis, utilizó una microdosis activa (1 mg) como control, en lugar de placebo inerte. El grupo de 10mg no tuvo diferencias con el control por lo cual fue excluido de los análisis comparativos de esta revisión.	Compass Pathways
Raison et al. 2023 (Usona Institute, Wisconsin, Estados Unidos)	ECA multicéntrico	104	MDD	1	25mg	Niacina 100mg	6	BDI-II HADS-A, STAI-S, SDS, GAF, MEQ30.	SP	Basado en el Manual de Facilitadores de Usona, con orientación humanista-transpersonal. Incluyó 6 a 8 horas de preparación con dos facilitadores, sesión única con psilocibina y tres sesiones de integración. Se priorizó la actitud empática y la apertura introspectiva, sin intervención técnica estructurada.	Fase II, doble ciego, realizado en múltiples centros clínicos de Estados Unidos. Adultos con depresión mayor fueron asignados a una única dosis de psilocibina 25 mg o placebo inerte, con acompañamiento terapéutico estandarizado. Aleatorización 1:1 mediante sistema centralizado. Evaluación principal a las 5 semanas. El estudio fue interrumpido antes de completar el reclutamiento planificado.	Usona Institute
Von Rotz R. et al. 2023 (Neurophenomenology of Consciousness Lab, University of Zurich, Switzerland)	ECA	52	MDD	1	0,215 mg/kg	Manitol	2	MADRS, BDI-II STAI, MEQ30, 5D-ASC, PEQ.	SP	Acompañamiento manualizado, con dos terapeutas entrenados. El modelo fue no directivo, centrado en el apoyo emocional, introspección y contención. Incluyó dos sesiones preparatorias, la sesión de psilocibina, y dos sesiones de integración. Inspirado en el enfoque humanista de apoyo, sin aplicación de técnicas específicas.	Estudio con asignación aleatoria 1:1, con evaluación principal a los 14 días tras una única administración. Se comparó psilocibina en dosis moderada con placebo inerte, en contexto de acompañamiento terapéutico estandarizado. Realizado por un equipo académico independiente.	Financiamiento mixto Público / Institucional (Swiss National Science Foundation, Crowdfunding, the Swiss Neuromatrix Foundation, and the Heffter Research Institute)
Sloshower J. et al. 2023 (Yale University, New Haven, Estados Unidos)	ECA cruzado	19	MDD	1	0,3 mg/kg	Celulosa	16	HAM-D, HAM-A, QIDS-SR-16 MEQ30, SCID-5-CT, RAND-36.	ACT	Psicoterapia ACT. Modelo activo, experiencial y basado en valores, adaptado a contexto psicodélico. Incluyó dos sesiones de psicoeducación (2 h cada una), dos sesiones experimentales de 8 h, cuatro sesiones de debriefing de 1 a 2 h cada una, y dos sesiones de seguimiento de 1 h. La duración total varió entre 24 y 30 horas por participante.	Estudio piloto con asignación aleatoria 1:1, con evaluación primaria a las 2 semanas tras la intervención. Se comparó psilocibina más acompañamiento estructurado frente a lista de espera. Particularidad: primer ensayo clínico que integró formalmente la Terapia de Aceptación y Compromiso (ACT) como marco psicoterapéutico con psilocibina.	Financiamiento mixto Académico/filantropico (Yale Center for Psychedelic Science)

Rosenblat et al. 2024 (Braxia Health, Canadian Rapid Treatment Centre of Excellence (CRTCE), ON, Canada)	ECA	31	TRD	1	25mg x 2 o x 3	Lista de espera	24	MADRS, QIDS-SR-16, CGI-S, CGI-I, C-SSRS, YMRS, CADSS-23, BPRS, MEQ30. Exploratorias: MARRRS-28, WHO-5, PDQ-5-D, DSST, GAD-7	SP	Psicoterapia estructurada, realizada por una pareja de terapeutas con formación interdisciplinaria. Incluyó dos sesiones de preparación, una sesión con psilocibina o placebo, y tres sesiones de integración. Los terapeutas recibieron entrenamiento específico para el ensayo con supervisión continua. Se incorporó instrucción en atención espiritual sensible, con apoyo de un capellán clínico.	Estudio con asignación aleatoria 1:1, con evaluación primaria a los 14 días tras una única sesión de intervención. Posteriormente, todos los participantes ingresaron en una fase abierta con posibilidad de recibir psilocibina adicional según preferencia clínica. Incluyó pacientes con sintomatología depresiva grave, riesgo suicida y diagnóstico de trastorno bipolar tipo II.	Financiamiento mixto Institucional / Privado (Brain and Cognition Discovery Foundation + Usona Institute + Braxia Scientific)
---	-----	----	-----	---	----------------	-----------------	----	---	----	--	--	---

ECA: Ensayo controlado aleatorio **Diagnósticos (Dx)**: Tx: Trastorno, TDR: Trastorno depresivo resistente, TDM: Trastorno depresivo mayor, TsA: Trastorno de ansiedad, TxAD: Trastorno ansioso depresivo, Ca: Cáncer, Tx OH: Trastorno por consumo de alcohol.

Psicoterapia: psicoterapia de apoyo (SP, Supportive Psychotherapy), terapia asistida con psilocibina (PAT, Psilocybin-Assisted Therapy), terapia cognitivo-conductual (CBT, Cognitive Behavioral Therapy), terapia motivacional (MET, Motivational Enhancement Therapy), terapia de aceptación y compromiso (ACT, Acceptance and Commitment Therapy) y psicoterapia de orientación existencial (EOP, Existentially Oriented Psychotherapy).

Instrumentos primarios: MADRS: Escala de Depresión de Montgomery-Åsberg, BDI-II: Inventario de Depresión de Beck-II, HAM-D: Escala de Depresión de Hamilton, HAM-A: Escala de Ansiedad de Hamilton, HADS-A: Subescala de Ansiedad del Cuestionario de Ansiedad y Depresión Hospitalaria, HADS-D: Subescala de Depresión del Cuestionario de Ansiedad y Depresión Hospitalaria, HADS-T: Puntaje Total del Cuestionario de Ansiedad y Depresión Hospitalaria, QIDS-SR-16: Inventario de Depresión Autoinformado de Quick Inventory, PHDD: Porcentaje de Días de Consumo Excesivo de Alcohol (TLFB).

Instrumentos secundarios: BDI: Inventario de Depresión de Beck, BDI-IA: Inventario de Depresión de Beck – Versión IA, STAI: Escala de Ansiedad Estado y Rasgo, STAI-S: Escala de Ansiedad del Estado, STAI-T: Escala de Ansiedad del Rasgo, SDS: Escala de Discapacidad de Sheehan, CGI-S: Impresión Clínica Global – Severidad, CGI-I: Impresión Clínica Global – Mejoría, EQ-5D-5L: EuroQol 5 Dimensiones – 5 Niveles, C-SSRS: Escala de Gravedad de Suicidio de Columbia, MEQ30: Cuestionario de Experiencia Mística, MSPS: Cuestionario de Experiencia Mística – versión modificada, PEQ: Cuestionario de Evaluación Persistente de Efectos, GAF: Escala de Evaluación Global del Funcionamiento, SD-ASC: Cuestionario de Estados Alterados de Conciencia, POMS: Perfil de Estados de Ánimo, POMS-D: Subescala de Depresión del Perfil de Estados de Ánimo, HADS: Cuestionario de Ansiedad y Depresión Hospitalaria, SWBS: Escala de Bienestar Espiritual, DAP-R: Cuestionario de Actitudes ante la Muerte, PIL: Escala de Significado de Vida, SCID-5-CT: Entrevista Clínica Estructurada para el DSM-5 – Trastornos del Eje I, RAND-36: Encuesta RAND de Calidad de Vida Relacionada con la Salud, PHQ-9: Cuestionario de Salud del Paciente-9, WEMWBS: Cuestionario de Evaluación del Bienestar, MARRRS-28: McIntyre and Rosenblat Rapid Response Scale, WHO-5: Índice de Bienestar de la OMS, PDQ-5-D: Cuestionario de Déficit Percibido para Depresión, DSST: Test de Sustitución de Símbolos, GAD-7: Escala de Ansiedad Generalizada, HRS: Escala de Intensidad de la Experiencia, BSI: Cuestionario Breve de Síntomas, DEM: Cuestionario de Miedo a la Muerte, HAI: Escala de Ansiedad ante la Muerte, DAS: Escala de Aceptación ante la Muerte, DTS: Escala de Transformación ante la Muerte, WHOQOL-BREF: Calidad de Vida (versión abreviada OMS), FACIT-SWB: Bienestar Espiritual (FACIT), PDD: Porcentaje de Días de Consumo de Alcohol (Time Line Follow Back TLFB), DPD: Promedio de Bebidas por Día (TLFB), WHO: Niveles de Riesgo según la Organización Mundial de la Salud, SIP-2R: Índice Breve de Problemas relacionados al consumo de alcohol, EtG: Etanol Glucurónico (biomarcadores).

Tabla 3. Seguridad de la PAP en los ensayos clínicos seleccionados. Resultados enfocados en los grupos experimentales.

Autor	n	EAS	Aceptabilidad	Discontinuación	Descripción
Grob C.S. et al. 2011 (UCLA, California, Estados Unidos)	12	No	Alta	Moderada	No se registraron EAS. Se observaron efectos simpaticomiméticos leves sin secuelas, incluso en sujetos con arritmias basales. Buena tolerancia psicológica, sin ansiedad severa ni disolución ansiosa del ego. Se reportaron 4 discontinuaciones a largo plazo (33,3%) no atribuibles a la intervención (1 oncológica, 1 mudanza y 2 logísticas)
Griffiths R.R. et al. 2016 (Johns Hopkins University, Baltimore, Estados Unidos)	29	No	Moderada	Baja	Se documentó un suicidio en el grupo control, según el protocolo, pero no hubieron EAS en el grupo experimental. Se observaron efectos fisiológicos leves y transitorios (↑ PA y FC), junto con disconfort psicológico en aproximadamente un tercio de los participantes, ansiedad episódica en cerca de una cuarta parte y náusea en una minoría. Tres participantes del grupo experimental no toleraron la intervención y fueron retirados antes de la evaluación primaria (89,7%). No se registraron abandonos posteriores.
Ross S. et al. 2016 (New York University School of Medicine, Estados Unidos)	15	No	Alta	Moderada	No se reportaron EAS. Se observaron efectos transitorios frecuentes (↑ PA y FC, migraña, náusea, ansiedad), incluyendo un caso de ideación paranoide con alteración formal del pensamiento, sin secuelas. Todos los participantes del grupo experimental completaron la fase aguda (100%). Tres discontinuaciones (21,4%) ocurrieron durante el seguimiento prolongado.
Davis et al. 2021 (Johns Hopkins University, Baltimore, Estados Unidos)	15	No	Alta	Moderada	Sin EAS. Se registraron efectos transitorios como cefaleas frecuentes, elevaciones leves de presión arterial y experiencias emocionales desafiantes, sin necesidad de intervención. Todos los participantes del grupo experimental completaron la fase aguda (100%). Dos abandonos posteriores (13,3%) ocurrieron durante el seguimiento que fue a mediano plazo (4 semanas).
Carhart-Harris R. et al. 2021 (Imperial College London, Londres, Reino Unido)	30	No	Alta	Baja	Sin EAS. Se registraron eventos adversos frecuentes como cefalea (hasta dos tercios), náusea y migraña, sin requerir intervención médica. Tres participantes del grupo de psilocibina no completaron la intervención, dos por restricciones sanitarias y uno por ruptura del cegamiento (10%). Cabe destacar que la tasa de abandono fue mayor en el grupo escitalopram (17%), en su mayoría por efectos adversos del tratamiento.
Bogenschutz M.P. et al. 2022 (New York University Grossman School of Medicine, Estados Unidos)	49	No	Moderada	Baja	En el grupo control se documentaron 3 EAS: dos hospitalizaciones por riesgo suicida y un caso de desgarro de Mallory-Weiss. Más no se reportaron EAS en el grupo experimental. Cerca del 40% del grupo experimental reportó eventos adversos leves y transitorios, principalmente náuseas y cefalea. Cinco participantes no completaron ambas dosis, por razones personales o sanitarias (89,6%). Tres abandonos adicionales ocurrieron durante el seguimiento (6,1%).
Goodwin G.M. et al. 2022 (COMPASS Pathfinder, Reino Unido)	79	Sí	Alta	Baja	Se reportaron 4 EAS en el grupo experimental (conducta suicida, autolesiones y ↑ severidad del trastorno mental) y 1 EAS no atribuible a la intervención en el grupo control (hospitalización médica). Aunque se documentaron también efectos adversos severos en distintas fases del seguimiento, la aceptabilidad se mantuvo alta (90%). Los eventos más comunes fueron cefalea, náusea y mareo, en general leves y transitorios. La discontinuación en el grupo experimental fue baja (6,3%), sin atribución causal a la intervención.
Raison et al. 2023 (Usona Institute, Wisconsin, Estados Unidos)	51	No	Alta	Baja	Se reportaron 3 EAS en el grupo experimental (nefrolitiasis, hernia incisional y apendicitis), ninguno relacionado con la intervención. La mayoría de los efectos adversos fueron leves y transitorios, con mayor frecuencia en el grupo experimental (cefalea, náuseas, alteraciones perceptuales). No se observaron conductas suicidas; la ideación de muerte fue más frecuente en el grupo control. El 98% completó la fase aguda, y la discontinuación en el seguimiento fue baja (2%).
Von Rotz R. et al. 2023 (Neurophenomenology of Consciousness Lab, University of Zurich, Switzerland)	26	No	Alta	Moderada	No se reportaron EAS. Los efectos adversos fueron leves y transitorios, destacándose cefalea, náuseas, mareo y diarrea en el grupo de psilocibina. Se observó un aumento transitorio de la presión arterial, sin repercusiones clínicas ni necesidad de intervención. Tres participantes del grupo experimental (11,1%) abandonaron el estudio durante el seguimiento, dos por reinicio de tratamiento farmacológico y uno por razones sanitarias (discontinuación moderada). La aceptabilidad fue alta.

Sloshower J et al. 2023 (Yale University, New Haven, Estados Unidos)	15	Sí	Alta	Baja	Se reportó 1 EAS en el grupo experimental (6,7%), correspondiente a una hospitalización psiquiátrica por empeoramiento depresivo e ideación suicida. La mayoría de los participantes toleraron bien la intervención, con eventos adversos leves y transitorios como cefalea, ansiedad y disforia. Todos los participantes que recibieron psilocibina completaron el seguimiento previsto, aunque por el diseño del estudio 4 participantes abandonaron antes de recibir la intervención. Se evaluó el potencial adictivo y no se observaron diferencias significativas en el deseo de volver a consumir la sustancia.
Rosenblat et al. 2024 (Braxia Health, Canadian Rapid Treatment Centre of Excellence, ON, Canada)	16	No	Alta	Baja	No se reportaron EAS. Se documentaron múltiples eventos adversos leves a moderados, mayormente esperados y transitorios, resueltos dentro de las 48 horas posteriores a cada dosis. Se registró un caso aislado de excitación genital persistente, sin aparentes consecuencias clínicas graves. Todos los participantes completaron la fase aguda; uno abandonó posteriormente por decisión personal (3,4%), en el contexto de una muestra con depresión severa y alta resistencia terapéutica.

Siglas: † (aumenta), ‡ (disminuye) PA: presión arterial, FC: frecuencia cardíaca.

Tabla 4. Eficacia de la PAP en los ensayos clínicos seleccionados. Efectos absoluto en los grupos experimentales.

Autor	n	Instrumento	$\Delta\bar{x}$ CP	$\Delta\bar{x}$ MP	$\Delta\bar{x}$ LP	Respuesta \div	Remisión \div	Experiencia	Descripción
Grob C.S. et al. 2011 (UCLA, California, Estados Unidos)	12	BDI	(+)	(+)	(+) #	(n/r)	(n/r)	(n/r)	Diferencias de medias post intervención de -4.7 (4.62) al día 1, -6.1 (4.5) a la semana 2 y -8.28 (4.71) a la semana 24. No se reportaron tasas de respuesta o remisión, ni correlaciones con la intensidad de la experiencia. Tampoco se informaron diferencias significativas respecto al grupo control.
		STAI-t	(+)	(+)*	(+) #	(n/r)	(n/r)	(n/r)	Cambio en la media de -5.09 al día 1, -7.31 a la semana 2 y -7.48 a la semana 24. No se reportaron tasas de respuesta ni remisión, ni correlaciones con la intensidad de la experiencia. El efecto fue significativamente mayor al grupo control en el seguimiento a 1 y 3 meses.
Griffiths, R. R. et al. 2016 (Johns Hopkins University, Baltimore, Estados Unidos)	29	GRID-HAMD 17	n/r	(+)*	(+) #	79%	71%	correlación	Se observaron diferencias de medias de -16.2 (1.42) a la semana 5 y -16.61 (1.62) a la semana 24. Las tasas de respuesta fueron 92% y 79%, y las de remisión 60% y 71% a MP y LP, respectivamente. Se estableció una correlación significativa entre la intensidad de la experiencia mística (MEQ30) y la mejoría en GRID-HAMD ($r = -0.41$), junto con múltiples dimensiones de bienestar psicológico y existencial. Estas diferencias fueron significativas respecto al grupo control hasta el mediano plazo.
		HAM-A	n/r	(+)*	(+) #	83%	63%	correlación	Se observó una disminución sostenida en el grupo experimental con una diferencia de medias de -17.5 (1.61) a la semana 5 y -18.69 (1.61) a la semana 24. Se reportaron diferencias significativas respecto al grupo control a mediano plazo. Las tasas de respuesta fueron 76% y 83%, y las de remisión 52% y 63%, respectivamente. La mejoría en HAM-A se correlacionó significativamente con la intensidad de la experiencia mística ($r = -0.59$), en consonancia con múltiples indicadores de bienestar psicológico y existencial.
Ross Set al. 2016 (New York University School of Medicine, Estados Unidos)	15	HADS-D	(+)*	(+)*	(+) #	85.2%	83.1%	correlación	Se observó una diferencia de medias de -3.31 (1.3) al día 1, -2.53 (1.28) a la semana 7 y -3.29 (1.31) a la semana 24. Las tasas de respuesta a CP, MP y LP fueron 81%, 77.7% y 85.2%, y de remisión 80%, 67.7% y 83.1%, respectivamente. La intensidad de la experiencia mística medida por el MEQ mediaba parcialmente el efecto terapéutico de la psilocibina sobre esta escala ($ab = 0.43$, IC 95% 0.01-1.23). Se reportaron diferencias significativas respecto del grupo control desde el corto al mediano plazo (día 1 a semana 7).
		HADS-A	(+)*	(+)*	(+) #	77.8%	n/r	correlación	Se observó una diferencia de medias intragrupo de -5.56 (0.37) al día 1, -4.42 (0.40) a la semana 7 y -6.31 (0.42) a la semana 24 (fase abierta del ensayo). Las tasas de respuesta fueron 71.6% a CP, 58.4% a MP y 77.8% a LP. No hubo reporte de remisión. La intensidad de la experiencia mística medida por el MEQ mediaba parcialmente el efecto terapéutico de la psilocibina sobre esta escala ($ab = 0.46$, IC 95% 0.01-0.97). Se reportaron diferencias significativas respecto del grupo control desde el corto al mediano plazo.
Davis et al. 2021 (Johns Hopkins University, Baltimore, Estados Unidos)	15	GRID-HAMD	(+)*	(+)*	(+) #	75%*	58,%*	sin correlación	Diferencia de medias de -14.9 (2.21) a la semana 1, -14.4 (1.87) a la semana 4 y -15.1 (1.8) a la semana 48 (este último dato fue reportado en una publicación posterior por Gukasyan et al. Las tasas de respuesta fueron 71% a CP, 71% a MP y 75% a LP, y de remisión 58% a CP, 54% a MP y 58% a LP, respectivamente. Aunque los autores destacan que la experiencia con psilocibina fue intensa, significativa e introspectiva, no se reportaron correlaciones cuantitativas entre dicha experiencia y los cambios en los puntajes depresivos. Hubo diferencias significativas respecto del grupo control desde el corto al mediano plazo en todas las medidas.
Carhart-Harris Ret al. 2021 (Imperial College London, Londres, Reino Unido.)	30	QIDS-SR 16	(+)	(+)	(n/r)	70%	46,70%	(n/r)	Diferencia de medias intragrupo de -6.9 (0.81) a la semana 1 y -8 (1.0) a la semana 6. Las tasas en estos puntos de corte de respuesta fueron 58.5% y 70%, y de remisión 57.1% y 46.7%, respectivamente. No se reportaron datos sobre la intensidad de la experiencia mística ni su correlación con los resultados clínicos. No se reportaron diferencias significativas respecto del grupo control.

Bogenschutz M.P. et al. 2022 (New York University Grossman School of Medicine, Estados Unidos.)	49	PHDD / WHO-Risk	(+)	(+)	(+)*	62.5%	48 %	(n/r)	PHDD (TLFB): Se observó una reducción en los días de consumo de alcohol con una diferencia de medias de -32.01 (5.94) a la semana 1, -32.37 (5.95) a la semana 4 y -46.77 (5.95) a la semana 32. Las tasas de abstinencia y ausencia de consumo pesado (Who-Risk) fueron, respectivamente, 23% y 33% a mediano plazo, y 48% y 62.5% a largo plazo. No se reportaron análisis de correlación entre la intensidad de la experiencia mística y los resultados clínicos, aunque los puntajes del MEQ indican que las experiencias con psilocibina fueron intensas (MEQ: 0.59 y 0.64 en las sesiones 1 y 2, respectivamente), en contraste con valores bajos en el grupo control. Se reportaron diferencias significativas respecto del grupo control a largo plazo.
Goodwin G.M. et al. 2022 (COMPASS Pathfinder, Reino Unido)	79	MADRS	(+)*	(+)*	(+)	20.2%	26.6 %	(n/r)	Se observó una diferencia de medias de -13.0 (0.63) a la semana 1, -12.0 (0.65) a la semana 3 y -9.5 (0.85) a la semana 12. Las tasas de respuesta a CP, MP y LP fueron 44.3%, 36.7% y 20.25% respectivamente. Las tasas de remisión a CP, MP y LP 31.7%, 29.1% y 26.6%. La correlación con la experiencia mística no fue reportada. Estas diferencias fueron significativas respecto del grupo control a corto y mediano plazo tanto en diferencias como tasas, pero no a largo plazo.
Raison et al. 2023 (Usona Institute, Wisconsin, Estados Unidos)	51	MADRS	(+)*	(+)*	(n/r)	41.7%*	25%	(n/r)	Se observó una diferencia de medias de -17.8 (1.62) a la semana 1 y -19.1 (1.79) a la semana 6. Las tasas de respuesta fueron 52.9% a CP y 41.7% a MP, y de remisión 35.2% a CP y 25% a MP. La correlación con la experiencia mística/trascendental no fue reportada. Estas diferencias fueron significativas respecto del grupo control tanto en la diferencia de medias, como en las tasas de respuesta, pero no en la remisión.
Von Rotz R. et al. 2023 (Neurophenomenology of Consciousness Lab, University of Zurich, Switzerland)	26	MADRS	(+)*	(+)*	(n/r)	58%*	54%*	sin correlación	Tras la intervención se obtuvo una diferencia de medias de -14.4 (2.62) al día 1 y -13 (3.33) a la semana 2. Las tasas de respuesta fueron 69% a CP y 58% a MP, y de remisión 54% a MP. La intensidad de la experiencia no se asoció significativamente con los resultados terapéuticos ($r = -0.38$; $p = 0.059$). Se reportaron diferencias significativas respecto del grupo control tanto en las diferencias de medias, como en las tasas de respuesta y remisión.
Sloshower J. et al. 2023 (Yale University, New Haven, Estados Unidos)	15	QIDS-SR 16	(+)	(+)	(+)*	100%	47%	sin correlación	Diferencia de medias luego de la intervención de -7 (1.84) a la semana 1, -5.1 (1.84) a la semana 2 y -2.2 (1.91) a la semana 16 (fase abierta). Las tasas de respuesta y remisión fueron reportadas sólo a mediano plazo, siendo 100% y 47% respectivamente. No se observó una correlación significativa entre la experiencia mística y los resultados en el grupo experimental. No se reportaron diferencias significativas respecto del grupo control en el corto ni mediano plazo.
Rosenblat et al. 2024 (Braxia Health, Canadian Rapid Treatment Centre of Excellence, ON, Canada)	16	MADRS	(+)	(+)*	(+)*	(n/r)	(n/r)	(n/r)	Diferencia de medias de -11.3 (1.98) a la semana 1, -9.6 (1.9) a la semana 2 y -12.2 (1.3) a la semana 24 (fase abierta con dosis reiteradas). No se reportaron tasas de respuesta ni remisión. Tampoco se informó una correlación entre la experiencia mística y los resultados clínicos. Estas diferencias fueron significativas respecto del grupo control a mediano plazo.

(*) Fase abierta según el diseño del estudio, (-) Reporte al final del seguimiento del grupo experimental vs el control, (*) Estadísticamente significativo respecto al grupo control.

Síglas: interpretación del valor de cambio en la media (ΔX) a CP (Corto Plazo 1 semana), MP (Mediano plazo semana 2 a 6), LP (Largo plazo >semana 6), (+) (favorable), (-) (no favorable), (n/r) (no reportado).

En la columna descripción los puntajes entre paréntesis corresponden al error estándar de la diferencia de medias (SEM)

6.4. Resultados de Eficacia

Los resultados cualitativos de eficacia permiten examinar los desenlaces observados en los grupos experimentales según cada estudio, y se presentan en la [tabla 4](#). La mayoría de los ensayos reportó mejorías clínicas a corto y mediano plazo, expresadas como reducciones en los puntajes de ansiedad o depresión, algunas de ellas con significación estadística frente al placebo. En cambio, los datos a largo plazo fueron menos frecuentes, y en su mayoría corresponden a fases abiertas en las que los grupos ya no permanecen aleatorizados. Por otra parte, no todos los estudios reportaron desenlaces clínicos como respuesta o remisión, pero entre aquellos que sí lo hicieron, las tasas observadas en los grupos que recibieron psilocibina fueron altas al final del seguimiento. También se identificó que sólo cinco estudios exploraron la correlación entre la experiencia subjetiva inducida por la psilocibina y los cambios clínicos observados, y de ellos solo dos describieron una relación positiva entre ambas variables. La descripción completa se encuentra tabulada.

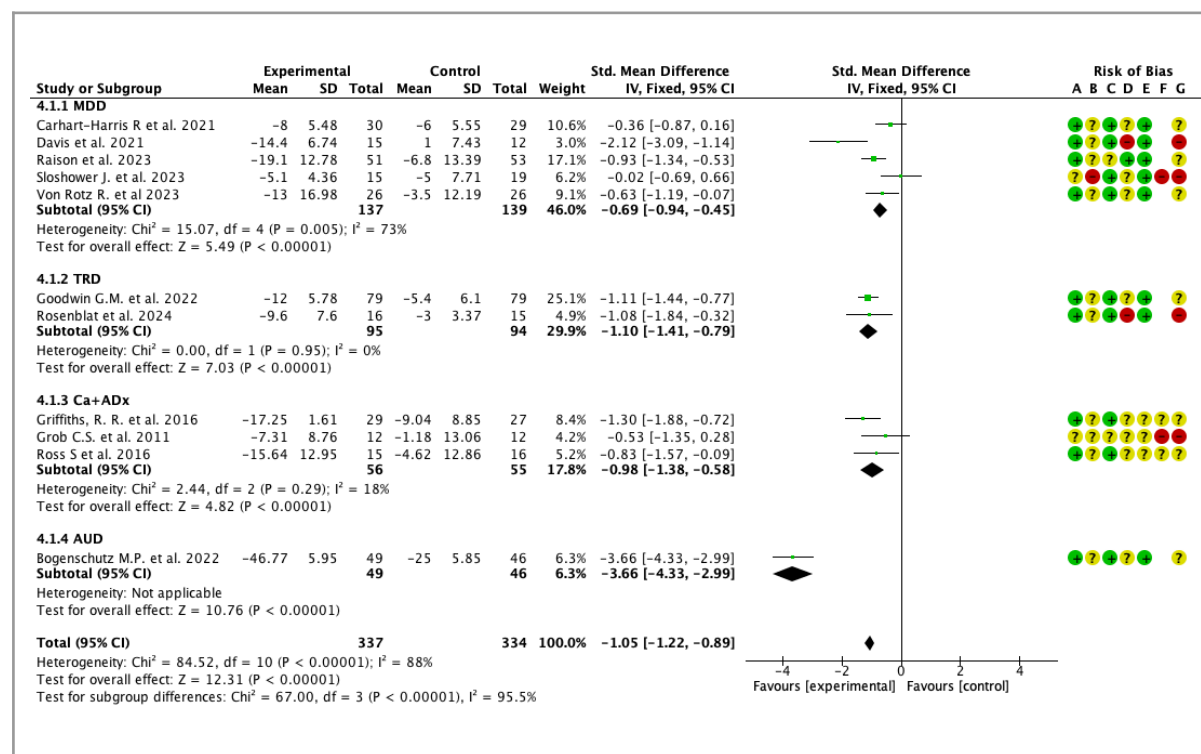


Figura 10. Forest plot de eficacia: diferencia de medias estandarizadas (SMD) agrupada por diagnóstico clínico.

A la derecha se presenta el riesgo de sesgo evaluado con RoB 2. Letras de los dominios de riesgo de sesgo: (A) selección, (B) desempeño, (C) desgaste, (D) detección, (E) informe selectivo, (F) arrastre, (G) evaluación general. Siglas. AUD: trastorno por uso de alcohol; Ca+ADx: trastorno ansioso y depresivo asociado a cáncer; MDD: trastorno depresivo mayor; TRD: trastorno depresivo resistente.

Elaborado en RevMan 5.4.1

En cuanto a los resultados cuantitativos, en la [figura 10](#) se presentan los resultados generales de eficacia mediante diferencias de medias estandarizadas (SMD) agrupadas por diagnóstico clínico y momento de evaluación (punto temporal del resultado primario elegido por los autores), con el objetivo de estimar la magnitud global del efecto de la PAP en cada categoría diagnóstica. Para el subgrupo de trastorno depresivo mayor (MDD), que incluyó cinco estudios, se observó una diferencia de medias estandarizada de -0.69 (IC 95%: -0.94 a -0.45; $p < 0.00001$), con una heterogeneidad moderada ($I^2 = 73\%$). En el subgrupo de trastorno depresivo resistente (TRD), se analizaron dos estudios con una SMD agrupada de -1.10 (IC 95%: -1.41 a -0.79; $I^2 = 0\%$). Para los estudios en pacientes con trastornos mentales asociados a cáncer (Ca+ADx), la SMD fue de -0.98 (IC 95%: -1.38 a -0.58; $I^2 = 18\%$). En cuanto al estudio realizado en trastorno por uso de alcohol (AUD), se reportó una diferencia de medias estandarizada de -3.66 (IC 95%:

-4.33 a -2.98). El efecto global agrupado de todos los estudios fue de -1.05 (IC 95%: -1.22 a -0.89; $I^2 = 88\%$), y el test de diferencias entre subgrupos resultó estadísticamente significativo ($p < 0.00001$).

Posteriormente, se analizan por separado las tasas de respuesta y remisión clínica para cada grupo diagnóstico mediante razones de riesgo (RR), con el fin de facilitar la interpretación clínica y permitir comparaciones más directas con otras intervenciones.

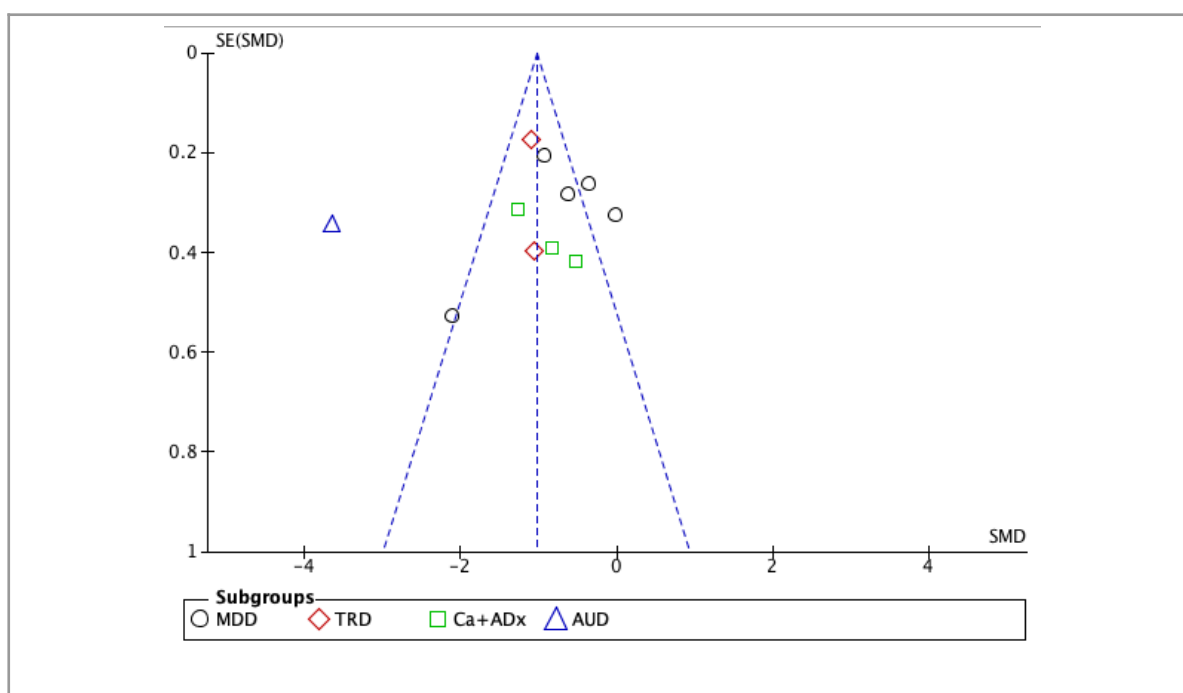
Finalmente, se incluyen como material complementario los análisis agrupados de respuesta y remisión (todos los diagnósticos combinados), en el [anexo 3](#). En la sección de análisis por subgrupos se presentan graficadas las tasas de respuesta y remisión separadas para cada diagnóstico.

6.4.1 Sesgo de publicación

Para explorar la posibilidad de sesgo de publicación, se construyó un funnel plot basado en los resultados de eficacia continua (SMD) agrupados por diagnóstico, [figura 11](#).

El gráfico mostró una distribución general simétrica de los estudios alrededor del efecto medio, sin evidencia clara de asimetría. Se observó una leve concentración de estudios con efectos más marcados hacia la izquierda del eje central, aunque esta asimetría parece explicarse en parte por la inclusión del único estudio disponible en trastorno por uso de alcohol,⁹⁵ que reportó un efecto extremadamente alto (SMD: -3.66) y con elevada incertidumbre.

Aunque en este caso el gráfico incluye las líneas de referencia del intervalo de confianza del 95% esperado en ausencia de sesgo, no se aplicaron pruebas estadísticas formales de asimetría (como Egger o Begg), ya que estas requieren al menos diez estudios independientes que informen el mismo desenlace de forma comparable. En este metaanálisis, si bien se incluyeron 11 estudios, los datos se encuentran agrupados por diagnóstico y presentan heterogeneidad en los instrumentos y condiciones clínicas, lo que reduce la comparabilidad directa entre estudios. Por este motivo, el funnel plot se interpreta únicamente como una herramienta visual complementaria. No se construyeron funnel plots para los desenlaces dicotómicos debido a la baja comparabilidad entre estudios y al número reducido de datos por subgrupo.



6.4.2. Análisis por subgrupos según trastorno y temporalidad

6.4.2.1. Cáncer y trastorno ansioso depresivo (Ca+ADx)

En el grupo de pacientes con cáncer se priorizó para evaluar SMD y respuesta el análisis de los efectos de la psilocibina sobre el síndrome de ansiedad, dado que este dominio fue el más consistentemente reportado y conceptualmente relevante en relación con la angustia existencial. Mientras que para remisión se optó por los resultados sobre el síndrome depresivo para maximizar las comparaciones con los datos disponibles.

El análisis de la variable continua para ansiedad mostró un tamaño del efecto grande a favor del grupo experimental (SMD: -0.94; IC 95%: -1.40 a -0.48), con baja heterogeneidad ($I^2 = 29\%$). Este resultado incluyó los tres estudios disponibles,^{89,90,96} como se puede observar en la [figura 10](#).

En adelante para los resultados de respuesta y remisión se da una discrepancia entre dominios (ansiedad para respuesta, depresión para remisión), esto representa una limitación metodológica derivada de la heterogeneidad en el reporte de desenlaces por parte de los estudios originales. En ese sentido, el estudio de Grob et al.⁸⁹ no reportó eventos dicotómicos (respuesta o remisión) y fue excluido de los análisis dicotómicos, aunque sus resultados continuos de ansiedad fueron consistentes con los demás estudios. El estudio de Ross et al.⁹⁶ reportó de manera consistente resultados de ansiedad para todas las variables analizadas, excepto para remisión de ansiedad, esto motivó las comparaciones presentadas.

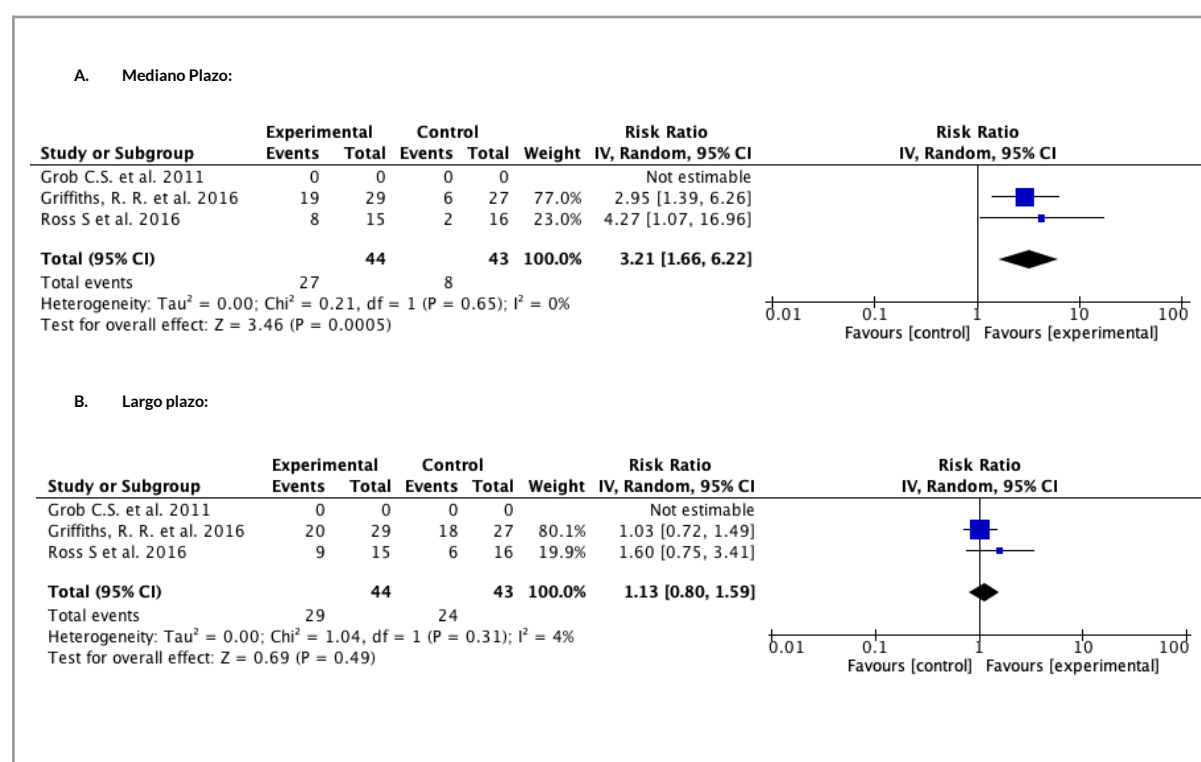


Figura 12. Resultados de eficacia: riesgo relativo de respuesta clínica con PAP en Ca+ADx agrupado por tiempo.

A. Resultados a mediano plazo. B. Resultados a largo plazo. No se grafican resultados a corto plazo porque sólo se reportaron en uno de los estudios seleccionados. Siglas. Ca+ADx: cáncer asociado a trastorno ansioso y depresivo.

Elaborado en RevMan 5.4.1.

Los efectos a corto plazo fueron analizados únicamente en el estudio de Ross et al. (2016)⁹⁶ que reportó una mayor tasa de respuesta en ansiedad (medida por la escala HAM-A) en el grupo tratado con psilocibina, con 10 de 15 participantes que respondieron frente a 4 de 16 en el grupo control. Este resultado no fue incluido en el meta-análisis agrupado por ausencia de datos comparables en los otros estudios, pero sugiere un efecto rápido tras la intervención. Se estimó un RR de 2.67 (IC 95%: 1.02 a 6.7; $p = 0.04$), alcanzando significación estadística, lo que sugiere una posible diferencia temprana que debe interpretarse con cautela debido al tamaño muestral reducido.

Como se observa en la [figura 12](#), a mediano plazo se agruparon los datos de respuesta en las escalas de ansiedad reportadas,^{90,96} observándose un efecto significativo a favor del grupo experimental (RR: 3.21; IC 95%: 1.66 a 6.22; $I^2 = 0\%$). Este hallazgo fue consistente con los resultados continuos de la SMD y representa el momento en que se observó la mayor magnitud del efecto clínico. A largo plazo, ambos estudios también reportaron tasas de respuesta clínica en ansiedad, aunque con una reducción en la magnitud del efecto (RR: 1.13; IC 95%: 0.80 a 1.59; $I^2 = 0\%$), sin alcanzar significación estadística. Esto sugiere una atenuación progresiva de las diferencias entre los grupos con el paso del tiempo, compatible con el diseño cruzado de estos ensayos ya que ambos grupos recibieron la intervención para este punto temporal.

En cuanto a la remisión clínica, en estos dos estudios, los datos disponibles provienen exclusivamente de escalas de depresión (GRID-HAMD y HADS-D). Reportan a mediano plazo, una tendencia levemente significativa hacia una mayor remisión en el grupo experimental (RR: 2.22; IC 95%: 1.04 a 4.73; $I^2 = 35\%$). A largo plazo, el resultado fue de una tendencia similar pero no significativo (RR: 1.32; IC 95%: 0.89 a 1.96; $I^2 = 0\%$). Se puede ver graficado en la [figura 13](#).

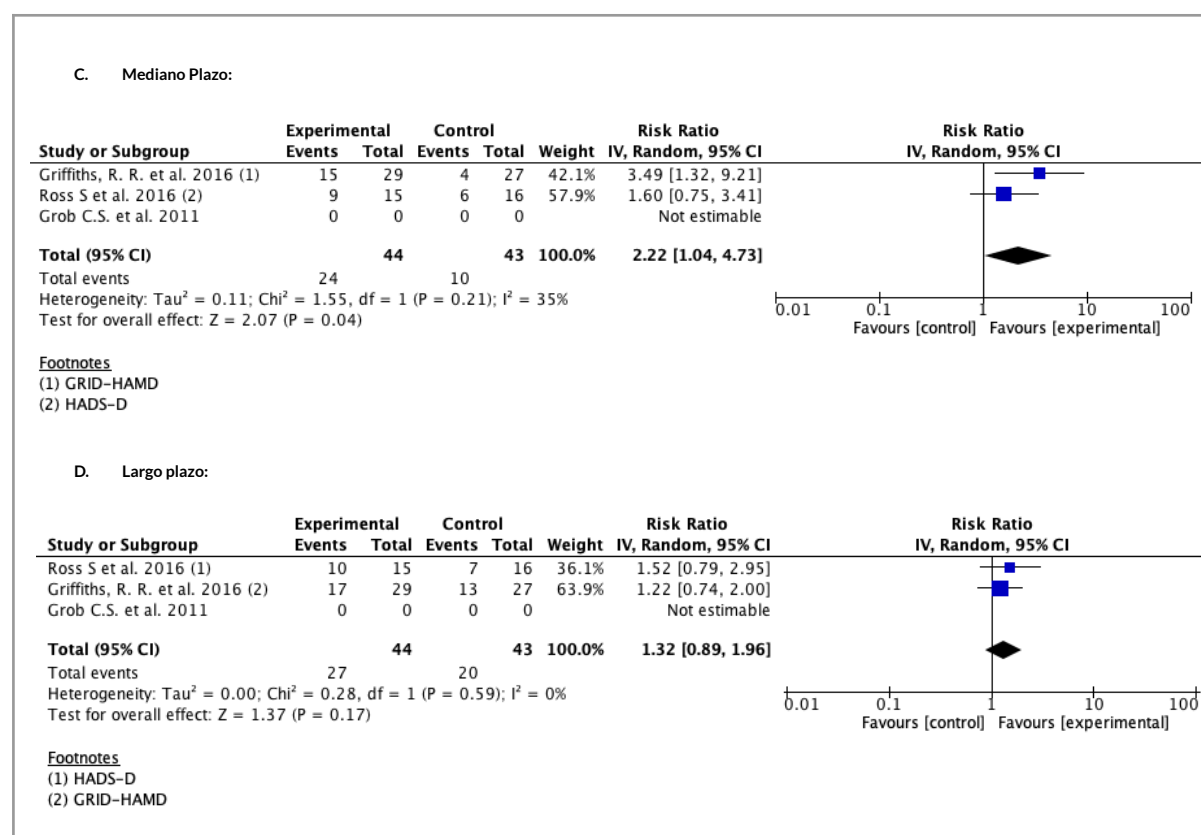


Figura 13. Resultados de eficacia: riesgo relativo de remisión clínica con PAP en Ca+ADx agrupado por tiempo.

C. Resultados de remisión a mediano plazo. B. Resultados de remisión a largo plazo. No se reportaron valores comparables a corto plazo.
Siglas. Ca+ADx: cáncer asociado a trastorno ansioso y depresivo.

Elaborado en RevMan 5.4.1.

6.4.2.2. Trastorno depresivo mayor (MDD) y resistente (TRD)

En los estudios que evaluaron síntomas depresivos, se contemplaron dos poblaciones clínicas: pacientes con trastorno depresivo mayor (MDD) y aquellos con trastorno depresivo resistente (TRD), una categoría que en algunos estudios incluyó casos de mayor complejidad clínica, como pacientes con trastorno bipolar. Para los análisis continuos (SMD), se distinguieron ambos grupos con el objetivo de preservar la especificidad diagnóstica y explorar posibles diferencias en la magnitud del efecto. En cambio, para los desenlaces clínicos discretos/dicotómicos (respuesta y remisión), se optó por un análisis conjunto debido a que varios estudios no reportaron estos desenlaces por separado y a que el principal ensayo disponible (Goodwin et al., 2022)⁹⁷ incluyó una muestra amplia que abarca ambos perfiles diagnósticos. Esta decisión buscó maximizar la comparabilidad temporal y facilitar la interpretación clínica global de los eventos.

En el subgrupo de MDD, que incluyó cinco estudios^{50,88,91,92,94}, se observó un efecto global favorable al grupo tratado mediante PAP, con una diferencia de medias estandarizada de -0.69 (IC 95%: -0.94 a -0.45). La heterogeneidad fue moderada ($I^2 = 73\%$), atribuible a diferencias en los esquemas terapéuticos, las dosis administradas y los tiempos de seguimiento. En el subgrupo de TRD, que incluyó dos estudios,^{87,93} el efecto fue mayor y más consistente (SMD: -1.10; IC 95%: -1.41 a -0.79), con heterogeneidad nula ($I^2 = 0\%$), aunque sugiere un impacto clínico mas estable en esta subpoblación se trata de una comparación con número limitado de estudios. Estos resultados se presentan graficados en la [figura 10](#).

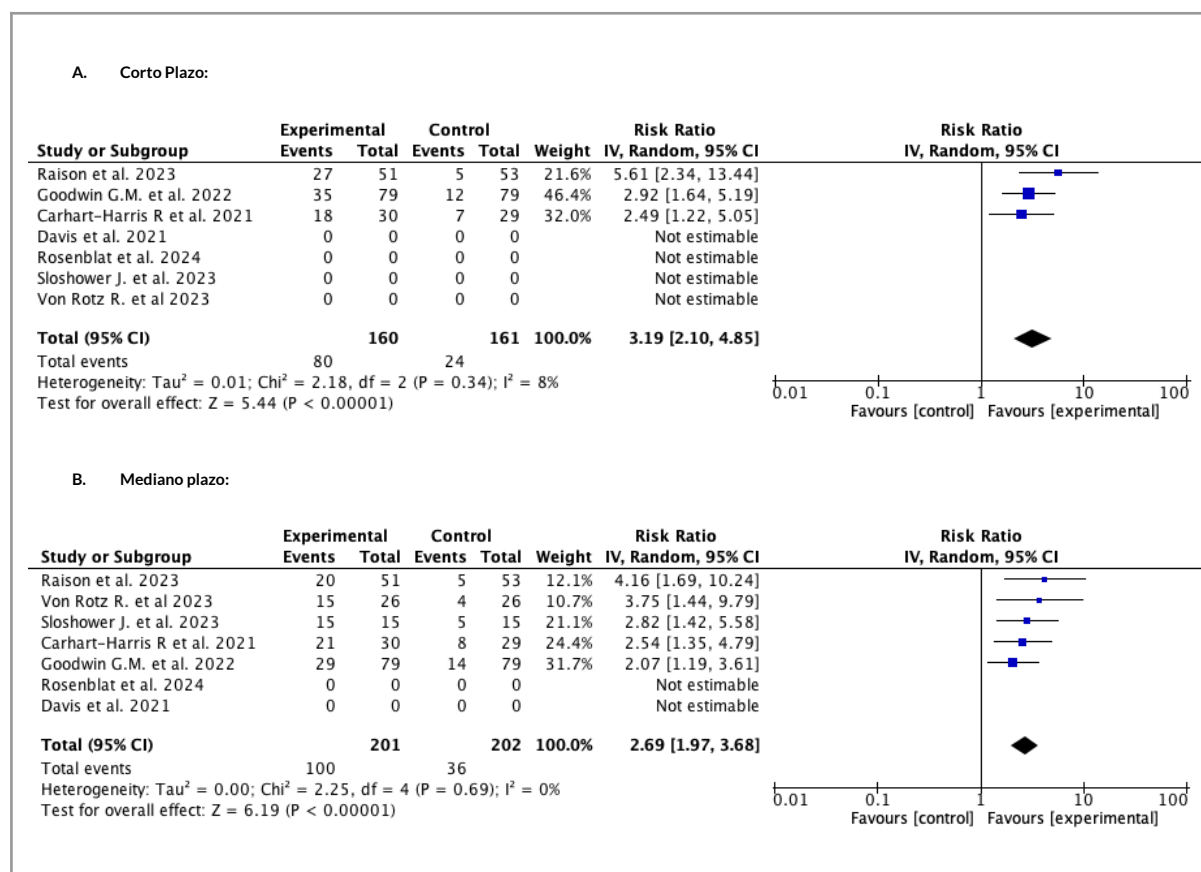


Figura 14. Resultados de eficacia: riesgo relativo de respuesta clínica con PAP en MDD y TRD agrupado por tiempo.

A. Resultados de respuesta a corto plazo. B. Resultados de respuesta a mediano plazo. No se reportaron valores comparables a largo plazo.
Siglas. MDD trastorno depresivo mayor, TRD trastorno depresivo resistente.

Elaborado en RevMan 5.4.1.

Los resultados dicotómicos fueron graficados en las [figuras 14 y 15](#). De tal manera se puede describir a corto plazo, tres estudios aportaron datos de respuesta clínica y cinco estudios de remisión. Un total de 80 de 160 participantes del grupo experimental alcanzaron respuesta clínica, frente a 24 de 161 en el grupo control (RR: 3.19; IC 95%: 2.10 a 4.85; $I^2 = 8\%$). En cuanto a la remisión, 60 de 160 participantes en el grupo experimental alcanzaron este desenlace, frente a 21 de 161 en el grupo control (RR: 2.69; IC 95%: 1.74 a 4.16; $I^2 = 0\%$).

A mediano plazo, se registraron 100 de 201 respuestas en el grupo experimental frente a 36 de 202 en el grupo control (RR: 2.69; IC 95%: 1.97 a 3.68; $I^2 = 0\%$), y 70 de 201 participantes alcanzaron remisión en el grupo experimental frente a 22 de 206 en el grupo control (RR: 3.16; IC 95%: 2.05 a 4.88; $I^2 = 0\%$).

A largo plazo, el único estudio con datos fue el de Goodwin et al. (2022),⁸⁷ en población con TRD. En el cual 16 de 79 participantes del grupo experimental alcanzaron respuesta clínica, frente a 8 de 79 en el grupo control (RR: 2.00; IC 95%: 0.91 a 4.40; $p = 0.085$). Para remisión, 21 de 79 participantes del grupo experimental lograron este desenlace, frente a 9 de 79 en el grupo control (RR: 2.33; IC 95%: 1.14 a 4.77; $p = 0.020$), con un efecto clínicamente relevante y estadísticamente significativo.

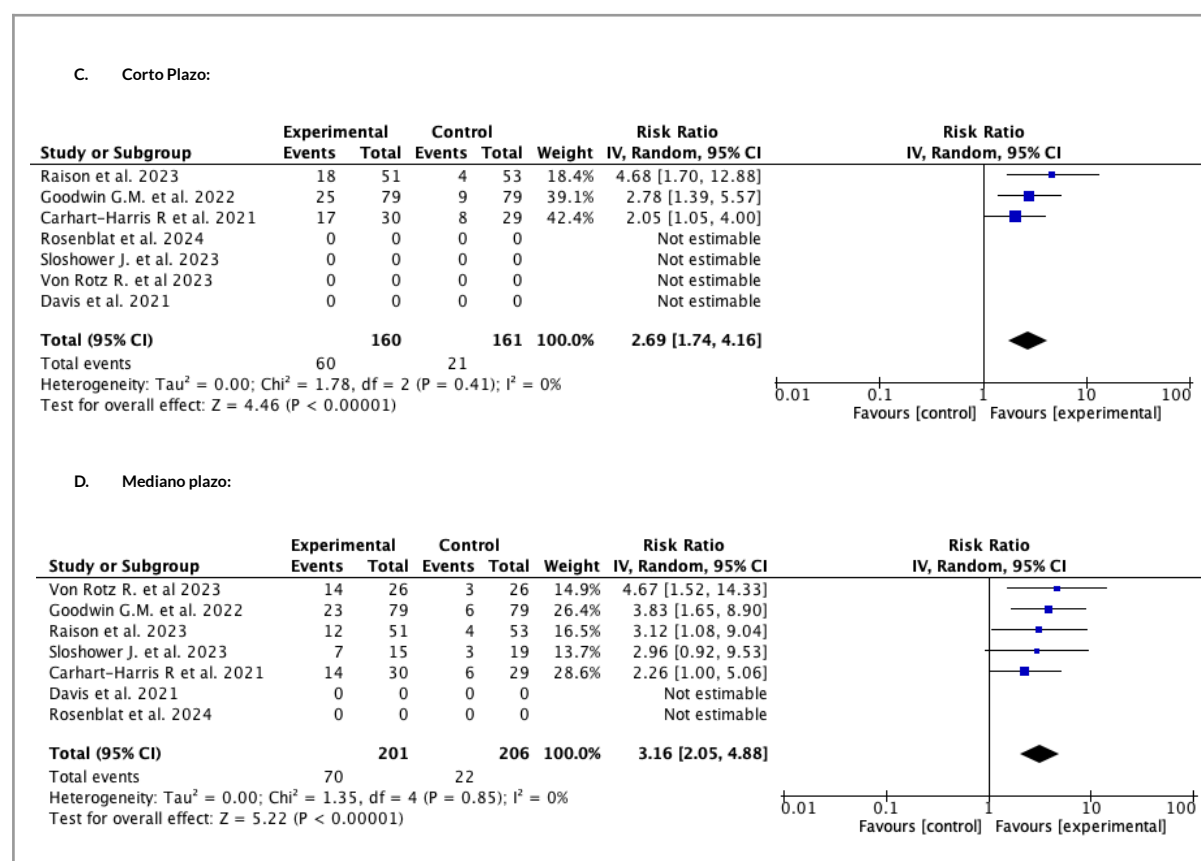


Figura 15. Resultados de eficacia: riesgo relativo de remisión clínica con PAP en MDD y TRD agrupado por tiempo.

B. Resultados de remisión a corto plazo. D. Resultados de remisión a mediano plazo. No se reportaron valores comparables a largo plazo. Siglas. MDD trastorno depresivo mayor, TRD trastorno depresivo resistente.

Elaborado en RevMan 5.4.1.

6.4.2.3. Trastorno por consumo de alcohol (AUD)

Para el trastorno por uso de alcohol, se incluyó un único estudio controlado aleatorizado (Bogenschutz et al., 2022),⁹⁵ por lo que no se realizó meta-análisis. El desenlace continuo principal fue el porcentaje de días de consumo pesado (PHDD), medido mediante la herramienta *Timeline Follow Back* (TLFB). En el análisis a largo plazo, que corresponde al momento predefinido por los autores como comparación principal entre grupos, se observó un tamaño del efecto muy grande y estadísticamente significativo a favor del grupo que

recibió psilocibina (SMD: -3.66; IC 95%: -4.33 a -2.98), lo que indica una reducción sustancial y sostenida en el patrón de consumo de alcohol [figura 10](#).

En cuanto a los desenlaces dicotómicos, no se reportaron datos a corto plazo. Siguiendo el análisis por intención de tratar, a mediano plazo 11 de 49 participantes del grupo experimental alcanzaron abstinencia total (establecido como equivalente de remisión), frente a 4 de 46 en el grupo control (RR: 2.58; IC 95%: 0.88 a 7.54; $p = 0.08$), sin alcanzar significación estadística. En relación con la reducción del consumo pesado (establecido como equivalente de respuesta), lo lograron 16 de 49 participantes en el grupo experimental, frente a 5 de 46 en el grupo control (RR: 3.00; IC 95%: 1.20 a 7.54; $p = 0.02$), con un efecto estadísticamente significativo a favor de la intervención.

A largo plazo, 23 de 49 participantes del grupo experimental mantuvieron abstinencia, comparado con 11 de 46 en el grupo control (RR: 1.96; IC 95%: 1.08 a 3.56; $p = 0.03$). Asimismo, 30 de 49 personas en el grupo que recibió psilocibina permanecieron sin consumo pesado, frente a 18 de 46 en el grupo control (RR: 1.56; IC 95%: 1.02 a 2.39; $p = 0.04$), mostrando un efecto sostenido y clínicamente relevante. Aunque los resultados deben interpretarse con cautela por provenir de un único estudio, los datos sugieren que la psilocibina podría favorecer una disminución marcada y sostenida del AUD.

Tabla 5. GRADE: ¿Debería usarse PAP versus Control para los trastornos mentales estudiados (MDD, TRD, CA+ADx, AUD)?

PAP comparado con Control para los trastornos mentales estudiados (MDD, TRD, CA+ADx, AUD)						
Paciente o población : los trastornos mentales estudiados (MDD, TRD, CA+ADx, AUD) Configuración : Experimental Intervención : PAP Comparación : Control						
Desenlaces	Efectos absolutos anticipados * (95% CI)		Efecto relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudios)	Certeza de la evidencia (GRADE)	Comentarios
Riesgo con Control	Riesgo con PAP					
Discontinuación	8 por 100	5 por 100 (3 a 8)	RR 0.61 (0.38 a 0.98)	671 (11 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕⊕○○ Baja ^{a,b}	PAP podría dar como resultado una diferencia pequeña a ninguna diferencia en discontinuación.
Medias post-exposición	-	SMD 1.05 SD menor (1.2 menor a 0.89 menor)	-	671 (11 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕○○○ Muy baja ^{a,c,d}	PAP podría reducir los valores de medias post-exposición pero la evidencia es muy incierta.
Remisión	12 por 100	34 por 100 (24 a 47)	RR 2.77 (1.99 a 3.87)	589 (8 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕⊕○○ Baja ^{a,d}	La evidencia sugiere que PAP podría dar como resultado una pequeña diferencia en remisión.
Respuesta	18 por 100	51 por 100 (39 a 66)	RR 2.88 (2.22 a 3.73)	589 (8 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕⊕○○ Baja ^{a,d}	PAP podría dar como resultado una pequeña diferencia en respuesta.
El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%). CI : Intervalo de confianza ; RR : Razón de riesgo; SMD : Diferencia media estandarizada						
Grados de evidencia del GRADE Working Group Alta certeza : Estamos muy seguros de que el verdadero efecto se acerca al de la estimación del efecto Certeza moderada : Tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto: es probable que el efecto real esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente Certeza baja : Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: el efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto. Certeza muy baja : Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: Es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto						

Explicaciones

- Rob2: algunas preocupaciones en 7 estudios, riesgo serio en 4 estudios.
- El IC al 95% está muy cerca del umbral para no efecto. El número total de eventos es bajo y limita el poder estadístico para diferencias entre grupos.
- Heterogeneidad significativa del 95.5%
- Resultados psicométricos no estandarizados entre los estudios.

6.5. Grado de certeza para recomendaciones clínicas (GRADE)

Para el análisis agregado de todos los estudios incluidos, se aplicó el enfoque GRADE a los cuatro desenlaces generales: discontinuación, medias post-exposición, remisión y respuesta [tabla 5](#). En todos los casos se aplicó una rebaja por riesgo de sesgo, ya que ningún estudio fue calificado con bajo riesgo global según la herramienta RoB 2, y varios presentaron dominios con alto riesgo.

En los desenlaces de remisión y respuesta, se identificaron efectos consistentes y clínicamente relevantes, sin heterogeneidad estadística ni problemas de imprecisión. Sin embargo, además del riesgo de sesgo, se aplicó una segunda rebaja por indirectitud, ya que la definición operativa de estos desenlaces varió sustancialmente entre estudios ([anexo 3](#)). Se utilizaron diferentes escalas psicométricas con criterios de corte no estandarizados, lo que limita la comparabilidad directa de los resultados y su aplicabilidad clínica. Por tanto, la certeza de la evidencia para ambos desenlaces fue calificada como baja.

6.5.1. GRADE para MDD + TRD

Se aplicó el marco GRADE para calificar la certeza de la evidencia presentada en la [tabla 6](#), que sintetiza los desenlaces agrupados para pacientes con MDD y/o TRD. Para los desenlaces de discontinuación y medias post-exposición, el análisis se mantuvo por separado para cada diagnóstico, en función de la disponibilidad y coherencia de los datos. En cambio, para los desenlaces de respuesta y remisión, se agruparon los estudios de MDD y TRD, y se distinguió el análisis según el momento temporal (corto o mediano plazo), ya que varios artículos reportaban solo uno de esos puntos de medición. Esto se hizo siguiendo la presentación de nuestros resultados.

En discontinuación ([figura 8](#)), se calificó la certeza como baja para MDD (cinco estudios), con rebajas por riesgo de sesgo y amplitud del intervalo de confianza que contiene al 1 (imprecisión). En TRD (dos estudios), la certeza fue muy baja, por riesgo de sesgo y tamaño limitado de la muestra. En medias post-exposición ([figura 10](#)), también se calificó como moderada para MDD y baja para TRD, aplicándose rebajas por riesgo de sesgo, sin problemas relevantes de inconsistencia o imprecisión. Lo cual es acorde con las características y el número de estudios disponibles para cada condición.

En los desenlaces de respuesta ([figura 14](#)) y remisión ([figura 15](#)), fue necesario unificar MDD + TRD debido a que solo uno de los dos estudios de TRD reportó este tipo de hallazgos. La diferenciación en corte temporal estuvo determinada porque no hubo resultados comparables a largo plazo (LP). A mediano plazo (cinco estudios), la certeza fue moderada, con una única rebaja por riesgo de sesgo. Aunque el efecto fue clínicamente importante ($RR > 2$), no se aumentó la certeza, ya que los estudios fueron ensayos controlados aleatorizados y según las normas el aumento solo aplica a estudios observacionales o de baja calidad. A corto plazo (tres estudios), la certeza fue baja, con rebajas por riesgo de sesgo y evidencia indirecta, debido a la heterogeneidad en las definiciones de respuesta y remisión empleadas en los distintos diagnósticos y escalas psicométricas utilizadas.

El análisis desagregado por diagnóstico depresivo para cada desenlace se presenta en el [anexo 4](#), junto con las justificaciones específicas aplicadas para MDD y TRD.

Tabla 6. GRADE: ¿Debería usarse PAP versus Control para el trastorno depresivo mayor y/o resistente (MDD+TRD)?

PAP comparado con Control para el trastorno depresivo mayor y/o resistente (MDD + TRD)						
Paciente o población : el trastorno depresivo mayor y/o resistente (MDD + TRD) Configuración: Experimental Intervención: PAP Comparación: Control						
Desenlaces	Efectos absolutos anticipados * (95% CI)		Efecto relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudios)	Certeza de la evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con Control	Riesgo con PAP				
Discontinuación MDD	14 por 100	7 por 100 (3 a 21)	RR 0.51 (0.18 a 1.45)	276 (5 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕⊕⊕⊕ Moderado ^{a,b}	PAP probablemente resulte en ninguna diferencia para discontinuación en MDD.
Discontinuación TRD	11 por 100	7 por 100 (2 a 20)	RR 0.62 (0.20 a 1.87)	189 (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕⊕⊕⊕ Muy baja ^{b,c}	PAP podría resultar en ninguna diferencia en discontinuación para TRD.
Medias post- exposición MDD	-	SMD 0.69 SD menor (0.94 menor a 0.45 menor)	-	277 (5 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕⊕⊕⊕ Moderado ^a	PAP probablemente resulte en una leve reducción en medias post- exposición en MDD.
Medias post- exposición TRD	-	SMD 1.1 SD menor (1.41 menor a 0.79 menor)	-	189 (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕⊕⊕⊕ Baja ^c	PAP podría dar como resultado una leve reducción en medias post- exposición en TRD.
Respuesta a CP para MDD+TRD	15 por 100	48 por 100 (31 a 72)	RR 3.19 (2.10 a 4.85)	321 (3 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕⊕⊕⊕ Baja ^{d,e}	La evidencia sugiere que PAP podría incrementar la respuesta a CP para MDD+TRD.
Remisión a CP para MDD+TRD	13 por 100	35 por 100 (23 a 54)	RR 2.69 (1.74 a 4.16)	321 (3 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕⊕⊕⊕ Baja ^{d,e}	PAP podría incrementar remisión a CP para MDD+TRD
Respuesta a MP para MDD + TRD	18 por 100	48 por 100 (35 a 66)	RR 2.69 (1.97 a 3.68)	403 (5 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕⊕⊕⊕ Moderado ^f	PAP probablemente resulte en un incremento de la respuesta para MDD + TRD
Remisión a MP para MDD+TRD	11 por 100	34 por 100 (22 a 52)	RR 3.16 (2.05 a 4.88)	407 (5 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕⊕⊕⊕ Moderado ^a	PAP probablemente incremente remisión a MP para MDD+TRD.
El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%). CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo; SMD: Diferencia media estandarizada						
Grados de evidencia del GRADE Working Group Alta certeza: Estamos muy seguros de que el verdadero efecto se acerca al de la estimación del efecto Certeza moderada: Tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto: es probable que el efecto real esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente Certeza baja: Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: el efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto. Certeza muy baja: Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: Es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto						

Explicaciones

- a. Rob2: algunas preocupaciones en 3 estudios, alto riesgo en 2 estudios.
- b. Amplitud del intervalo de confianza
- c. Rob2: algunas preocupaciones 1 estudio, alto riesgo 1 estudio.
- d. Rob2: algunas preocupaciones en los 3 estudios
- e. Diferencias clínicas y de escalas en la definición para MDD o TRD
- f. Rob2: algunas preocupaciones en 2 estudios, alto riesgo en 2 estudios.

6.5.3. GRADE para Ca+ADx

Se aplicó el marco GRADE para evaluar la certeza de la evidencia correspondiente al subgrupo de pacientes con trastorno ansioso-depresivo relacionado con cáncer (Ca+ADx), según los resultados presentados en la [tabla 7](#). En todos los desenlaces se aplicó al menos una rebaja por riesgo de sesgo, ya que ninguno de los estudios incluidos fue calificado con bajo riesgo según la herramienta RoB 2.

En el desenlace de discontinuación ([figura 8](#)), la certeza fue calificada como moderada, con rebajas por riesgo de sesgo y por imprecisión, dado que el intervalo de confianza fue amplio e incluyó tanto reducciones como aumentos clínicamente relevantes, es decir, cruzó el umbral de no efecto. En el desenlace de medias post-exposición ([figura 10](#)), la certeza fue baja, con dos rebajas aplicadas: una por riesgo de sesgo (incluyendo un estudio con riesgo alto) y otra por indirectitud, debido a la heterogeneidad en las escalas utilizadas.

Tabla 7. GRADE: ¿Debería usarse PAP versus Control para el trastorno ansioso depresivo relacionado con cáncer (Ca+ADx)?

PAP comparado con control para trastorno ansioso depresivo relacionado con cáncer (Ca+ADx)						
Paciente o población : trastorno ansioso depresivo relacionado con cáncer (Ca+ADx) Configuración: Experimental Intervención: PAP Comparación: control						
Desenlaces	Efectos absolutos anticipados * (95% CI)		Efecto relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudios)	Certeza de la evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con control	Riesgo con PAP				
Discontinuación Ca+ADx	11 por 100	11 por 100 (4 a 31)	RR 1.00 (0.36 a 2.83)	111 (3 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕⊕⊕⊕ Moderado ^{a,b}	PAP probablemente resulte en ninguna diferencia en discontinuación para Ca+ADx.
Medias post exposición Ca+ADx	-	SMD 0.98 SD menor (1.38 menor a 0.58 menor)	-	103 (3 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕⊕⊕⊕ Baja ^c	PAP probablemente resulte en una leve reducción en medias post exposición para Ca+ADx.
Remisión a MP para Ca+ADx	23 por 100	52 por 100 (24 a 100)	RR 2.22 (1.04 a 4.73)	87 (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕⊕⊕⊕ Muy baja ^{a,b,d}	PAP podría incrementar la remisión a MP para Ca+ADx pero la evidencia es muy incierta.
Remisión a LP para Ca+ADx	47 por 100	61 por 100 (41 a 91)	RR 1.32 (0.89 a 1.96)	87 (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕⊕⊕⊕ Baja ^{a,b}	PAP es probable que no incremente remisión a LP para Ca+ADx.
Respuesta a MP para Ca +ADx	19 por 100	62 por 100 (31 a 100)	RR 3.32 (1.66 a 6.22)	87 (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕⊕⊕⊕ Moderado ^a	PAP probablemente incrementa respuesta a MP para Ca +ADx levemente.
Respuesta a LP para Ca +ADx	56 por 100	63 por 100 (45 a 89)	RR 1.13 (0.80 a 1.59)	87 (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕⊕⊕⊕ Baja ^{a,b}	PAP probablemente no incremente respuesta a LP para Ca +ADx .

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

CI: Intervalo de confianza ; **RR:** Razón de riesgo; **SMD:** Diferencia media estandarizada

Grados de evidencia del GRADE Working Group
Alta certeza: Estamos muy seguros de que el verdadero efecto se acerca al de la estimación del efecto
Certeza moderada: Tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto: es probable que el efecto real esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente
Certeza baja: Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: el efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto.
Certeza muy baja: Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: Es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto

Explicaciones

- a. Rob2: algunas preocupaciones en 2 estudios
- b. Intervalo de confianza amplio
- c. Rob 2: algunas preocupaciones en 2 estudios, alto riesgo en 1 estudio.
- d. Heterogeneidad significativa del 56%

En los desenlaces de respuesta ([figura 12](#)) y remisión ([figura 13](#)), se distinguieron los efectos a mediano plazo (MP) y a largo plazo (LP). Para remisión a mediano plazo, se aplicaron tres rebajas: por riesgo de sesgo, por imprecisión (el intervalo de confianza incluyó el valor nulo) y por inconsistencia moderada ($I^2 = 56\%$), resultando en una certeza muy baja. En remisión a largo plazo, se observó un efecto más estable pero también con IC amplio, por lo que la certeza fue calificada como baja.

Para respuesta a mediano plazo, el efecto fue clínicamente importante y consistente, con un intervalo de confianza estrecho que no incluyó el valor nulo. Se aplicó una única rebaja por riesgo de sesgo, resultando en una certeza moderada. En cambio, para respuesta a largo plazo, aunque la heterogeneidad fue nula, el intervalo de confianza fue amplio y cruzó el 1, por lo que se aplicaron rebajas por sesgo e imprecisión, con una certeza final baja.

6.5.4. GRADE para AUD

Se aplicó el enfoque GRADE para calificar la certeza de la evidencia proveniente de un único ensayo controlado aleatorizado.⁹⁵

PAP comparado con Control para el trastorno por consumo de alcohol (AUD)

Paciente o población : el trastorno por consumo de alcohol (AUD)

Configuración: Experimental

Intervención: PAP

Comparación: Control

Desenlaces	Efectos absolutos anticipados * (95% CI)		Efecto relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudios)	Certeza de la evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con Control	Riesgo con PAP				
Discontinuación AUD	24 por 100	12 por 100 (5 a 30)	RR 0.51 (0.21 a 1.27)	95 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊕○○○ Muy baja ^{a,b,c}	PAP podría tener poco a ningún efecto en discontinuación AUD pero la evidencia es muy incierta.
Media post- exposición AUD	-	SMD 3.66 SD menor (4.33 menor a 2.99 menor)	-	95 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊕⊕○○ Baja ^{a,b,c}	La evidencia sugiere que PAP da como resultado una reducción en la media post-exposición para AUD.
Remisión MP para AUD	9 por 100	22 por 100 (8 a 66)	RR 2.58 (0.88 a 7.54)	95 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊕○○○ Muy baja ^{a,b,c}	La evidencia es muy incierta sobre el efecto de PAP en remisión (abstinencia) para AUD.
Respuesta MP para AUD	11 por 100	33 por 100 (13 a 82)	RR 3.00 (1.20 a 7.54)	95 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊕⊕○○ Baja ^{a,b,c}	PAP probablemente resulte en un incremento de respuesta (sin consumo pesado) para AUD.
Remisión LP para AUD	24 por 100	47 por 100 (26 a 85)	RR 1.96 (1.08 a 3.56)	95 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊕⊕○○ Baja ^{a,b}	La evidencia sugiere que PAP da como resultado un leve incremento en remisión (abstinencia) LP para AUD.
Respuesta LP para AUD	39 por 100	61 por 100 (40 a 94)	RR 1.56 (1.03 a 2.39)	95 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊕⊕○○ Baja ^{a,b}	La evidencia sugiere que PAP incrementa respuesta (sin consumo pesado) LP para AUD levemente.

El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el **efecto relativo** de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%).

CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgos; SMD: Diferencia media estandarizada

Grados de evidencia del GRADE Working Group

Alta certeza: Estamos muy seguros de que el verdadero efecto se acerca al de la estimación del efecto

Certeza moderada: Tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto: es probable que el efecto real esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente

Certeza baja: Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: el efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto.

Certeza muy baja: Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: Es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto

Explicaciones

a. Rob2: algunas preocupaciones en 1 estudio

b. Heterogeneidad no estimable

c. Intervalo de confianza amplio

Los resultados se presentan en la [tabla 8](#). Dado que se trata de un solo estudio, no fue posible estimar heterogeneidad ni realizar análisis por subgrupos, lo cual limitó la posibilidad de evaluar inconsistencia. En todos los desenlaces se aplicó al menos una rebaja por riesgo de sesgo, ya que el estudio fue calificado con algunas preocupaciones según la herramienta RoB 2.

En el desenlace de discontinuación, la certeza fue muy baja, con rebajas por riesgo de sesgo, heterogeneidad no estimable e imprecisión, ya que el intervalo de confianza fue amplio e incluyó tanto reducciones como aumentos clínicamente relevantes. Para la media post-exposición, la certeza fue calificada como baja, con dos rebajas aplicadas por riesgo de sesgo y falta de replicación, aunque se observó un efecto clínicamente muy grande (SMD -3.66) y consistente con la hipótesis terapéutica.

En los desenlaces de respuesta y remisión, se distinguieron los resultados a mediano y largo plazo. A mediano plazo, la certeza fue muy baja para remisión (IC muy amplio que incluye el no efecto) y baja para respuesta (IC más acotado y significativo). A largo plazo, ambos desenlaces fueron calificados con certeza baja, con rebajas por riesgo de sesgo e imprecisión, aunque los efectos estimados fueron clínicamente relevantes y estadísticamente significativos.

En conjunto, estos resultados deben interpretarse con cautela, ya que provienen de un único estudio sin posibilidad de verificación mediante replicación independiente, lo cual limita la robustez de las conclusiones sobre la eficacia de la intervención en AUD.

7. Discusión

Esta revisión se realizó en una etapa clave del desarrollo clínico de la PAP, luego de completarse la mayoría de los ensayos de fase II y en vísperas de múltiples estudios de fase III en curso. A diferencia de revisiones anteriores más acotadas enfocadas en un sólo diagnóstico,^{48,49,98-100} este análisis adopta una perspectiva transversal que incorpora los ensayos disponibles hasta la fecha en MDD, TRD, Ca+ADx y AUD. Esta amplitud permite sintetizar los efectos generales de la PAP, favoreciendo una visión exhaustiva del estado actual de la evidencia. Pero además, al combinar el análisis cuantitativo por subgrupos diagnósticos con una evaluación sistemática de la certeza (GRADE), fue posible no solo estimar la magnitud del efecto clínico, sino también valorar su solidez y aplicabilidad.

En relación con la seguridad, los datos obtenidos refuerzan la percepción general de que la PAP es una intervención bien tolerada en contextos controlados. Si bien se identificaron algunos EAS por ejemplo, conducta suicida o empeoramiento sintomático, estos fueron infrecuentes y no siguieron un patrón de relación causal. En la mayoría de los estudios, los efectos adversos fueron leves o moderados, predominantemente somáticos o emocionales (cefaleas, náuseas, ansiedad aguda) y de resolución espontánea. No se reportaron cuadros psicóticos persistentes ni señales de potencial adictivo, lo cual coincide con la experiencia acumulada en contextos observacionales, experimentales y comunitarios.¹⁰¹ La aceptabilidad fue alta incluso en poblaciones frágiles, como pacientes oncológicos o con depresión resistente, y se tradujo en tasas de discontinuación bajas. Este patrón se sostuvo también en el análisis cuantitativo ([figura 8](#)), donde el abandono fue menor en el grupo que recibió psilocibina (RR: 0.61), sin diferencias relevantes entre diagnósticos. Estos resultados coinciden con revisiones sistemáticas previas de PAP en Ca+ADx^{29,98}, MDD+TRD^{49,99,100} y trastornos por consumo.¹⁰²

Aunque en nuestro trabajo la certeza de la evidencia fue calificada como baja, por riesgo de sesgo e imprecisión ([tabla 5](#)), los hallazgos respaldan un perfil de seguridad globalmente favorable cuando la intervención se administra en condiciones altamente controladas, que reproduzcan lo más fielmente posible las características del contexto experimental.

El análisis de eficacia se planteó inicialmente de forma integrada, agrupando todos los diagnósticos incluidos, con el objetivo de evaluar si la PAP podría considerarse una herramienta de potencial transdiagnóstico. Esta aproximación, si bien introduce una fuente esperable de heterogeneidad clínica, fue metodológicamente necesaria para explorar la consistencia global de los efectos en distintas poblaciones. En ese marco, el meta-análisis agrupado ([figura 10](#)) mostró un efecto clínicamente importante a favor de la PAP, con una diferencia de medias estandarizada (SMD) de -1.05 (IC 95%: -1.22 a -0.89). Esta magnitud representa una reducción significativa en los síntomas, pero con alta heterogeneidad estadística ($I^2 = 88\%$), lo que limita su valor como estimador único y plantea interrogantes sobre la especificidad de los efectos.

A diferencia de este desenlace continuo, los indicadores clínicos discretos de respuesta y remisión mostraron beneficios más consistentes y clínicamente interpretables: el riesgo relativo agrupado fue superior a 2.5 en ambos casos, sin heterogeneidad entre estudios ([tabla 5](#)). Estos hallazgos sugieren que, más allá de las escalas psicométricas, una proporción significativa de pacientes que reciben PAP alcanza umbrales de mejoría clínica relevantes.

No obstante, la evaluación de certeza mediante el enfoque GRADE fue muy baja para los valores de cambio en la media post-intervención (SMD), y baja para los desenlaces de respuesta y remisión, debido al riesgo de sesgo metodológico, la falta de estandarización en las definiciones clínicas y la diversidad en los instrumentos utilizados.

En síntesis, los datos actuales permiten afirmar que la PAP se asocia a un efecto clínico relevante en múltiples trastornos mentales, con resultados especialmente consistentes en términos de respuesta y remisión. Sin embargo, no es posible concluir que este efecto sea homogéneo ni sostenido en el tiempo para todos los diagnósticos, debido a la heterogeneidad observada y a la baja certeza de la evidencia. Estos resultados coinciden con los de una revisión previa más amplia, que también encontró beneficios globales, pero concluyó que la alta heterogeneidad impedía establecer afirmaciones firmes sobre la aplicabilidad clínica generalizada.¹⁰³

En este marco, si bien el análisis agrupado fue útil como aproximación inicial para explorar la consistencia general del efecto, no partió de una hipótesis unificadora, sino de una necesidad metodológica. Los hallazgos no respaldan una interpretación transdiagnóstica, y por el contrario, refuerzan la importancia de analizar cada diagnóstico por separado. Por tanto, los siguientes apartados se enfocan en la interpretación diferenciada de los efectos clínicos, y la certeza de la evidencia según el tipo de trastorno.

Para el trastorno depresivo, en cuanto a los desenlaces continuos, el análisis por subgrupos permitió distinguir entre MDD y TRD. Ambos mostraron una reducción significativa de los síntomas, pero con distinta magnitud. Analizando los resultados de la [figura 10](#), podemos considerar una SMD de mayor magnitud y menor heterogeneidad para TRD (-1.1) que para MDD (-0.69), pero con una certeza para recomendaciones baja ([tabla 6](#)). Por otro lado, las tasas de discontinuación en la [figura 8](#), fueron bajas y similares en ambos grupos, sin diferencias significativas frente a los controles, lo cual respalda un perfil de aceptabilidad comparable.

Respecto a los desenlaces clínicos dicotómicos, el análisis se realizó agrupando MDD+TRD ([figuras 14 y 15](#)), dado que solo uno de los dos estudios en TRD reportó estas variables. A corto plazo (CP), tanto la respuesta (RR: 3.19) como la remisión (RR: 2.69) fueron favorables, aunque con certeza baja. A mediano plazo (MP), los resultados también fueron consistentes para respuesta (RR: 2.69) y para remisión (RR: 3.16), esta vez con certeza moderada. En ambos puntos temporales no se observó heterogeneidad estadística relevante y los efectos fueron clínicamente significativos.

Los hallazgos de esta revisión coinciden en parte con los de Haikazian et al. (2023),⁴⁹ quienes reportaron en su meta-análisis un efecto agrupado para MDD/TRD con una SMD de -0.75 (IC 95%: -1.08 a -0.41) y un RR de respuesta de 2.63 (IC 95%: 1.84-3.77) sin embargo no distinguen entre poblaciones resistentes y no resistentes ni aborda la duración del efecto terapéutico, lo que limita su aplicabilidad clínica. En comparación, la presente revisión permite una mirada más matizada sobre la trayectoria temporal del cambio, mostrando que si bien los efectos pueden ser rápidos, su sostenibilidad a largo plazo aún no ha sido adecuadamente demostrada.

En suma, los resultados actuales permiten afirmar que la PAP podría llegar a ser una intervención aceptable y eficaz para pacientes con trastornos depresivos, particularmente a mediano plazo. No obstante, aún no puede establecerse con certeza su eficacia diferencial entre MDD y TRD, ya que los datos para esta última condición son más escasos. Por tanto, se recomienda considerar su uso en contextos clínicos controlados, y priorizar a TRD como población objetivo en futuros ensayos de confirmación, dado el tamaño del efecto observado y la necesidad de opciones terapéuticas en este subgrupo.

En este contexto, resulta pertinente contrastar con la situación actual del tratamiento con ketamina, especialmente en su uso medicamentoso *off-label* o en combinación con soporte psicoterapéutico (KAP por sus siglas en inglés). A diferencia de la PAP, la ketamina ya ha sido incorporada a la práctica clínica en numerosos países para el tratamiento del TRD, respaldada por múltiples estudios controlados que demuestran una reducción sintomática rápida, aunque con efectos transitorios que suelen requerir administraciones repetidas en un lapso indefinido, ya que sus beneficios no se extienden más allá del corto plazo (1 a 2 semanas) lo que obliga a repetir la dosis.^{104,105}

Cuando se administra en el marco de un modelo KAP, la ketamina ha demostrado no solo mantener la respuesta clínica en TRD más allá del corto plazo, sino también eficacia en otros diagnósticos complejos, como los trastornos por consumo de sustancias, en línea con lo observado para la PAP. Esta expansión de indicaciones ha sido recientemente sistematizada en una revisión propia que explora el potencial de la KAP también como posible estrategia transdiagnóstica con buena tolerabilidad y efectos clínicamente significativos.¹⁵

En comparación, la PAP podría ofrecer beneficios similares con menos sesiones, apuntando a cambios más duraderos, mediados tanto por su acción farmacológica como por la integración psicoterapéutica. Sin embargo, la falta de evidencia a largo plazo y su aún limitada validación en contextos reales impiden establecer conclusiones firmes. En este sentido, se justifica avanzar hacia estudios comparativos directos entre PAP y KAP, que permitan evaluar sus perfiles diferenciales de eficacia, aceptabilidad y duración del efecto, especialmente en poblaciones resistentes a los tratamientos disponibles.

Avanzando sobre la aplicación de PAP en el Ca+ADx, en relación con los desenlaces continuos de nuestra revisión, los resultados mostraron una reducción significativa de los síntomas tras la intervención, con una SMD agrupada de -0.98 (IC 95%: -1.38 a -0.58), lo que sugiere un efecto clínico moderado ([figura 10](#)), con una heterogeneidad no significativa ($I^2 = 18\%$). Sin embargo la certeza de la evidencia fue calificada como baja, debido a riesgo de sesgo, inconsistencia y limitaciones en las escalas utilizadas ([tabla 7](#)). Las tasas de discontinuación fueron equivalentes entre grupos (RR: 1.0), con certeza moderada, lo que sugiere una aceptabilidad adecuada, incluso en esta población con elevada fragilidad física.

En cuanto a los desenlaces clínicos dicotómicos ([figuras 12 y 13](#)), los resultados a MP indicaron una respuesta clínica favorable y significativa (RR de 3.21) con certeza moderada, y también en cuanto a la remisión (RR de 2.22) pero con una certeza muy baja. A largo plazo (LP), tanto la respuesta (RR: 1.13) como la remisión (RR: 1.32) fueron neutras, sin diferencias significativas respecto al control y con certeza baja. En conjunto, estos hallazgos sugieren un efecto terapéutico puntual, clínicamente relevante en el mediano plazo, y aunque sostenido, no distinguible del control a LP.

Resultados que coinciden con el meta-análisis de Yu et al. (2022),⁹⁸ que incluyó estudios experimentales y cuasiexperimentales, y encontró mejoras significativas en síntomas afectivos, pero también una heterogeneidad elevada que impide formular recomendaciones firmes sobre la duración del efecto o sus mecanismos. La presente revisión, centrada exclusivamente en estudios controlados, ofrece una estimación más conservadora, pero refuerza la misma conclusión: la PAP podría ser útil hasta el mediano plazo, pero no hay evidencia robusta que respalde su beneficio sostenido.

Este punto adquiere especial relevancia si se considera el contexto clínico en que se implementa la intervención. A diferencia de otras poblaciones psiquiátricas, los pacientes con Ca+ADx presentan cuadros complejos, con síntomas depresivos, ansiosos y existenciales de difícil clasificación, y con escasa respuesta a tratamientos convencionales. Como señalan en su revisión sistemática Vita et al. (2023), los antidepresivos

muestran una eficacia limitada y preocupaciones sobre la carga farmacológica, mientras que las intervenciones psicosociales, si bien recomendadas, tienen un impacto modesto y no abordan adecuadamente el sufrimiento existencial.¹⁰⁶

En síntesis, los datos disponibles permiten afirmar que la PAP puede generar una mejoría clínica significativa en el mediano plazo en pacientes con Ca+ADx, con un perfil de seguridad y aceptabilidad adecuado. Sin embargo, no puede afirmarse que este beneficio se mantenga en el largo plazo, ni que represente una opción terapéutica superior a otras en todos los casos. Por tanto, se formula una recomendación condicional a favor de su uso en contextos clínicos controlados, cuando se considere ético, pero no como intervención de primera línea. Futuros estudios deberían explorar sus mecanismos de acción específicos, su sostenibilidad e integración operativa en oncología y cuidados paliativos.

El único ensayo controlado seleccionado para el tratamiento de AUD con PAP (Bogenschutz et al. 2023) proporcionó datos preliminares con resultados notoriamente positivos. El efecto observado en los desenlaces continuos fue de magnitud excepcional (SMD: -3.66), lo que obliga a una interpretación prudente. En cuanto a los desenlaces clínicos discretos, se utilizaron los días sin consumo pesado (HPPD) como estimador de respuesta y la abstinencia como indicador de remisión. Ambas variables mostraron beneficios clínicos tanto a mediano plazo (RR: 3.00 y 2.58, respectivamente) como a largo plazo (RR: 1.56 y 1.96, respectivamente). Sin embargo, la certeza de la evidencia fue baja o muy baja en todos los casos ([tabla 8](#)) lo que restringe su valor para formular recomendaciones sólidas.

Estos hallazgos amplían lo reportado en la revisión de Kaminski et al. (2023), que analizó la seguridad y tolerabilidad de la psilocibina en trastornos por uso de sustancias, pero sin incluir estudios controlados.¹⁰² Mientras que dicha revisión evidenció buena aceptabilidad en ensayos abiertos, el presente análisis ofrece una primera evaluación controlada de eficacia clínica en AUD, aunque todavía limitada. Pero el aparente optimismo ha sido matizado por la publicación reciente del ensayo aleatorizado de Rieser et al. (2025), donde se replicó el diseño de Bogenschutz en una muestra más amplia y diversa, sin encontrar diferencias significativas entre PAP y placebo.¹⁰⁷

Esta disparidad entre estudios resalta la necesidad de replicación rigurosa antes de considerar a la PAP como una opción terapéutica válida en esta población. Factores como el contexto de administración, la intensidad del acompañamiento psicoterapéutico y las expectativas de cambio podrían haber influido en los resultados del primer ensayo, subrayando la importancia de controlar estas variables en futuros estudios.

Resumiendo, los datos actuales sugieren que la PAP podría inducir mejoras clínicas sostenidas en personas con AUD, pero este potencial debe interpretarse con cautela. La evidencia disponible es incipiente, contradictoria y de baja certeza, lo que impide recomendar su uso fuera de contextos experimentales. Se requieren nuevos ensayos aleatorizados con diseños comparativos y mayor estandarización metodológica, que permitan determinar con precisión su eficacia.

Este trabajo presenta algunas limitaciones que deben ser tenidas en cuenta al interpretar los hallazgos. En primer lugar, el riesgo de sesgo en los estudios incluidos fue significativo: cuatro de los once ensayos presentaron riesgo de sesgo global alto y el resto fue calificado con algunas preocupaciones, sin ningún estudio considerado de bajo riesgo ([figura 6](#)). Los dominios más comprometidos fueron los de desempeño y detección, reflejando las dificultades estructurales que existen en el campo para mantener el enmascaramiento en intervenciones con psilocibina. Esto es consistente con lo reportado en una reciente revisión sistemática sobre el riesgo de sesgo en los ensayos de PAP.⁵¹ En ambos casos, el juicio es similar: la confianza en los efectos observados se ve limitada por potenciales sesgos vinculados al fracaso del cegamiento. Si bien no existe actualmente una sustancia que funcione como placebo activo equiparable a la psilocibina, se han propuesto otras estrategias para mitigar este problema, como el uso de evaluadores cegados independientes, la medición sistemática de expectativas y la verificación explícita del éxito del enmascaramiento como parte integral del diseño de los estudios futuros.

En segundo lugar, se constató una disponibilidad parcial de los datos primarios, lo que obligó a recuperar información a partir de gráficos mediante herramientas de estimación indirecta como PlotDigitizer. Esta

estrategia se aplicó luego de contactar sin éxito a los autores correspondientes, y replicando el enfoque metodológico utilizado por Haikazian et al. (2023) en su revisión.⁴⁹ Aunque esta técnica es aceptada, introduce un margen de error adicional.

En tercer lugar, se observó una heterogeneidad significativa en los modelos psicoterapéuticos utilizados. Como se detalla en el análisis cualitativo ([tabla 2](#)), los ensayos difieren ampliamente en la orientación, duración y estructura del acompañamiento, lo que impide establecer comparaciones precisas y debilita la posibilidad de estandarizar la intervención. Tal como señaló con anterioridad en su revisión sistemática Horton et al. (2021), esta dispersión sigue siendo un obstáculo para consolidar un modelo clínico replicable.³² Sin embargo los ensayos de fase III han comenzado a aplicar una psicoterapia manualizada diseñada por los auspiciantes (COMPASS y Usona Institute), que probablemente establezca el nuevo estándar de referencia.

Finalmente, se identificaron limitaciones en la definición diagnóstica de algunos subgrupos, como Ca+ADx o la distinción entre MDD y TRD, lo que dificulta tanto la interpretación clínica como la generalización de los resultados. En este contexto, cobra especial relevancia el enfoque dimensional propuesto por el marco de los Criterios de los Dominios de Investigación (RDoC, por sus siglas en inglés), que permiten identificar blancos terapéuticos más específicos, basados en circuitos neurobiológicos y organizados en dimensiones. En esta línea, un análisis secundario del ensayo clínico de Rosenblat et al. (2024) en pacientes con TRD tratados con PAP identificó correlaciones entre la mejoría clínica y la activación de circuitos de recompensa. Estos hallazgos posicionan a la anhedonia y sus correlatos neuronales como un posible objetivo de intervención, en lugar de centrarse en entidades diagnósticas categóricas. Este enfoque refuerza el valor del modelo RDoC para futuras investigaciones sobre psicodélicos y su aplicación dirigida en un modelo de psiquiatría de precisión.¹⁰⁸

Esta revisión sistemática y meta-análisis puede leerse como un intento deliberado por cumplir con los principios éticos propuestos por el consenso HOPE (Hopkins-Oxford Psychedelics Ethics Statement), que llama a una evaluación cuidadosa, no sensacionalista y científicamente rigurosa del potencial terapéutico de los psicodélicos.³⁹ Desde esta perspectiva, sintetizar críticamente la evidencia disponible sin exagerar sus promesas ni minimizar sus limitaciones constituye un paso imprescindible para habilitar formas de acceso responsables y éticamente justificadas.

A la luz de los datos aquí presentados, no es posible recomendar la PAP como tratamiento de uso general. Sin embargo, se justifica su implementación bajo esquemas de uso compasivo en condiciones clínicas refractarias, como el TRD y el Ca+ADx, siempre en contextos controlados y con supervisión especializada. Esta postura coincide con las recomendaciones más recientes del Grupo de Trabajo de la Red Canadiense para el Tratamiento de los Trastornos del Ánimo y la Ansiedad (CANMAT, 2023) que sugiere, con el nivel actual de evidencia, la utilización de psicodélicos clásicos únicamente mediante programas de acceso especial, en pacientes sin otras alternativas terapéuticas viables, mientras se completan los ensayos de fase III.⁶⁰

En definitiva, el uso compasivo no representa una excepción permisiva, sino una forma transitoria, prudente y proporcional de acercar la evidencia a la clínica sin sacrificar el rigor; esta vía es una estrategia ética. Para técnicos y pacientes enfrentados a condiciones donde los recursos se han agotado y representa también una posibilidad concreta de recuperar la esperanza.

8. Conclusiones

1. La PAP es en general, una intervención segura y con aceptabilidad favorable y bien tolerada cuando se administra en contextos clínicos controlados, sin evidencia de efectos adversos graves persistentes ni señales de potencial adictivo. Esto puede afirmarse inclusive en personas con enfermedades físicas o mentales graves.

2. La eficacia clínica de la PAP ha sido documentada en distintos trastornos mentales, con efectos significativos en respuesta y remisión, especialmente a mediano plazo. Sin embargo, la heterogeneidad de los resultados y la baja certeza de la evidencia impiden considerarla una intervención transdiagnóstica en sentido estricto.
3. Los datos disponibles permiten una recomendación condicional a favor de la PAP en pacientes con:
 - a. Trastorno depresivo mayor (MDD), especialmente en su forma resistente (TRD), donde se observó un mayor tamaño del efecto.
 - b. Trastorno ansioso y depresivo relacionado con cáncer (Ca+ADx), donde puede generar una mejoría clínica puntual y significativa.
 - c. En ambos casos, su implementación debe limitarse a esquemas de uso compasivo, con supervisión especializada, y no como tratamiento de primera línea.
4. En personas con trastorno por uso de alcohol (AUD), la evidencia es prometedora pero aún contradictoria, por lo que no se recomienda su uso fuera de contextos experimentales.

8.2. Recomendaciones clínicas

1. La PAP no debe ser utilizada de forma generalizada en la práctica clínica habitual.
2. Su aplicación puede considerarse en pacientes refractarios, sin alternativas eficaces disponibles, en el marco de programas de uso compasivo, siguiendo las recomendaciones de consensos como CANMAT (2023).

8.2. Recomendaciones de investigación

1. Se requieren ensayos clínicos de fase III, con mayor poder estadístico, seguimiento prolongado, y estándares metodológicos más rigurosos (medición del enmascaramiento, control del sesgo de expectativa, monitores externos).
2. Es necesario estandarizar los modelos de psicoterapia asociados a la PAP, sobre todo con una base teórica rigurosa, para facilitar su replicación e implementación clínica.
3. Debe avanzarse en estudios comparativos directos entre PAP y KAP, para evaluar diferencias en eficacia, aceptabilidad y duración del efecto, particularmente en población con TRD.
4. Se recomienda explorar mecanismos de acción específicos, incorporando marcos como el modelo RDoC, que permitan identificar objetivos terapéuticos dimensionales, más allá de las categorías diagnósticas tradicionales.

9. Agradecimientos

A las personas que trabajan en las políticas públicas de educación de este país, pues me permitieron, como migrante, acceder a una maestría gratuita y a una beca que hicieron posible este proceso.

A mis amigos, referentes cada uno a su modo, cuya generosidad intelectual y humana ha marcado profundamente mi formación: Sebastián Lema, Ignacio Carrera y Mauricio Toledo.

A mi tutor, Ismael Apud, y al equipo de Arché, en particular a Juan Scuro, María Penengo, Juan Pedro Castro, Laura Ramos, Marta Vásquez y otros colegas, por su ejemplo, acompañamiento y dedicación, siempre cercanos.

A la Unidad Académica de Psiquiatría, mi espacio de trabajo y acción docente, por la confianza y las facilidades otorgadas para desarrollarme.

Dedico este proyecto a mi familia, sostén permanente de mis actos. Especialmente a mis hermanos Juan Fernando, Sol y Gabriela. A Rowland, cuya presencia es tan firme como la de los míos.

Y a Natalia, mi compañera de viaje y, a esta altura, coautora de mi vida, donde empieza lo que entiendo por hogar.

10. Referencias

1. Depression and Other Common Mental Disorders. Global Health Estimates. Geneva: World Health Organization; 2017. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/depression-global-health-estimates>
2. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. *Am J Psychiatry*. noviembre de 2006;163(11):1905-17.
3. Frances A. Saving normal: an insider revolts against out-of-control psychiatric diagnosis, DSM-5, big pharma, and the medicalization of everyday life. EPub edition. New York: William Morrow; 2013. 1 p. (Baker & Taylor Books (Firm)). Disponible en: <http://queens.axis360.baker-taylor.com/Ttitle?itemid=0012326939>
4. Conway CR, George MS, Sackeim HA. Toward an Evidence-Based, Operational Definition of Treatment-Resistant Depression: When Enough Is Enough. *JAMA Psychiatry*. 1 de enero de 2017;74(1):9-10.
5. Moncrieff J, Cohen D. Do Antidepressants Cure or Create Abnormal Brain States? *PLOS Med*. 6 de junio de 2006;3(7):e240.
6. Volkow ND, Blanco C. The changing opioid crisis: development, challenges and opportunities. *Mol Psychiatry*. enero de 2021;26(1):218-33.
7. Hofmann SG, Asnaani A, Vonk IJJ, Sawyer AT, Fang A. The Efficacy of Cognitive Behavioral Therapy: A Review of Meta-analyses. *Cogn Ther Res*. 1 de octubre de 2012;36(5):427-40.
8. Patel V, Maj M, Flisher AJ, De Silva MJ, Koschorke M, Prince M, et al. Reducing the treatment gap for mental disorders: a WPA survey. *World Psychiatry*. octubre de 2010;9(3):169-76.
9. Toledo M, Lozano F. Depresión: más allá del mito de la serotonina. *Rev Psiquiatr Urug*. 12 de diciembre de 2022;86(2). Disponible en: http://spu.org.uy/sitio/wp-content/uploads/2023/01/07_CAE.pdf
10. Kirsch I, Deacon BJ, Huedo-Medina TB, Scoboria A, Moore TJ, Johnson BT. Initial Severity and Antidepressant Benefits: A Meta-Analysis of Data Submitted to the Food and Drug Administration. Hay P, editor. *PLoS Med*. 26 de febrero de 2008;5(2):e45.
11. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Chaimani A, Atkinson LZ, Ogawa Y, et al. Comparative Efficacy and Acceptability of 21 Antidepressant Drugs for the Acute Treatment of Adults With Major Depressive Disorder: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *FOCUS*. octubre de 2018;16(4):420-9.
12. McIntyre RS, Alsuwaidan M, Baune BT, Berk M, Demyttenaere K, Goldberg JF, et al. Treatment-resistant depression: definition, prevalence, detection, management, and investigational interventions. *World Psychiatry*. 2023;22(3):394-412.
13. Sanacora G, Frye MA, McDonald W, Mathew SJ, Turner MS, Schatzberg AF, et al. A Consensus Statement on the Use of Ketamine in the Treatment of Mood Disorders. *JAMA Psychiatry*. 1 de abril de 2017;74(4):399-405.
14. Bahji A, Vazquez GH, Zarate CA. Comparative efficacy of racemic ketamine and esketamine for depression: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 1 de enero de 2021;278:542-55.
15. Lozano F, Lema S. Revisión Sistemática de Seguridad y Eficacia de la Psicoterapia asistida con ketamina. *Rev Latinoam Psiquiatr*. 2023;22(3):17-29.
16. Toledo M, Penengo M, Lozano F, Carrera I. Psicodélicos: ¿disputan el campo terapéutico? *Rev Psiquiatr Urug*.

- 2023;87(2).
17. Osmond H. A Review of the Clinical Effects of Psychotomimetic Agents. *Ann N Y Acad Sci.* 1957;66(3):418-34.
 18. Lozano F, Apud I, Carrera I, Scuro J, Toledo M, Penengo M. Psicoterapia asistida con psilocibina: la esperanza de la integralidad. *Sciens.* 24 de octubre de 2023;22(4):11.
 19. Reiff CM, Richman EE, Nemeroff CB, Carpenter LL, Widge AS, Rodriguez CI, et al. Psychedelics and Psychedelic-Assisted Psychotherapy. *Am J Psychiatry.* 1 de mayo de 2020;177(5):391-410.
 20. Ross S, Franco S, Collin R. Psilocybin. En: Grob CS, Grigsby J, Agin-Liebes G, editores. *Handbook of medical hallucinogens.* First. New York, NY: The Guilford Press; 2021.
 21. Psychedelics Drug Development Tracker. *Psychedelic Alpha.* 2025. Disponible en: <https://psychedelicalpha.com/data/psychedelic-drug-development-tracker>
 22. Otto ME, van der Heijden KV, Schoones JW, van Esdonk MJ, Borghans LGJM, Jacobs GE, et al. Clinical Pharmacokinetics of Psilocin After Psilocybin Administration: A Systematic Review and Post-Hoc Analysis. *Clin Pharmacokinet.* enero de 2025;64(1):53-66.
 23. Carhart-Harris R, Friston KJ. REBUS and the Anarchic Brain: Toward a Unified Model of the Brain Action of Psychedelics. Barker EL, editor. *Pharmacol Rev.* 1 de julio de 2019;71(3):316-44.
 24. Kwan AC, Olson DE, Preller KH, Roth BL. The neural basis of psychedelic action. *Nat Neurosci.* 24 de octubre de 2022;1-13.
 25. de Vos CMH, Mason NL, Kuypers KPC. Psychedelics and Neuroplasticity: A Systematic Review Unraveling the Biological Underpinnings of Psychedelics. *Front Psychiatry.* 10 de septiembre de 2021;12. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/https://www.f>rontiersin.org/journals/psychiatry/articles/10.3389/fpsyt.2021.724606/full
 26. Aday JS, Mitzkovitz CM, Bloesch EK, Davoli CC, Davis AK. Long-term effects of psychedelic drugs: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev.* junio de 2020;113:179-89.
 27. Schultes RE, Hofmann A, Rätsch C. *Plants of the Gods: Their Sacred, Healing, and Hallucinogenic Powers.* Inner Traditions/Bear; 2001. 208 p.
 28. Bouso JC. *Psilocibes.* 1.^a ed. ICEERS International Center for Ethnobotanical Education Research and Service; 2013.
 29. Apud I. Pharmacology of consciousness or pharmacology of spirituality? A historical review of psychedelic clinical studies. *J Transpers Psychol.* 2016;48:150-67.
 30. Nutt D. Psychedelic drugs a new era in psychiatry? *Dialogues Clin Neurosci.* 2019;21(2):139-47.
 31. Pearson C, Siegel J, Gold JA. Psilocybin-assisted psychotherapy for depression: Emerging research on a psychedelic compound with a rich history. *J Neurol Sci.* marzo de 2022;434:120096.
 32. Horton DM. Systematized Review of Psychotherapeutic Components of Psilocybin-Assisted Psychotherapy. *Am J Psychother.* 2021;
 33. Goodwin GM, Malievskaia E, Fonzo GA, Nemeroff CB. Must Psilocybin Always “Assist Psychotherapy”? *Am J Psychiatry.* enero de 2024;181(1):20-5.
 34. Gründer G, Brand M, Mertens LJ, Jungaberle H, Kärtner L, Scharf DJ, et al. Treatment with psychedelics is psychotherapy: beyond reductionism. *Lancet Psychiatry.* marzo de 2024;11(3):231-6.
 35. Olson DE. The Subjective Effects of Psychedelics May Not Be Necessary for Their Enduring Therapeutic Effects. *ACS Pharmacol Transl Sci.* 9 de abril de 2021;4(2):563-7.

36. Yaden DB, Griffiths RR. The Subjective Effects of Psychedelics Are Necessary for Their Enduring Therapeutic Effects. *ACS Pharmacol Transl Sci*. 9 de abril de 2021;4(2):568-72. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsy.2022.1020505>
37. Yaden DB, Earp BD, Griffiths RR. Ethical Issues Regarding Nonsubjective Psychedelics as Standard of Care. *Camb Q Healthc Ethics*. octubre de 2022;31(4):464-71.
38. Rasmussen K, Olson DE. Psychedelics as Standard of Care? Many Questions Remain. *Camb Q Healthc Ethics*. octubre de 2022;31(4):477-81.
39. Jacobs E, Earp BD, Appelbaum PS, Bruce L, Cassidy K, Celidwen Y, et al. The Hopkins-Oxford Psychedelics Ethics (HOPE) Working Group Consensus Statement. *Am J Bioeth*. 2 de julio de 2024;24(7):6-12.
40. Yaden DB, Earp D, Graziosi M, Friedman-Wheeler D, Luoma JB, Johnson MW. Psychedelics and Psychotherapy: Cognitive-Behavioral Approaches as Default. *Front Psychol*. 23 de mayo de 2022;13. Disponible en: <https://www.frontiersin.orghttps://www.frontiersin.org/journals/psychology/article/s/10.3389/fpsyg.2022.873279/full>
41. Brennan W, Belser AB. Models of Psychedelic-Assisted Psychotherapy: A Contemporary Assessment and an Introduction to EMBARK, a Transdiagnostic, Trans-Drug Model. *Front Psychol*. 2 de junio de 2022;13. Disponible en: <https://www.frontiersin.orghttps://www.frontiersin.org/journals/psychology/article/s/10.3389/fpsyg.2022.866018/full>
42. Beckman M, Poulsen S, Doss M, Stenbæk DS. Editorial: The psychotherapeutic framing of psychedelic drug administration. *Front Psychol*. 23 de enero de 2023;14. Disponible en: <https://www.frontiersin.orghttps://www.frontiersin.org/journals/psychology/article/s/10.3389/fpsyg.2023.1121234/full>
43. Passie T, Guss J, Krähenmann R. Lower-dose psycholytic therapy – A neglected approach. *Front Psychiatry*. 2022;13. Disponible en: <https://www.frontiersin.orghttps://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsy.2022.1020505>
44. Olson DE. Psychoplastogens: A Promising Class of Plasticity-Promoting Neurotherapeutics. *J Exp Neurosci*. 19 de septiembre de 2018;12:1179069518800508.
45. Mathai DS, Mora V, Garcia-Romeu A. Toward Synergies of Ketamine and Psychotherapy. *Front Psychol*. 2022;13:868103.
46. Scuro J. (Neo)chamanismo. Aspectos constitutivos y desafíos analíticos. *Horiz Antropológicos*. agosto de 2018;24:259-88.
47. National Library of Medicine. *ClinicalTrials.gov*. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/>
48. Apud I, Montero F, Craig I. Revisión sistemática de la terapia con psilocibina en ansiedad y depresión de pacientes oncológicos. *Cuad Neuropsicol Panam J Neuropsychol*. 2023;17(1). Disponible en: <https://www.cnps.cl/index.php/cnps/article/view/519>
49. Haikazian S, Chen-Li DCJ, Johnson DE, Fancy F, Levinta A, Husain MI, et al. Psilocybin-assisted therapy for depression: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res*. noviembre de 2023;329:115531.
50. 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*. 15 de abril de 2021;384(15):1402-11.
51. Hovmand OR, Poulsen ED, Arnfred S, Storebø OJ. Risk of bias in randomized clinical trials on psychedelic medicine: A systematic review. *J Psychopharmacol (Oxf)*. julio de 2023;37(7):649-59.
52. dos Santos RG, Bouso JC, Alcázar-Córcoles MÁ, Hallak JEC. Efficacy, tolerability, and safety of serotonergic psychedelics for the management of mood, anxiety, and substance-use disorders: a systematic

- review of systematic reviews. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2 de septiembre de 2018;11(9):889-902.
53. Rootman JM, Kiraga M, Kryskow P, Harvey K, Stamets P, Santos-Brault E, et al. Psilocybin microdosers demonstrate greater observed improvements in mood and mental health at one month relative to non-microdosing controls. *Sci Rep*. 30 de junio de 2022;12(1):11091.
 54. Carbonaro TM, Bradstreet MP, Barrett FS, MacLean KA, Jesse R, Johnson MW, et al. Survey study of challenging experiences after ingesting psilocybin mushrooms: Acute and enduring positive and negative consequences. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. diciembre de 2016;30(12):1268-78.
 55. Johnson MW, Griffiths RR, Hendricks PS, Henningfield JE. The abuse potential of medical psilocybin according to the 8 factors of the Controlled Substances Act. *Neuropharmacology*. 1 de noviembre de 2018;142:143-66.
 56. Yaden DB, Potash JB, Griffiths RR. Preparing for the Bursting of the Psychedelic Hype Bubble. *JAMA Psychiatry*. 1 de octubre de 2022;79(10):943.
 57. Rockhill KM, Black JC, Ladka MS, Sumbundu KB, Olsen HA, Jewell JS, et al. The Rise of Psilocybin Use in the United States: A Multisource Observational Study. *Ann Intern Med*. 22 de abril de 2025; Disponible en: <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/ANNALS-24-03145>
 58. Kilmer B, Priest M, Ramchand R, Rogers RC, Senator B, Palmer K. Considering Alternatives to Psychedelic Drug Prohibition. RAND Corporation; 2024 jun. Disponible en: https://www.rand.org/pubs/research_reports/RRA2825-1.html
 59. Worldwide Psychedelic Laws. *Psychedelic Alpha*. Disponible en: <https://psychedelicalpha.com/data/worldwide-psychedelic-laws>
 60. Rosenblat JD, Husain MI, Lee Y, McIntyre RS, Mansur RB, Castle D, et al. The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Task Force Report: Serotonergic Psychedelic Treatments for Major Depressive Disorder. *Can J Psychiatry*. 1 de enero de 2023;68(1):5-21.
 61. Apud I, Carrera I, Scuro J, Montero F. ¿Es posible desarrollar investigaciones clínicas utilizando sustancias psicodélicas en Uruguay?: pasado y presente de las investigaciones sobre el potencial medicinal de los psicodélicos. *Rev Psiquiatr Urug*. 2021;63-76.
 62. Berta M, Duarte A, Severino. *Psicosis Dirigida (conclusión)*. *Rev Psiquiatr Urug*. 1967;191:3-36.
 63. República Oriental del Uruguay. Decreto N° 265/020: Modifícase la Lista I de la Convención Única sobre Estupefacientes de 1961. Montevideo, Uruguay: Poder Ejecutivo, Imprenta Oficial; oct 2, 2020.
 64. Scuro J. Neochamanismo en América Latina: una cartografía desde el Uruguay [Tesis (Doctorado en Antropología Social)]. [Porto Alegre, Brasil]: Universidade Federal do Rio Grande do Sul; 2016. Disponible en: <http://lume.ufrgs.br/bitstream/handle/10183/140102/000990514.pdf>
 65. Scuro J. Etnografiando, escribiendo e imaginando. 2012;10.
 66. Apud I. El indio fantasmal es reclutado en la ciudad: Neochamanismo, sus orígenes y su llegada a Uruguay. *Cuad Antropol Soc*. diciembre de 2013;(38):57-83.
 67. Apud I. Ayahuasca from Peru to Uruguay: Ritual Design and Redesign through a Distributed Cognition Approach. *Anthropol Conscious*. 2015;26(1):1-27.
 68. Scuro J, Apud I, Torterola S. Ayahuasca in Uruguay Legal Aspects and Public Debates on Drugs and Religion. En: *Religious Freedom and the Global Regulation of Ayahuasca*. Taylor & Francis; 2023. Disponible en: DOI: 10.4324/9780429001161-12
 69. Decreto N° 403/016. Aprobación del marco regulatorio para hierbas medicinales, especialidades vegetales y

- medicamentos fitoterápicos. 2016. Disponible en: <https://www.impo.com.uy/bases/decretos/403-2016>
70. Muro F. Amplitud de la conciencia: la llegada de las terapias psicodélicas para salud mental en Uruguay. EL PAÍS. 2 de diciembre de 2023; Disponible en: <https://www.elpais.com.uy/bienestar/mente/amplitud-de-la-conciencia-la-llegada-de-las-terapias-psicodelicas-para-salud-mental-en-uruguay>
 71. Relatos - Terapias con psicodélicos. Montevideo; 2024. Disponible en: <https://www.youtube.com/watch?v=m-Y5gDdAN58>
 72. ARCHÉ – Grupo Interdisciplinario de Investigación sobre Psicodélicos. Disponible en: <https://arche.ei.udelar.edu.uy/arche-grupo-interdisciplinario-de-investigacion-sobre-psicodelicos/>
 73. Apud I, Scuro J, Rodríguez L, Hernandez G, Carrera I, Lozano F, et al. Ayahuasca, Personality and Acute Psychological Effects in Neo-Shamanic and Religious Settings in Uruguay. *J Psychoactive Drugs*. 1 de noviembre de 2023;55(5):581-91.
 74. Rodríguez L, López A, Moyna G, Seoane GA, Davyt D, Vázquez Á, et al. New Insights into the Chemical Composition of Ayahuasca. *ACS Omega*. 12 de abril de 2022;7(14):12307-17.
 75. Apud I, Scuro J, Carrera I, Oliveri A. Ayahuasca Ritual, Personality and Sociality. Observational Research Conducted in a Substance Use Disorder Rehabilitation Center in Uruguay. *J Psychoactive Drugs*. 4 de mayo de 2022;0(0):1-10.
 76. De Armas. Científicos uruguayos estudian «hongos mágicos» para pacientes con cáncer. EL PAÍS. 27 de noviembre de 2023; Disponible en: <https://www.elpais.com.uy/informacion/salud/cientificos-uruguayos-estudian-hongos-magicos-para-pacientes-con-cancer>
 77. Marton S, González B, Rodríguez-Bottero S, Miquel E, Martínez-Palma L, Pazos M, et al. Ibogaine Administration Modifies GDNF and BDNF Expression in Brain Regions Involved in Mesocorticolimbic and Nigral Dopaminergic Circuits. *Front Pharmacol*. 5 de marzo de 2019;10. Disponible en: <https://www.frontiersin.orghttps://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2019.00193/full>
 78. Rodríguez P, Urbanavicius J, Prieto JP, Fabius S, Reyes AL, Havel V, et al. A Single Administration of the Atypical Psychedelic Ibogaine or Its Metabolite Noribogaine Induces an Antidepressant-Like Effect in Rats. *ACS Chem Neurosci*. 3 de junio de 2020;11(11):1661-72.
 79. González J, Prieto JP, Rodríguez P, Cavelli M, Benedetto L, Mondino A, et al. Ibogaine Acute Administration in Rats Promotes Wakefulness, Long-Lasting REM Sleep Suppression, and a Distinctive Motor Profile. *Front Pharmacol*. 27 de abril de 2018;9. Disponible en: <https://www.frontiersin.orghttps://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2018.00374/full>
 80. Pazos M, Dibello E, Mesa JM, Sames D, Comini MA, Seoane G, et al. Iboga Inspired N-Indolyethyl-Substituted Isoquinuclidines as a Bioactive Scaffold: Chemoenzymatic Synthesis and Characterization as GDNF Releasers and Antitrypanosoma Agents. *Molecules*. enero de 2022;27(3):829.
 81. Psicodélicos como agentes terapéuticos. Montevideo; 2023. Disponible en: <https://www.youtube.com/watch?v=4dRQdYOgGCg>
 82. Jornada Académica «Psicodélicos: estado actual y desafíos científicos y políticos». Montevideo; 2024. Disponible en: <https://www.youtube.com/watch?v=p1772TOZNug>
 83. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. 29 de marzo de 2021; Disponible en: <https://www.bmj.com/content/372/bmj.n71>

84. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions. John Wiley & Sons; 2019. 739 p.
85. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al. Defining the criteria for including studies and how they will be grouped for the synthesis. En: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al., editores. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 64. Cochrane; 2023.
86. Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. En: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, et al., editores. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 64. Cochrane; 2023. Disponible en: <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-10>
87. Goodwin GM, Aaronson Scott T., Alvarez Oscar, Arden Peter C., Baker Annie, Bennett James C., et al. Single-Dose Psilocybin for a Treatment-Resistant Episode of Major Depression. *N Engl J Med*. 2 de noviembre de 2022;387(18):1637-48.
88. Raison CL, Sanacora G, Woolley J, Heinzerling K, Dunlop BW, Brown RT, et al. Single-Dose Psilocybin Treatment for Major Depressive Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 5 de septiembre de 2023;330(9):843.
89. Grob CS, Danforth AL, Chopra GS, Hagerty M, McKay CR, Halberstadt AL, et al. Pilot study of psilocybin treatment for anxiety in patients with advanced-stage cancer. *Arch Gen Psychiatry*. enero de 2011;68(1):71-8.
90. Griffiths RR, Johnson MW, Carducci MA, Umbricht A, Richards WA, Richards BD, et al. Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial. *J Psychopharmacol Oxf Engl*. diciembre de 2016;30(12):1181-97.
91. Sloshower J, Skosnik PD, Safi-Aghdam H, Pathania S, Syed S, Pittman B, et al. Psilocybin-assisted therapy for major depressive disorder: An exploratory placebo-controlled, fixed-order trial. *J Psychopharmacol (Oxf)*. 1 de julio de 2023;37(7):698-706.
92. Alan K. Davis, Davis AK, Frederick S. Barrett, Barrett FS, Darrick G. May, Darrick G. May, et al. Effects of Psilocybin-Assisted Therapy on Major Depressive Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 4 de noviembre de 2020;78(5):481-9.
93. Rosenblat JD, Meshkat S, Doyle Z, Kaczmarek E, Brudner RM, Kratiuk K, et al. Psilocybin-assisted psychotherapy for treatment resistant depression: A randomized clinical trial evaluating repeated doses of psilocybin. *Med*. 8 de marzo de 2024;5(3):190-200.e5.
94. Rotz R von, Schindowski EM, Jungwirth J, Schuldt A, Rieser NM, Zahoranszky K, et al. Single-dose psilocybin-assisted therapy in major depressive disorder: A placebo-controlled, double-blind, randomised clinical trial. *eClinicalMedicine*. 1 de febrero de 2023;56. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370\(22\)00538-7/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/eclinm/article/PIIS2589-5370(22)00538-7/fulltext)
95. Bogenschutz MP, Ross S, Bhatt S, Baron T, Forchimes AA, Laska E, et al. Percentage of Heavy Drinking Days Following Psilocybin-Assisted Psychotherapy vs Placebo in the Treatment of Adult Patients With Alcohol Use Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 1 de octubre de 2022;79(10):953.
96. 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 Oxf Engl*. diciembre de 2016;30(12):1165-80.
97. Goodwin GM, Aaronson ST, Alvarez O, Atli M, Bennett JC, Croal M, et al.

- Single-dose psilocybin for a treatment-resistant episode of major depression: Impact on patient-reported depression severity, anxiety, function, and quality of life. *J Affect Disord.* 14 de abril de 2023;327:120-7.
98. Yu CL, Yang FC, Yang SN, Tseng PT, Stubbs B, Yeh TC, et al. Psilocybin for End-of-Life Anxiety Symptoms: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Psychiatry Investig.* 25 de octubre de 2021;18(10):958-67.
 99. Perez N, Langlest F, Mallet L, De Pieri M, Sentissi O, Thorens G, et al. Psilocybin-assisted therapy for depression: A systematic review and dose-response meta-analysis of human studies. *Eur Neuropsychopharmacol.* noviembre de 2023;76:61-76.
 100. Dawood Hristova JJ, Pérez-Jover V. Psychotherapy with Psilocybin for Depression: Systematic Review. *Behav Sci.* abril de 2023;13(4):297.
 101. Sabé M, Sulstarova A, Glangetas A, De Pieri M, Mallet L, Curtis L, et al. Reconsidering evidence for psychedelic-induced psychosis: an overview of reviews, a systematic review, and meta-analysis of human studies. *Mol Psychiatry.* marzo de 2025;30(3):1223-55.
 102. Kaminski D, Reinert JP. The Tolerability and Safety of Psilocybin in Psychiatric and Substance-Dependence Conditions: A Systematic Review. *Ann Pharmacother.* 30 de octubre de 2023;10600280231205645.
 103. Irizarry R, Winczura A, Dimassi O, Dhillon N, Minhas A, Larice J. Psilocybin as a Treatment for Psychiatric Illness: A Meta-Analysis. *Cureus.* 14(11):e31796.
 104. Swainson J, McGirr A, Blier P, Brietzke E, Richard-Devantoy S, Ravindran N, et al. The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Task Force Recommendations for the Use of Racemic Ketamine in Adults with Major Depressive Disorder: Recommandations Du Groupe De Travail Du Réseau Canadien Pour Les Traitements De L'humeur Et De L'anxiété (Canmat) Concernant L'utilisation De La Kétamine Racémique Chez Les Adultes Souffrant De Trouble Dépressif Majeur. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr.* febrero de 2021;66(2):113-25.
 105. McIntyre RS, Rosenblat JD, Nemeroff CB, Sanacora G, Murrough JW, Berk M, et al. Synthesizing the Evidence for Ketamine and Esketamine in Treatment-Resistant Depression: An International Expert Opinion on the Available Evidence and Implementation. *Am J Psychiatry.* 1 de mayo de 2021;178(5):383-99.
 106. Vita G, Compri B, Matcham F, Barbui C, Ostuzzi G. Antidepressants for the treatment of depression in people with cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 31 de marzo de 2023;3(3):CD011006.
 107. Rieser NM, Bitar R, Halm S, Rossgoderer C, Gubser LP, Thévenaz M, et al. Psilocybin-assisted therapy for relapse prevention in alcohol use disorder: a phase 2 randomized clinical trial. *eClinicalMedicine.* abril de 2025;82:103149.
 108. Kaczmarek E, Rodrigues N, Chisamore N, Doyle Z, McIntyre R, Mansur R, et al. 187. Changes in Symptoms of Anhedonia With Psilocybin-Assisted Psychotherapy: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial for Treatment-Resistant Depression. *Biol Psychiatry.* 1 de mayo de 2025;97(9, Supplement):S172.

11. Anexos

11.1. Anexo 1. Estrategias de búsqueda adaptadas a cada base de datos.

Códigos	Fecha aplicación	Total	Clínicos	Revisiones Sistemáticas	Meta-análisis
PUBMED					
psilocyb* AND (therap* OR psychotherap* OR affective* OR mood* OR anxiety* OR depress* OR addict* OR alcohol* OR cigaret* OR obsessive* OR headache* OR cancer*) AND (safe* OR side* OR adverse*)	01/04/24	485	41	33	11
SCOPUS					
TITLE-ABS-KEY (psilocyb* AND (therap* OR psychotherap* OR affective* OR mood* OR anxiety* OR depress* OR addict* OR alcohol* OR cigaret* OR obsessive* OR headache* OR cancer*) AND (safe* OR side* OR adverse*))		644	-	-	-
COCHRANE					
https://www.cochranelibrary.com/web/cochrane/advanced-search/search-manager		-	79	-	-

11.2. Anexo 2. Aplicación individual de la adaptación de la plantilla RoB2 a los ensayos clínicos seleccionados.

• Plantilla Rob2 Bogeschutz et. al 2022

Dominio	Pregunta	Respuesta	Justificación	Juicio
1. Sesgo debido al proceso de aleatorización	1.1. ¿La secuencia de asignación fue verdaderamente aleatoria?	S	La asignación fue generada por un farmacéutico del estudio con bloques balanceados.	Bajo
	1.2. ¿La secuencia de asignación estuvo oculta hasta la asignación?	S	El personal del estudio, investigadores y participantes estaban cegados a la asignación.	
	1.3. ¿Hubo diferencias de base que sugieren problemas con la aleatorización?	N	Los grupos eran comparables en características demográficas y clínicas al inicio.	
2. Sesgo debido a desviaciones de la intervención	2.1. ¿Los participantes conocían su asignación de intervención?	S	El cegamiento se rompió en la mayoría de los casos (93.6% en la primera sesión).	Algunas preocupaciones
	2.2. ¿Los proveedores o cuidadores conocían la asignación?	S	Los terapeutas identificaron correctamente la intervención en más del 92% de los casos.	
	2.3. ¿Hubo desviaciones importantes del protocolo debido al contexto del ensayo?	N	Las intervenciones se implementaron según el protocolo.	
	2.4. ¿Las desviaciones fueron balanceadas entre grupos?	S	No se informaron desviaciones desbalanceadas entre los grupos.	
	2.5. ¿Se utilizó un análisis apropiado para estimar el efecto de la asignación?	S	Se emplearon modelos de medidas repetidas para evaluar los efectos de la intervención.	
	2.6. Si no se utilizó un análisis apropiado, ¿el impacto fue sustancial?	N/A	No aplicable, ya que el análisis fue adecuado.	
	2.6. Si no se utilizó un análisis apropiado, ¿el impacto fue sustancial?	N/A	No aplicable, ya que el análisis fue adecuado.	
3. Sesgo debido a datos faltantes	3.1. ¿Se obtuvieron datos del resultado para todos o casi todos los participantes?	S	Se reportaron datos válidos en el 96.4% de los participantes durante las semanas del seguimiento.	Bajo
	3.2. ¿Los datos faltantes pueden haber sesgado los resultados?	N	Se imputaron datos faltantes usando técnicas estadísticas.	
	3.3. ¿La falta de datos dependió del valor verdadero del resultado?	N	No se identificaron patrones sistemáticos en los datos faltantes.	
	3.4. ¿Es probable que los datos faltantes hayan influido en la estimación del efecto?	PN	Aunque la imputación es estándar, sigue existiendo el riesgo de sesgo.	
4. Sesgo en la medición del resultado	4.1. ¿El método de medición del resultado fue inapropiado?	N	Se usaron medidas estándar (Timeline Followback, EtG).	Algunas preocupaciones
	4.2. ¿Hubo diferencias en la medición entre los grupos?	N	Las mediciones se realizaron de la misma manera en ambos grupos.	
	4.3. ¿Los evaluadores conocían la asignación de intervención?	S	Los terapeutas identificaron la intervención en más del 92% de los casos.	
	4.4. ¿La evaluación del resultado pudo haber sido influenciada por el conocimiento de la intervención?	S	Sí, dado el fracaso del cegamiento. No se especifica si fueron directamente los terapeutas o alguien distinto.	
	4.5. ¿Es probable que la medición haya introducido sesgo?	PN	La dificultad para mantener el cegamiento no necesariamente implica un alto riesgo de sesgo Aunque el desenmascaramiento	

			funcional es común a la intervención, en este artículo lo aborda en su protocolo y lo discute con honestidad científica.	
5. Sesgo debido a la selección del resultado reportado (reporting)	5.1. ¿Los datos fueron analizados según un plan preespecificado?	S	El plan de análisis fue desarrollado conforme a guías publicadas.	Bajo
	5.2. ¿Hubo múltiples mediciones elegibles del mismo resultado, y se seleccionó una en función de los resultados?	N	No se reporta selección de medidas en función de los resultados.	
	5.3. ¿Hubo múltiples análisis elegibles del mismo resultado, y se seleccionó uno en función de los resultados?	N	El análisis principal siguió el protocolo preespecificado.	
6. Sesgo General	6.1. Evaluación general del riesgo de sesgo considerando todos los dominios.			Algunas preocupaciones

• *Plantilla Rob2 Raison et. al 2023*

Dominio	Pregunta	Respuesta	Justificación	Juicio
1. Sesgo debido al proceso de aleatorización	1.1. ¿La secuencia de asignación fue verdaderamente aleatoria?	S	Se utilizó una aleatorización centralizada con bloques permutados, asegurando una distribución balanceada de los participantes.	Bajo
	1.2. ¿La secuencia de asignación estuvo oculta hasta la asignación?	S	Se usó un sistema electrónico centralizado (Advantage eClinical) para la asignación de los tratamientos, minimizando el riesgo de manipulación.	
	1.3. ¿Hubo diferencias de base que sugieren problemas con la aleatorización?	N	No se reportaron diferencias relevantes entre los grupos en las variables de interés.	
2. Sesgo debido a desviaciones de la intervención	2.1. ¿Los participantes conocían su asignación de intervención?	PS	El uso de niacina como placebo probablemente no evitó el desenmascaramiento debido a los efectos psicodélicos notorios de la psilocibina.	Algunas preocupaciones
	2.2. ¿Los proveedores o cuidadores conocían la asignación?	PS	Los efectos farmacológicos notorios pudieron haber permitido inferir la asignación del tratamiento.	
	2.3. ¿Hubo desviaciones importantes del protocolo debido al contexto del ensayo?	PS	No se reportaron, pero el placebo inadecuado pudo influir en la percepción y conducta de los participantes.	
	2.4. ¿Las desviaciones fueron balanceadas entre grupos?	PN	No se evaluó si las desviaciones fueron balanceadas, pero el desenmascaramiento funcional podría haber afectado más a un grupo que a otro.	
	2.5. ¿Se utilizó un análisis apropiado para estimar el efecto de la asignación?	S	Se realizó un análisis por intención de tratar.	
	2.6. Si no se utilizó un análisis apropiado, ¿el impacto fue sustancial?	No aplicable	Se utilizó un análisis adecuado, por lo que esta pregunta no aplica.	
3. Sesgo debido a datos faltantes	3.1. ¿Se obtuvieron datos del resultado para todos	N	Se observó una tasa de discontinuación mayor en el grupo placebo (17% vs. 2%), lo	Algunas preocupaciones

	o casi todos los participantes?		que implica pérdida de datos significativa.	
	3.2. ¿Los datos faltantes pueden haber sesgado los resultados?	PS	La discontinuación en el grupo placebo podría estar influida por la falta de efecto percibido, lo que introduce un posible sesgo en los resultados.	
	3.3. ¿La falta de datos dependió del valor verdadero del resultado?	PS	Es probable que los pacientes con peor respuesta en el grupo placebo fueran más propensos a abandonar el estudio, afectando la estimación del efecto.	
	3.4. ¿Es probable que los datos faltantes hayan influido en la estimación del efecto?	PS	Aunque se aplicaron métodos de imputación múltiple, no se evaluó completamente el impacto de diferentes escenarios de datos faltantes, lo que podría afectar la validez de los resultados.	
4. Sesgo en la medición del resultado	4.1. ¿El método de medición del resultado fue inapropiado?	N	Se empleó la escala MADRS, ampliamente utilizada y validada para ensayos clínicos en depresión.	Bajo
	4.2. ¿Hubo diferencias en la medición entre los grupos?	N	La medición se realizó en los mismos puntos temporales para ambos grupos, minimizando el riesgo de sesgo.	
	4.3. ¿Los evaluadores conocían la asignación de intervención?	PS	No se reporta en este estudio el mantenimiento del enmascaramiento.	
	4.4. ¿La evaluación del resultado pudo haber sido influenciada por el conocimiento de la intervención?	PN	No hay evidencia de que la medición fuera influenciada por el conocimiento de la intervención.	
	4.5. ¿Es probable que la medición haya introducido sesgo?	PN	No se identificaron indicios de que la medición de los resultados haya sido sesgada debido a diferencias en la implementación o evaluación. Particularmente porque la medición de los resultados fue realizada por evaluadores centralizados y ciegos, no por los terapeutas.	
5. Sesgo debido a la selección del resultado reportado	5.1. ¿Los datos fueron analizados según un plan preespecificado?	S	Los resultados primarios y secundarios fueron preespecificados en ClinicalTrials.gov y no hubo evidencia de omisión selectiva.	Bajo
	5.2. ¿Hubo múltiples mediciones elegibles del mismo resultado, y se seleccionó una en función de los resultados?	N	Se siguió el análisis preespecificado sin alteraciones sustanciales.	
	5.3. ¿Hubo múltiples análisis elegibles del mismo resultado, y se seleccionó uno en función de los resultados?	N	No se identificaron cambios posteriores en los desenlaces principales del estudio.	
6. Sesgo General	6.1. Evaluación general del riesgo de sesgo considerando todos los dominios.	-	La principal preocupación es el posible desenmascaramiento funcional de los participantes y facilitadores, lo que aumenta el riesgo de sesgo en la desviación de la intervención. La discontinuación diferencial entre los grupos también introduce un posible sesgo, aunque los métodos de imputación intentan compensarlo. La medición ciega de los evaluadores y la preespecificación de resultados mitigan parcialmente el riesgo general.	Algunas preocupaciones

Dominio	Pregunta	Respuesta	Justificación	Juicio
1. Sesgo debido al proceso de aleatorización	1.1. ¿La secuencia de asignación fue verdaderamente aleatoria?	S	El artículo menciona una asignación aleatoria centralizada, pero no especifica el método exacto utilizado. Pero sí lo hace en el material complementario.	Bajo
	1.2. ¿La secuencia de asignación estuvo oculta hasta la asignación?	S	El proceso de asignación fue realizado en una ubicación central sin la intervención de los investigadores locales.	
	1.3. ¿Hubo diferencias de base que sugieren problemas con la aleatorización?	N	Las características basales fueron similares entre los grupos, lo que sugiere una distribución adecuada.	
2. Sesgo debido a desviaciones de la intervención	2.1. ¿Los participantes conocían su asignación de intervención?	PS	El efecto perceptible de la psilocibina hace probable que algunos participantes identificaran su grupo.	Algunas preocupaciones
	2.2. ¿Los proveedores o cuidadores conocían la asignación?	PS	Los terapeutas presentes durante la administración estaban cegados, pero el efecto farmacológico pudo haber revelado la asignación.	
	2.3. ¿Hubo desviaciones importantes del protocolo debido al contexto del ensayo?	N	No se reportaron desviaciones significativas en el protocolo.	
	2.4. ¿Las desviaciones fueron balanceadas entre grupos?	NA	No hay evidencia del desbalance	
	2.5. ¿Se utilizó un análisis apropiado para estimar el efecto de la asignación?	S	Las condiciones de administración fueron uniformes en todos los grupos.	
	2.6. Si no se utilizó un análisis apropiado, ¿el impacto fue sustancial?	S	Se usó un modelo de medidas repetidas con intención de tratar.	
3. Sesgo debido a datos faltantes	3.1. ¿Se obtuvieron datos del resultado para todos o casi todos los participantes?	PS	La tasa de discontinuación fue baja: 5 de 79 (6.33%) en el grupo de 25 mg, 9 de 75 (12%) en el grupo de 10 mg, y 10 de 79 (12.66%) en el grupo de 1 mg. El modelo de imputación intentó manejar esto, pero no elimina completamente el riesgo de sesgo.	Bajo
	3.2. ¿Los datos faltantes pueden haber sesgado los resultados?	PS	Participantes que no respondieron al tratamiento fueron más propensos a abandonar el estudio.	
	3.3. ¿La falta de datos dependió del valor verdadero del resultado?	PS	Algunos abandonos fueron por falta de eficacia, lo que podría haber influido en la estimación del efecto.	
	3.4. ¿Es probable que los datos faltantes hayan influido en la estimación del efecto?	PN	Aunque la tasa de abandono fue baja, algunos participantes se retiraron antes de la evaluación final.	
4. Sesgo en la medición del resultado	4.1. ¿El método de medición del resultado fue inapropiado?	N	Se utilizaron escalas validadas como MADRS administradas por evaluadores entrenados.	Algunas preocupaciones
	4.2. ¿Hubo diferencias en la medición entre los grupos?	N	No se reportaron diferencias sistemáticas en la forma de evaluar los resultados entre los grupos.	

	4.3. ¿Los evaluadores conocían la asignación de intervención?	N	Los evaluadores fueron cegados y realizaron evaluaciones remotas. Estos evaluadores eran parte de una organización de investigación contratada (MedAvante-ProPhase) y realizaron las mediciones de manera remota para minimizar el sesgo.	
	4.4. ¿La evaluación del resultado pudo haber sido influenciada por el conocimiento de la intervención?	PS	No realizaron una prueba formal para evaluar si los participantes o terapeutas lograron adivinar su grupo asignado, lo cual es una debilidad del enmascaramiento.	
	4.5. ¿Es probable que la medición haya introducido sesgo?	PS	El hecho de que hayan tenido evaluadores cegados es una ventaja. Pero no se tienen certezas ya que no lo midieron.	
5. Sesgo debido a la selección del resultado reportado	5.1. ¿Los datos fueron analizados según un plan preespecificado?	S	Se reporta un plan de análisis predefinido.	Bajo
	5.2. ¿Hubo múltiples mediciones elegibles del mismo resultado, y se seleccionó una en función de los resultados?	PS	El uso de un análisis jerárquico limitó la interpretación de algunos resultados secundarios importantes como la remisión y respuesta.	
	5.3. ¿Hubo múltiples análisis elegibles del mismo resultado, y se seleccionó uno en función de los resultados?	PS	Se realizaron análisis secundarios que no estaban planificados como primarios.	
6. Sesgo General	6.1. Evaluación general del riesgo de sesgo considerando todos los dominios.	El estudio tiene un diseño sólido con cegamiento de evaluadores y uso de escalas validadas, pero existen preocupaciones moderadas sobre el impacto de la percepción del tratamiento por los participantes, la exclusión de pacientes con alto riesgo suicida, y la terminación temprana del análisis jerárquico, lo que limita la interpretación de algunos resultados secundarios.		Algunas preocupaciones

• Plantilla Rob2 Davis et. al 2020

Dominio	Pregunta	Respuesta	Justificación	Juicio
1. Sesgo debido al proceso de aleatorización	1.1. ¿La secuencia de asignación fue verdaderamente aleatoria?	S	Se utilizó "urn randomization" implementada con la librería randPack en R, lo que asegura una aleatorización válida.	Bajo
	1.2. ¿La secuencia de asignación estuvo oculta hasta la asignación?	PS	La asignación fue realizada por un investigador que no participó en el reclutamiento, pero no se menciona un mecanismo específico de ocultamiento.	
	1.3. ¿Hubo diferencias de base que sugieren problemas con la aleatorización?	N	No se reportaron diferencias significativas en variables de estratificación entre grupos.	
2. Sesgo debido a desviaciones de la intervención	2.1. ¿Los participantes conocían su asignación de intervención?	S	En un diseño con lista de espera, los participantes conocían su asignación, ya que el grupo control no recibió la intervención y, en algunos casos, debieron suspender su tratamiento previo. Esto pudo influir en la percepción de la eficacia del tratamiento.	Algunas preocupaciones
	2.2. ¿Los proveedores o cuidadores conocían la	S	Los terapeutas conocían la asignación de los participantes, lo que podría haber	

	asignación?		afectado la interacción terapéutica y la evaluación de la respuesta al tratamiento.	
	2.3. ¿Hubo desviaciones importantes del protocolo debido al contexto del ensayo?	N	No se reportan desviaciones del protocolo.	
	2.4. ¿Las desviaciones fueron balanceadas entre grupos?	N/A	No hay evidencia del desbalance	
	2.5. ¿Se utilizó un análisis apropiado para estimar el efecto de la asignación?	S	Se utilizó un análisis por protocolo con seguimiento hasta la semana 4. En este estudio, el análisis por protocolo es adecuado porque la intervención implica un componente psicoterapéutico activo cuya efectividad depende de la participación completa. Un análisis por intención de tratar podría diluir el efecto si se incluyen participantes que no completaron la terapia, lo que dificultaría la evaluación del impacto real de la psilocibina cuando se administra en el contexto previsto.	
	2.6. Si no se utilizó un análisis apropiado, ¿el impacto fue sustancial?	NA	No aplica.	
3. Sesgo debido a datos faltantes	3.1. ¿Se obtuvieron datos del resultado para todos o casi todos los participantes?	S	Se obtuvo seguimiento en el 89% de los participantes. Tres sujetos discontinuaron su participación: dos en el grupo de tratamiento inmediato y uno en el grupo de lista de espera	Bajo
	3.2. ¿Los datos faltantes pueden haber sesgado los resultados?	N	No particularmente porque no se perdieron en el grupo lista de espera donde hubiera sido probable.	
	3.3. ¿La falta de datos dependió del valor verdadero del resultado?	PN	No se proporciona información específica sobre esta cuestión.	
	3.4. ¿Es probable que los datos faltantes hayan influido en la estimación del efecto?	PN	No se reporta	
4. Sesgo en la medición del resultado	4.1. ¿El método de medición del resultado fue inapropiado?	N	Se utilizaron escalas validadas como GRID-HAMD y QIDS-SR, ampliamente reconocidas en la evaluación de síntomas depresivos	Alto
	4.2. ¿Hubo diferencias en la medición entre los grupos?	S	El diseño del estudio mide a una población que no está recibiendo ninguna intervención frente a otra que ya recibió psilocibina.	
	4.3. ¿Los evaluadores conocían la asignación de intervención?	PS	En el protocolo indican que la evaluación de la depresión con GRID-HAMD fue realizada por evaluadores clínicos cegados a la asignación del tratamiento, lo que sugiere que los terapeutas que administraban la intervención no eran responsables de estas mediciones, pero no lo confirman y tampoco lo aprovechan como una fortaleza en el artículo publicado.	
	4.4. ¿La evaluación del resultado pudo haber sido influenciada por el conocimiento de la intervención?	PS	No realizaron una prueba formal para evaluar si los participantes o terapeutas lograron adivinar su grupo asignado, lo cual no guarda honestidad con la discusión del desenmascaramiento funcional de esta intervención.	

	4.5. ¿Es probable que la medición haya introducido sesgo?	PN	El enmascaramiento de los evaluadores reduce significativamente el riesgo de sesgo en la medición del resultado.	
5. Sesgo debido a la selección del resultado reportado	5.1. ¿Los datos fueron analizados según un plan preespecificado?	S	Se menciona un análisis predefinido, pero no se detallan desviaciones potenciales en el reporte de resultados.	Bajo
	5.2. ¿Hubo múltiples mediciones elegibles del mismo resultado, y se seleccionó una en función de los resultados?	PN	No se menciona si hubo selección de mediciones basada en los resultados obtenidos.	
	5.3. ¿Hubo múltiples análisis elegibles del mismo resultado, y se seleccionó uno en función de los resultados?	N	Se realizaron análisis secundarios que no estaban planificados como primarios.	
6. Sesgo General	6.1. Evaluación general del riesgo de sesgo considerando todos los dominios.		El estudio presenta riesgo alto de sesgo, principalmente debido al alto riesgo en la medición del resultado y un riesgo moderado en la selección del resultado reportado y los datos faltantes. Aunque la aleatorización fue adecuada, el diseño con lista de espera pudo haber generado diferencias en la evaluación entre grupos, afectando la validez de los resultados., con áreas de mayor vulnerabilidad en la selección del resultado reportado y datos faltantes, donde la falta de información impide una evaluación más precisa. Sin embargo, el bajo riesgo en la aleatorización y la medición del resultado refuerzan la validez general del estudio.	Alto

• Plantilla Rob2 Rosenblat et. al 2024

Dominio	Pregunta	Respuesta	Justificación	Juicio
1. Sesgo debido al proceso de aleatorización	1.1. ¿La secuencia de asignación fue verdaderamente aleatoria?	S	Se utilizó "urn randomization" implementada con la librería randPack en R, lo que asegura una aleatorización válida.	Bajo
	1.2. ¿La secuencia de asignación estuvo oculta hasta la asignación?	PS	La asignación fue realizada por un investigador que no participó en el reclutamiento, pero no se menciona un mecanismo específico de ocultamiento.	
	1.3. ¿Hubo diferencias de base que sugieren problemas con la aleatorización?	N	No se reportaron diferencias significativas en variables de estratificación entre grupos.	
2. Sesgo debido a desviaciones de la intervención	2.1. ¿Los participantes conocían su asignación de intervención?	S	En un diseño con lista de espera, los participantes conocían su asignación, ya que el grupo control no recibió la intervención y, en algunos casos, debieron suspender su tratamiento previo. Esto pudo influir en la percepción de la eficacia del tratamiento.	Algunas preocupaciones
	2.2. ¿Los proveedores o cuidadores conocían la asignación?	S	Los terapeutas conocían la asignación de los participantes, lo que podría haber afectado la interacción terapéutica y la evaluación de la respuesta al tratamiento.	
	2.3. ¿Hubo desviaciones importantes del protocolo	N	No se reportan desviaciones del protocolo.	

	debido al contexto del ensayo?			
	2.4. ¿Las desviaciones fueron balanceadas entre grupos?	N/A	No hay evidencia del desbalance	
	2.5. ¿Se utilizó un análisis apropiado para estimar el efecto de la asignación?	S	Se utilizó un análisis por protocolo con seguimiento hasta la semana 4. En este estudio, el análisis por protocolo es adecuado porque la intervención implica un componente psicoterapéutico activo cuya efectividad depende de la participación completa. Un análisis por intención de tratar podría diluir el efecto si se incluyen participantes que no completaron la terapia, lo que dificultaría la evaluación del impacto real de la psilocibina cuando se administra en el contexto previsto.	
	2.6. Si no se utilizó un análisis apropiado, ¿el impacto fue sustancial?	NA	No aplica.	
3. Sesgo debido a datos faltantes	3.1. ¿Se obtuvieron datos del resultado para todos o casi todos los participantes?	S	Se obtuvo seguimiento en el 89% de los participantes. Tres sujetos discontinuaron su participación: dos en el grupo de tratamiento inmediato y uno en el grupo de lista de espera	Bajo
	3.2. ¿Los datos faltantes pueden haber sesgado los resultados?	N	No particularmente porque no se perdieron en el grupo lista de espera donde hubiera sido probable.	
	3.3. ¿La falta de datos dependió del valor verdadero del resultado?	PN	No se proporciona información específica sobre esta cuestión.	
	3.4. ¿Es probable que los datos faltantes hayan influido en la estimación del efecto?	PN	No se reporta	
4. Sesgo en la medición del resultado	4.1. ¿El método de medición del resultado fue inapropiado?	N	Se utilizaron escalas validadas como GRID-HAMD y QIDS-SR, ampliamente reconocidas en la evaluación de síntomas depresivos	Alto
	4.2. ¿Hubo diferencias en la medición entre los grupos?	S	El diseño del estudio mide a una población que no está recibiendo ninguna intervención frente a otra que ya recibió psilocibina.	
	4.3. ¿Los evaluadores conocían la asignación de intervención?	PS	En el protocolo indican que la evaluación de la depresión con GRID-HAMD fue realizada por evaluadores clínicos cegados a la asignación del tratamiento, lo que sugiere que los terapeutas que administraban la intervención no eran responsables de estas mediciones, pero no lo confirman y tampoco lo aprovechan como una fortaleza en el artículo publicado.	
	4.4. ¿La evaluación del resultado pudo haber sido influenciada por el conocimiento de la intervención?	PS	No realizaron una prueba formal para evaluar si los participantes o terapeutas lograron adivinar su grupo asignado, lo cual no guarda honestidad con la discusión del desenmascaramiento funcional de esta intervención.	
	4.5. ¿Es probable que la medición haya introducido sesgo?	PN	El enmascaramiento de los evaluadores reduce significativamente el riesgo de sesgo en la medición del resultado.	
5. Sesgo debido	5.1. ¿Los datos fueron	S	Se menciona un análisis predefinido, pero	Bajo

a la selección del resultado reportado	analizados según un plan preespecificado?		no se detallan desviaciones potenciales en el reporte de resultados.	
	5.2. ¿Hubo múltiples mediciones elegibles del mismo resultado, y se seleccionó una en función de los resultados?	PN	No se menciona si hubo selección de mediciones basada en los resultados obtenidos.	
	5.3. ¿Hubo múltiples análisis elegibles del mismo resultado, y se seleccionó uno en función de los resultados?	N	Se realizaron análisis secundarios que no estaban planificados como primarios.	
6. Sesgo General	6.1. Evaluación general del riesgo de sesgo considerando todos los dominios.	El estudio presenta riesgo alto de sesgo, principalmente debido al alto riesgo en la medición del resultado y un riesgo moderado en la selección del resultado reportado y los datos faltantes. Aunque la aleatorización fue adecuada, el diseño con lista de espera pudo haber generado diferencias en la evaluación entre grupos, afectando la validez de los resultados., con áreas de mayor vulnerabilidad en la selección del resultado reportado y datos faltantes, donde la falta de información impide una evaluación más precisa. Sin embargo, el bajo riesgo en la aleatorización y la medición del resultado refuerzan la validez general del estudio.		Alto

• Plantilla Rob2 Carhart-Harris et al 2021

Dominio	Pregunta	Respuesta	Justificación	Juicio
1. Sesgo debido al proceso de aleatorización	1.1. ¿La secuencia de asignación fue verdaderamente aleatoria?	S	La asignación se realizó mediante un generador de números aleatorios, lo que garantiza la aleatorización del proceso	Bajo
	1.2. ¿La secuencia de asignación estuvo oculta hasta la asignación?	S	La secuencia fue gestionada por un farmacéutico externo y no fue revelada al equipo de investigación hasta que se rompió el cegamiento en circunstancias justificadas	
	1.3. ¿Hubo diferencias de base que sugieren problemas con la aleatorización?	PN	Aunque los grupos fueron balanceados en la mayoría de las variables de línea base, se reportaron algunas diferencias menores atribuibles al azar	
2. Sesgo debido a desviaciones de la intervención	2.1. ¿Los participantes conocían su asignación de intervención?	PS	La naturaleza de la intervención genera un desenmascaramiento funcional debido a los efectos perceptibles de la psilocibina. Sin embargo, no se reportó objetivamente si los participantes pudieron identificar su asignación	Algunas preocupaciones
	2.2. ¿Los proveedores o cuidadores conocían la asignación?	PS	Debido a la naturaleza de la intervención, es probable que los proveedores pudieran inferir la asignación de los participantes. Sin embargo, el estudio no reportó objetivamente si los terapeutas y el personal pudieron identificar los grupos	
	2.3. ¿Hubo desviaciones importantes del protocolo debido al contexto del	PS	Se reportaron desviaciones del protocolo, como cambios en la adherencia a la medicación en algunos participantes del	

	ensayo?		grupo de escitalopram, pero no fueron generalizadas	
	2.4. ¿Las desviaciones fueron balanceadas entre grupos?	PS	Las desviaciones afectaron más al grupo de escitalopram, ya que algunos participantes redujeron la dosis debido a efectos adversos, mientras que no se reportaron ajustes en la administración de psilocibina	
	2.5. ¿Se utilizó un análisis apropiado para estimar el efecto de la asignación?	S	Se utilizó un análisis por intención de tratar (ITT) para evaluar los efectos de la intervención sin excluir a los participantes que no completaron todas las dosis	
	2.6. Si no se utilizó un análisis apropiado, ¿el impacto fue sustancial?	NA	No aplica.	
3. Sesgo debido a datos faltantes	3.1. ¿Se obtuvieron datos del resultado para todos o casi todos los participantes?	PN	Hubo pérdida de datos, ya que 3 participantes en el grupo de psilocibina y 5 en el grupo de escitalopram no completaron todas las evaluaciones	Bajo
	3.2. ¿Los datos faltantes pueden haber sesgado los resultados?	PN	Se realizaron análisis de sensibilidad que mostraron que los resultados principales se mantuvieron similares bajo diferentes métodos de imputación, sugiriendo que la influencia de los datos faltantes en los resultados fue limitada	
	3.3. ¿La falta de datos dependió del valor verdadero del resultado?	PN	No se reportó evidencia de que los participantes con peores resultados fueran más propensos a abandonar el estudio, pero tampoco se descartó explícitamente	
	3.4. ¿Es probable que los datos faltantes hayan influido en la estimación del efecto?	PN	Aunque hubo datos faltantes, el porcentaje fue relativamente bajo y los análisis de sensibilidad indican que no afectaron sustancialmente la estimación del efecto	
4. Sesgo en la medición del resultado	4.1. ¿El método de medición del resultado fue inapropiado?	PN	Aunque se usaron escalas validadas, la elección de QIDS-SR-16 como medida primaria difiere de la utilizada en estudios previos, lo que podría afectar la comparabilidad.	Algunas preocupaciones
	4.2. ¿Hubo diferencias en la medición entre los grupos?	N	La falta de verificación del cegamiento y el desenmascaramiento funcional podrían haber introducido sesgo en la medición de los resultados.	
	4.3. ¿Los evaluadores conocían la asignación de intervención?	PS	No se reportó si los evaluadores permanecieron cegados a lo largo del ensayo.	
	4.4. ¿La evaluación del resultado pudo haber sido influenciada por el conocimiento de la intervención?	PS	Dado que los efectos de la psilocibina son notorios, el desenmascaramiento funcional podría haber influido en la evaluación de los resultados.	
	4.5. ¿Es probable que la medición haya introducido sesgo?	PN	No se reporta un sesgo claro, pero la falta de claridad sobre el rol de los evaluadores genera incertidumbre.	
5. Sesgo debido a la selección del resultado reportado	5.1. ¿Los datos fueron analizados según un plan preespecificado?	S	Se siguió un análisis preespecificado en el protocolo.	Bajo
	5.2. ¿Hubo múltiples mediciones elegibles del mismo resultado, y se seleccionó una en función de los resultados?	PN	No hay indicios de que la selección de reportes haya sido influenciada por los resultados obtenidos.	
	5.3. ¿Hubo múltiples análisis	N	No se menciona si se realizaron múltiples	

	elegibles del mismo resultado, y se seleccionó uno en función de los resultados?		análisis y si se eligió uno basado en los resultados.	
6. Sesgo General	6.1. Evaluación general del riesgo de sesgo considerando todos los dominios.		Aunque la aleatorización y el análisis fueron adecuados, la falta de pruebas de enmascaramiento y la incertidumbre sobre el rol de los evaluadores generan ciertas preocupaciones metodológicas.	Algunas preocupaciones

• *Plantilla Rob2 Rosenblat et. al 2024*

Dominio	Pregunta	Respuesta	Justificación	Juicio
1. Sesgo debido al proceso de aleatorización	1.1. ¿La secuencia de asignación fue verdaderamente aleatoria?	S	Se utilizó un sistema de aleatorización computarizado en una razón 1:1 sin estratificación.	Bajo
	1.2. ¿La secuencia de asignación estuvo oculta hasta la asignación?	S	Las asignaciones fueron almacenadas en sobres sellados y opacos, con ciego mantenido hasta el cierre de la base de datos.	
	1.3. ¿Hubo diferencias de base que sugieren problemas con la aleatorización?	N	Aunque hubo diferencias en la experiencia previa con psicodélicos (42% vs. 19%), estas no fueron estadísticamente significativas.	
2. Sesgo debido a desviaciones de la intervención	2.1. ¿Los participantes conocían su asignación de intervención?	PS	Aunque el estudio era doble ciego, los efectos de la psilocibina podrían haber llevado al desenmascaramiento subjetivo en algunos participantes. No se realizó una prueba de enmascaramiento.	algunas preocupaciones
	2.2. ¿Los proveedores o cuidadores conocían la asignación?	PS	Se menciona que el personal del estudio y los evaluadores permanecieron ciegos, pero no se realizó ninguna prueba de enmascaramiento para verificar si el ciego fue efectivo.	
	2.3. ¿Hubo desviaciones importantes del protocolo debido al contexto del ensayo?	N	No se reportaron desviaciones importantes del protocolo durante el ensayo.	
	2.4. ¿Las desviaciones fueron balanceadas entre grupos?	N/A	No se identificaron diferencias en la adherencia al protocolo entre los grupos de intervención y placebo.	
	2.5. ¿Se utilizó un análisis apropiado para estimar el efecto de la asignación?	S	El estudio utilizó un análisis por intención de tratar (ITT), lo que minimiza el sesgo de exclusión.	
	2.6. Si no se utilizó un análisis apropiado, ¿el impacto fue sustancial?	NA	No aplica.	
3. Sesgo debido a datos faltantes	3.1. ¿Se obtuvieron datos del resultado para todos o casi todos los participantes?	S	Se reportó un seguimiento del 90.4% de los participantes (47/52).	Bajo
	3.2. ¿Los datos faltantes pueden haber sesgado los resultados?	PN	Hubo cinco participantes que se retiraron (tres en psilocibina y dos en placebo), pero no se especifica si tenían respuestas atípicas.	
	3.3. ¿La falta de datos dependió del valor verdadero del resultado?	PN	Un participante del grupo de psilocibina se retiró por COVID-19 y dos abandonaron para reanudar el uso de antidepresivos, lo que no parece estar relacionado con la	

			respuesta al tratamiento.	
	3.4. ¿Es probable que los datos faltantes hayan influido en la estimación del efecto?	PN	Es poco probable que haya un impacto sustancial, pero la falta de información detallada impide descartarlo completamente.	
4. Sesgo en la medición del resultado	4.1. ¿El método de medición del resultado fue inapropiado?	N	Se utilizaron escalas validadas internacionalmente para medir la depresión (MADRS y BDI).	Algunas preocupaciones
	4.2. ¿Hubo diferencias en la medición entre los grupos?	N	No se reportan diferencias en la metodología de evaluación entre los grupos.	
	4.3. ¿Los evaluadores conocían la asignación de intervención?	PS	No se especifica si los evaluadores eran distintos de los terapeutas, lo que podría comprometer el ciego.	
	4.4. ¿La evaluación del resultado pudo haber sido influenciada por el conocimiento de la intervención?	PS	La interacción con los participantes podría haber influenciado la evaluación si los terapeutas también fueron evaluadores.	
	4.5. ¿Es probable que la medición haya introducido sesgo?	PN	No se reporta un sesgo claro, pero la falta de claridad sobre el rol de los evaluadores genera incertidumbre.	
5. Sesgo debido a la selección del resultado reportado	5.1. ¿Los datos fueron analizados según un plan preespecificado?	S	Se menciona que el análisis primario estaba preespecificado en el protocolo.	Bajo
	5.2. ¿Hubo múltiples mediciones elegibles del mismo resultado, y se seleccionó una en función de los resultados?	PN	No hay indicios de que la selección de reportes haya sido influenciada por los resultados obtenidos.	
	5.3. ¿Hubo múltiples análisis elegibles del mismo resultado, y se seleccionó uno en función de los resultados?	N	No se menciona si se realizaron múltiples análisis y si se eligió uno basado en los resultados.	
6. Sesgo General	6.1. Evaluación general del riesgo de sesgo considerando todos los dominios.		Aunque la aleatorización y el análisis fueron adecuados, la falta de pruebas de enmascaramiento y la incertidumbre sobre el rol de los evaluadores generan ciertas preocupaciones metodológicas.	Algunas preocupaciones

• Plantilla Rob2 Sloschower et. al 2023

Dominio	Pregunta	Respuesta	Justificación	Juicio
1. Sesgo debido al proceso de aleatorización	1.1. ¿La secuencia de asignación fue verdaderamente aleatoria?	PS	El artículo menciona que se utilizó una secuencia de asignación, pero no proporciona detalles suficientes sobre cómo se generó la aleatorización.	Algunas preocupaciones
	1.2. ¿La secuencia de asignación estuvo oculta hasta la asignación?	PN	No se especifica si se implementaron procedimientos para ocultar la asignación antes de la intervención. Salvo la presentación de los comprimidos.	
	1.3. ¿Hubo diferencias de base que sugieren problemas con la aleatorización?	N	Las características basales fueron similares entre los grupos, sin evidencias de desequilibrios importantes.	

S. Sesgo debido a efectos de periodo y arrastre	S.1 ¿El número de participantes asignados a cada secuencia fue igual o casi igual?	PS	El artículo reporta que se asignaron participantes a secuencias, pero no especifica si los grupos fueron numéricamente equilibrados.	Alto
	S.2 (Si S.1 es N, PN o no reportado): ¿Se ajustaron los efectos de periodo en el análisis?	NA	Esta pregunta no aplica, dado que en la pregunta S.1 se respondió "PS" y no "N" o "PN".	
	S.3 ¿Hubo tiempo suficiente para que desaparecieran los efectos de arrastre antes de evaluar los resultados en el segundo periodo?	N	Aunque la primera sesión fue con placebo, ambas sesiones se realizaron en el marco de la psicoterapia. Para la segunda dosis (psilocibina), los participantes ya habían recibido aproximadamente cinco sesiones de psicoterapia y un acompañamiento previo que pudo haber generado un efecto acumulativo y de arrastre, lo que sugiere que dichos efectos no desaparecieron.	
2. Sesgo debido a desviaciones de la intervención	2.1. ¿Los participantes conocían su asignación de intervención?	S	Después de las sesiones con dosis media a alta de psilocibina, 12 de 15 participantes (80%) adivinaron correctamente que habían recibido psilocibina. Esto indica un alto grado de desenmascaramiento entre los participantes.	Alto
	2.2. ¿Los proveedores o cuidadores conocían la asignación?	S	El personal que acompañaba las sesiones debía conocer la intervención por el desenmascaramiento funcional, y había una parte del personal que conocía sobre la estrategia para reducir expectativas, y todos tuvieron claro que primero iba a ser placebo y luego psilocibina, lo que elimina el cegamiento en esta etapa.	
	2.3 (Si 2.1 o 2.2 es S, PS o PN): ¿Hubo desviaciones del protocolo debidas al conocimiento de la asignación?	PS	Aunque no se reportaron desviaciones explícitas, el conocimiento de la asignación por participantes y personal pudo haber influido en la interacción terapéutica.	
	2.4 (Si 2.3 es S o PS): ¿Esas desviaciones pudieron afectar el resultado?	PS	La psicoterapia de acompañamiento y las expectativas generadas pudieron haber potenciado los efectos observados en la psilocibina. Aunque les mintieron para regular las expectativas, luego de recibir placebo la primera sesión todos los participantes sabían que al menos una dosis moderada de psilocibina iban a recibir en la segunda sesión.	
	2.5 (Si 2.4 es S o PS): ¿Las desviaciones estuvieron balanceadas entre los grupos?	PN	No se especifica si las posibles desviaciones por el conocimiento de la intervención afectaron por igual a ambos periodos.	
	2.6 ¿Se utilizó un análisis adecuado para estimar el efecto de la asignación?	PS	Se aplicaron métodos estadísticos estándar, pero no se abordaron adecuadamente los posibles sesgos derivados de la falta de cegamiento.	
	2.7 (Si 2.6 es N o PN): ¿Hubo potencial de impacto sustancial por no analizar a los participantes en el grupo asignado?	NA	Esta pregunta no aplica, dado que la respuesta a la pregunta 2.6 fue "PS".	
3. Sesgo debido a datos faltantes	3.1. ¿Se obtuvieron datos del resultado para todos o casi todos los participantes?	N	El estudio reporta una tasa de discontinuación del 21.1%. Aunque la mayoría completó las evaluaciones, esta proporción de pérdida no es despreciable.	Bajo
	3.2 (Si 3.1 es N o PN): ¿Existe evidencia de que los	PN	El n era pequeño, se hizo simplemente más pequeño, pero justifican su cálculo de	

	datos faltantes no sesgaron los resultados?		muestra en estudios previos.	
	3.3 (Si 3.2 es N, PN o no reportado): ¿La ausencia de datos pudo depender de su valor verdadero?	PN	Aunque hubo deserciones, estas no parecen estar directamente relacionadas con lo que hubieran sido los resultados de las evaluaciones (valor verdadero), ya que no se reportaron diferencias sistemáticas basadas en la intervención o evolución clínica esperada.	
4. Sesgo en la medición del resultado	4.1. ¿El método de medición del resultado fue inapropiado?	N	Se utilizaron escalas validadas y ampliamente utilizadas (GRID-HAMD, QIDS-SR-16, HAM-A), apropiadas para los objetivos del estudio.	Algunas preocupaciones
	4.2 ¿La medición o evaluación del resultado pudo variar entre intervenciones dentro de cada secuencia?	PN	No se reportaron variaciones en los procedimientos de medición entre las intervenciones, pero no se proporcionaron detalles exhaustivos para descartar diferencias menores.	
	4.3 (Si 4.1 y 4.2 son N o PN): ¿Los evaluadores conocían la intervención recibida?	PS	No se especifica si los evaluadores estaban cegados; dado el diseño del estudio, es probable que algunos hayan conocido la intervención asignada.	
	4.4 (Si 4.3 es S o PS): ¿La evaluación pudo haberse visto influida por ese conocimiento?	PS	El conocimiento potencial de la intervención podría haber influido en las evaluaciones subjetivas, especialmente en las escalas de auto-reporte.	
	4.5. ¿Es probable que la medición haya introducido sesgo?	PN	Aunque existe la posibilidad de influencia, no se presentaron evidencias directas que sugirieran una afectación sustancial en las evaluaciones.	
5. Sesgo debido a la selección del resultado reportado	5.1. ¿Los datos fueron analizados según un plan preespecificado?	PS	Se menciona la existencia de un protocolo registrado, lo que indica que hubo un plan preespecificado antes del análisis de los datos.	Bajo
	5.2 ¿Se seleccionaron resultados entre múltiples mediciones elegibles?	PN	No se identificaron indicios de que se hayan seleccionado resultados de forma selectiva entre múltiples mediciones elegibles.	
	5.3 ¿Se eligieron entre múltiples análisis elegibles?	N	No se reporta la existencia de múltiples análisis elegibles que pudieran haber sido seleccionados de forma selectiva.	
	5.4 ¿Se buscó un resultado basado en ambos periodos pero no se informó debido a la identificación de arrastre?	N	No se identificaron resultados omitidos específicamente por preocupaciones de arrastre entre periodos.	
6. Sesgo General	6.1. Evaluación general del riesgo de sesgo considerando todos los dominios.		La presencia de alto riesgo de sesgo en los dominios relacionados con los efectos de arrastre y las desviaciones de las intervenciones, sumado a algunas preocupaciones en otros dominios, indica un riesgo general alto. Estos sesgos podrían afectar la validez de los resultados y limitar la confianza en las conclusiones del estudio.	Alto

Dominio	Pregunta	Respuesta	Justificación	Juicio
1. Sesgo debido al proceso de aleatorización	1.1. ¿La secuencia de asignación fue verdaderamente aleatoria?	PS	El proceso de aleatorización está descrito como aleatorio, pero no se detalla el método de generación ni el ocultamiento.	Bajo
	1.2. ¿La secuencia de asignación estuvo oculta hasta la asignación?	PN		
	1.3. ¿Hubo diferencias de base que sugieren problemas con la aleatorización?	N		
S. Sesgo debido a efectos de periodo y arrastre	S.1 ¿El número de participantes asignados a cada secuencia fue igual o casi igual?	PS		Algunas preocupaciones
	S.2 (Si S.1 es N, PN o no reportado): ¿Se ajustaron los efectos de periodo en el análisis?	NA		
	S.3 ¿Hubo tiempo suficiente para que desaparecieran los efectos de arrastre antes de evaluar los resultados en el segundo periodo?	N	El periodo de lavado fue de 7 semanas, lo que es suficientemente largo para mitigar los efectos de arrastre entre las intervenciones. Aunque no se menciona si hubo una "neutralización completa", el riesgo de sesgo es moderado y puede clasificarse como 'Algunas preocupaciones'.	
2. Sesgo debido a desviaciones de la intervención	2.1. ¿Los participantes conocían su asignación de intervención?	S	El placebo utilizado fue psilocibina a dosis baja (0.1 mg/kg), con un tamaño del efecto grande (Cohen's d ~0.8-1.0), pero el cegamiento fue activamente mantenido. A pesar de estos esfuerzos, los efectos evidentes de la intervención pueden haber comprometido el cegamiento.	Algunas preocupaciones
	2.2. ¿Los proveedores o cuidadores conocían la asignación?	S		
	2.3 (Si 2.1 o 2.2 es S, PS o PN): ¿Hubo desviaciones del protocolo debidas al conocimiento de la asignación?	PS		
	2.4 (Si 2.3 es S o PS): ¿Esas desviaciones pudieron afectar el resultado?	PS		
	2.5 (Si 2.4 es S o PS): ¿Las desviaciones estuvieron balanceadas entre los grupos?	PN		
	2.6 ¿Se utilizó un análisis adecuado para estimar el efecto de la asignación?	PS		
	2.7 (Si 2.6 es N o PN): ¿Hubo potencial de impacto sustancial por no analizar a los participantes en el grupo asignado?	NA		
3. Sesgo debido a datos faltantes	3.1. ¿Se obtuvieron datos del resultado para todos o casi todos los participantes?	N	La tasa de discontinuación fue muy baja (solo un 7% de los participantes no completaron el seguimiento), lo que justifica un riesgo bajo.	Bajo
	3.2 (Si 3.1 es N o PN): ¿Existe evidencia de que los datos faltantes no sesgaron los resultados?	PN		

	3.3 (Si 3.2 es N, PN o no reportado): ¿La ausencia de datos pudo depender de su valor verdadero?	PN		
4. Sesgo en la medición del resultado	4.1. ¿El método de medición del resultado fue inapropiado?	N		Algunas preocupaciones
	4.2 ¿La medición o evaluación del resultado pudo variar entre intervenciones dentro de cada secuencia?	PN		
	4.3 (Si 4.1 y 4.2 son N o PN): ¿Los evaluadores conocían la intervención recibida?	PS	El cegamiento fue activamente mantenido y se utilizaron evaluadores independientes para minimizar el sesgo en la medición de los desenlaces. Los porcentajes de identificación del cegamiento son cercanos al 90 %.	
	4.4 (Si 4.3 es S o PS): ¿La evaluación pudo haberse visto influida por ese conocimiento?	PS		
	4.5. ¿Es probable que la medición haya introducido sesgo?	PN		
5. Sesgo debido a la selección del resultado reportado	5.1. ¿Los datos fueron analizados según un plan preespecificado?	PS	Aunque la tasa de pérdida es baja, no se menciona explícitamente un plan preespecificado de análisis, lo que plantea preocupaciones sobre la selección de resultados reportados.	Algunas preocupaciones
	5.2 ¿Se seleccionaron resultados entre múltiples mediciones elegibles?	PN	Para los resultados de seguridad, no se reporto el suicidio consumado, que sí se reporta en el protocolo.	
	5.3 ¿Se eligieron entre múltiples análisis elegibles?	N		
	5.4 ¿Se buscó un resultado basado en ambos periodos pero no se informó debido a la identificación de arrastre?	N		
6. Sesgo General	6.1. Evaluación general del riesgo de sesgo considerando todos los dominios.		El riesgo de sesgo general se considera debido a los esfuerzos para mantener la calidad del cegamiento, la duración adecuada del periodo de lavado, la baja tasa de discontinuación y un plan de análisis preespecificado. Sin embargo, las preocupaciones las posibles desviaciones en los resultados afectan la confianza general en los resultados.	Algunas preocupaciones

• Plantilla Rob2 Grob et. al 2011

Dominio	Pregunta	Respuesta	Justificación	Juicio
1. Sesgo debido al proceso de aleatorización	1.1. ¿La secuencia de asignación fue verdaderamente aleatoria?	PS	Aunque la secuencia de aleatorización se describe como aleatoria, no se especifica el método exacto utilizado (por ejemplo, generación computarizada o manual). Tampoco se aclara cómo se implementó el ocultamiento para asegurar que los investigadores y participantes desconocieran las asignaciones antes de la	Algunas preocupaciones

			aleatorización.	
	1.2. ¿La secuencia de asignación estuvo oculta hasta la asignación?	PN		
	1.3. ¿Hubo diferencias de base que sugieren problemas con la aleatorización?	N		
S. Sesgo debido a efectos de periodo y arrastre	S.1 ¿El número de participantes asignados a cada secuencia fue igual o casi igual?	S		Alto
	S.2 (Si S.1 es N, PN o no reportado): ¿Se ajustaron los efectos de periodo en el análisis?	PS		
	S.3 ¿Hubo tiempo suficiente para que desaparecieran los efectos de arrastre antes de evaluar los resultados en el segundo periodo?	N	El intervalo entre las dos sesiones fue de aproximadamente 3 semanas. Esto puede no ser suficiente para eliminar completamente los efectos de la psilocibina, considerando su impacto potencialmente prolongado en el estado psicológico de los participantes. La falta de un periodo de lavado adecuado introduce un alto riesgo de sesgo debido al efecto de arrastre.	
2. Sesgo debido a desviaciones de la intervención	2.1. ¿Los participantes conocían su asignación de intervención?	S	Se utilizó un placebo activo (niacina) para intentar mantener el cegamiento, pero los efectos marcados de la psilocibina hacen que el cegamiento sea difícil de sostener. Esto afecta tanto a los participantes como al personal, influyendo potencialmente en los desenlaces.	Algunas preocupaciones
	2.2. ¿Los proveedores o cuidadores conocían la asignación?	S		
	2.3 (Si 2.1 o 2.2 es S, PS o PN): ¿Hubo desviaciones del protocolo debidas al conocimiento de la asignación?	PS		
	2.4 (Si 2.3 es S o PS): ¿Esas desviaciones pudieron afectar el resultado?	PS		
	2.5 (Si 2.4 es S o PS): ¿Las desviaciones estuvieron balanceadas entre los grupos?	PN		
	2.6 ¿Se utilizó un análisis adecuado para estimar el efecto de la asignación?	PS		
	2.7 (Si 2.6 es N o PN): ¿Hubo potencial de impacto sustancial por no analizar a los participantes en el grupo asignado?	NA		
3. Sesgo debido a datos faltantes	3.1. ¿Se obtuvieron datos del resultado para todos o casi todos los participantes?	N	De los 12 participantes incluidos inicialmente, (33%) 2 pacientes fallecieron debido a su enfermedad subyacente 2 pacientes se deterioraron clínicamente y no pudieron continuar, lo que introduce un riesgo moderado de sesgo, especialmente considerando el tamaño pequeño de la muestra. Aunque se explicaron las razones de la pérdida (por ejemplo, progresión de la enfermedad), esta proporción tiene impacto	Algunas preocupaciones

			en los resultados.	
	3.2 (Si 3.1 es N o PN): ¿Existe evidencia de que los datos faltantes no sesgaron los resultados?	PN		
	3.3 (Si 3.2 es N, PN o no reportado): ¿La ausencia de datos pudo depender de su valor verdadero?	PN		
4. Sesgo en la medición del resultado	4.1. ¿El método de medición del resultado fue inapropiado?	N		Algunas preocupaciones
	4.2 ¿La medición o evaluación del resultado pudo variar entre intervenciones dentro de cada secuencia?	PN		
	4.3 (Si 4.1 y 4.2 son N o PN): ¿Los evaluadores conocían la intervención recibida?	PS	Los desenlaces se midieron con instrumentos validados, pero el cegamiento de los evaluadores pudo haberse comprometido debido a los efectos evidentes de la intervención (psilocibina). Esto introduce un riesgo moderado de sesgo, especialmente para desenlaces subjetivos como la ansiedad y la depresión.	
	4.4 (Si 4.3 es S o PS): ¿La evaluación pudo haberse visto influida por ese conocimiento?	PS		
	4.5. ¿Es probable que la medición haya introducido sesgo?	PN		
5. Sesgo debido a la selección del resultado reportado	5.1. ¿Los datos fueron analizados según un plan preespecificado?	PS	No se menciona explícitamente un plan preespecificado de análisis. Esto plantea dudas sobre si los desenlaces reportados fueron seleccionados en función de los efectos observados.	Algunas preocupaciones
	5.2 ¿Se seleccionaron resultados entre múltiples mediciones elegibles?	PN		
	5.3 ¿Se eligieron entre múltiples análisis elegibles?	N		
	5.4 ¿Se buscó un resultado basado en ambos periodos pero no se informó debido a la identificación de arrastre?	N		
6. Sesgo General	6.1. Evaluación general del riesgo de sesgo considerando todos los dominios.		Una pérdida del 16.7% de los participantes en el seguimiento. La falta de un periodo de lavado adecuado entre las intervenciones (3 semanas pueden no ser suficientes para evitar el efecto de arrastre). Problemas de cegamiento debido a los efectos evidentes de la psilocibina. Ausencia de un plan preespecificado de análisis.	Alto

• Plantilla Rob2 Ross et. al 2016

Dominio	Pregunta	Respuesta	Justificación	Juicio
1. Sesgo debido al proceso de aleatorización	1.1. ¿La secuencia de asignación fue verdaderamente aleatoria?	PS	El proceso de aleatorización está bien descrito, con una asignación aleatoria adecuada y un ocultamiento de la secuencia efectivo.	Bajo
	1.2. ¿La secuencia de asignación estuvo oculta hasta la asignación?	PN		
	1.3. ¿Hubo diferencias de base que sugieren problemas con la aleatorización?	N		
S. Sesgo debido a efectos de periodo y arrastre	S.1 ¿El número de participantes asignados a cada secuencia fue igual o casi igual?	S		Algunas preocupaciones
	S.2 (Si S.1 es N, PN o no reportado): ¿Se ajustaron los efectos de periodo en el análisis?	PS		
	S.3 ¿Hubo tiempo suficiente para que desaparecieran los efectos de arrastre antes de evaluar los resultados en el segundo periodo?	N	El periodo de lavado fue de 7 semanas, lo que es suficientemente largo para mitigar los efectos de arrastre entre las intervenciones. Aunque no se menciona si hubo una "neutralización completa", el riesgo de sesgo es moderado y puede clasificarse como 'Algunas preocupaciones'.	
2. Sesgo debido a desviaciones de la intervención	2.1. ¿Los participantes conocían su asignación de intervención?	S	Aunque hubo esfuerzos para mantener el cegamiento, la naturaleza de los efectos de la psilocibina y el uso de placebo a dosis baja comprometen el enmascaramiento, lo que introduce algunas preocupaciones.	Algunas preocupaciones
	2.2. ¿Los proveedores o cuidadores conocían la asignación?	S		
	2.3 (Si 2.1 o 2.2 es S, PS o PN): ¿Hubo desviaciones del protocolo debidas al conocimiento de la asignación?	PS		
	2.4 (Si 2.3 es S o PS): ¿Esas desviaciones pudieron afectar el resultado?	PS		
	2.5 (Si 2.4 es S o PS): ¿Las desviaciones estuvieron balanceadas entre los grupos?	PN		
	2.6 ¿Se utilizó un análisis adecuado para estimar el efecto de la asignación?	PS		
	2.7 (Si 2.6 es N o PN): ¿Hubo potencial de impacto sustancial por no analizar a los participantes en el grupo asignado?	NA		
3. Sesgo debido a datos faltantes	3.1. ¿Se obtuvieron datos del resultado para todos o casi todos los participantes?	N	La tasa de discontinuación fue muy baja (solo un 7% de los participantes no completaron el seguimiento), lo que justifica un riesgo bajo.	Bajo

	3.2 (Si 3.1 es N o PN): ¿Existe evidencia de que los datos faltantes no sesgaron los resultados?	PN		
	3.3 (Si 3.2 es N, PN o no reportado): ¿La ausencia de datos pudo depender de su valor verdadero?	PN		
4. Sesgo en la medición del resultado	4.1. ¿El método de medición del resultado fue inapropiado?	N		Algunas preocupaciones
	4.2 ¿La medición o evaluación del resultado pudo variar entre intervenciones dentro de cada secuencia?	PN		
	4.3 (Si 4.1 y 4.2 son N o PN): ¿Los evaluadores conocían la intervención recibida?	PS	Aunque el cegamiento fue activamente mantenido, la posibilidad de sesgo en la medición de los desenlaces debido a la falta de cegamiento total introduce algunas preocupaciones. El 97% de los monitores identificaron correctamente la psilocibina, lo que indica que hubo dificultades para mantener el cegamiento.	
	4.4 (Si 4.3 es S o PS): ¿La evaluación pudo haberse visto influida por ese conocimiento?	PS		
	4.5. ¿Es probable que la medición haya introducido sesgo?	PN		
5. Sesgo debido a la selección del resultado reportado	5.1. ¿Los datos fueron analizados según un plan preespecificado?	PS	Aunque la tasa de pérdida es baja, no se menciona explícitamente un plan preespecificado de análisis, lo que plantea preocupaciones sobre la selección de resultados reportados.	Algunas preocupaciones
	5.2 ¿Se seleccionaron resultados entre múltiples mediciones elegibles?	PN		
	5.3 ¿Se eligieron entre múltiples análisis elegibles?	N		
	5.4 ¿Se buscó un resultado basado en ambos periodos pero no se informó debido a la identificación de arrastre?	N		
6. Sesgo General	6.1. Evaluación general del riesgo de sesgo considerando todos los dominios.	El riesgo de sesgo general se considera "Alto" debido a las preocupaciones sobre el cegamiento y las posibles desviaciones en los resultados afectan la confianza general en los resultados.		Algunas preocupaciones

11.3. Anexo 3. Resultados complementarios de eficacia: RR de respuesta y remisión agrupados.

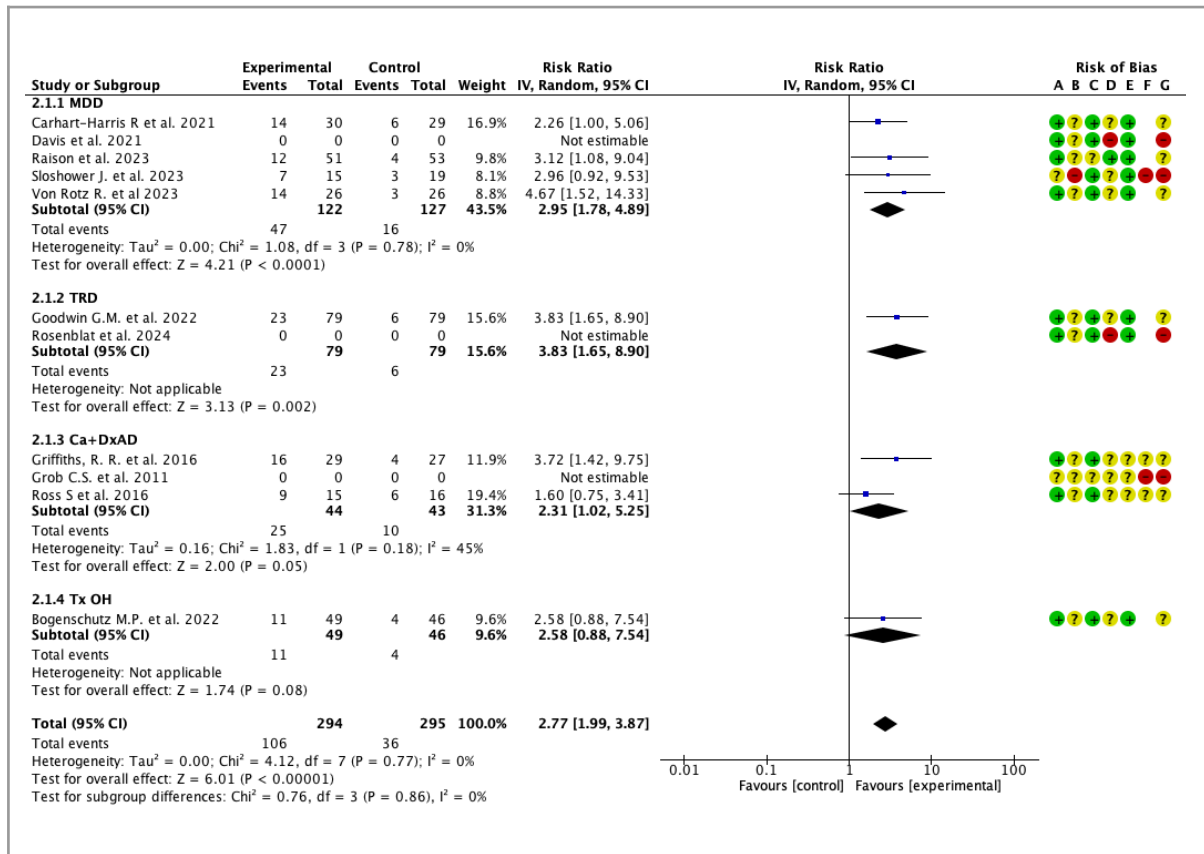


Figura 16. Resultados de eficacia riesgo relativo de remisión clínica agrupada

A la derecha se presenta el riesgo de sesgo evaluado con RoB 2. Letras de los dominios de riesgo de sesgo: (A) selección, (B) desempeño, (C) desgaste, (D) detección, (E) informe selectivo, (F) arrastre, (G) evaluación general. Siglas. AUD: trastorno por uso de alcohol; Ca+ADx: trastorno ansioso y depresivo asociado a cáncer; MDD: trastorno depresivo mayor; TRD: trastorno depresivo resistente.

Elaborado en RevMan 5.4.1.

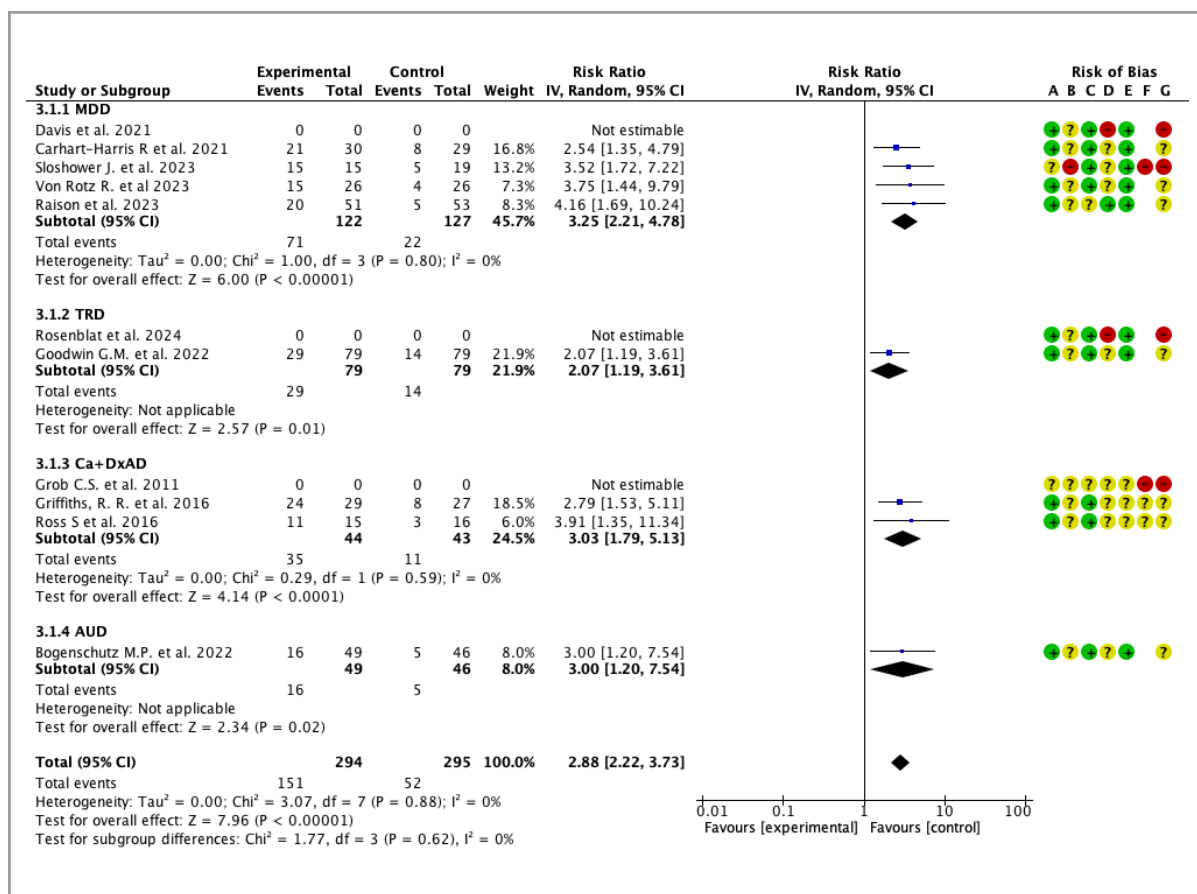


Figura 17. Resultados de eficacia riesgo relativo de respuesta clínica agrupada

A la derecha se presenta el riesgo de sesgo evaluado con RoB 2. Letras de los dominios de riesgo de sesgo: (A) selección, (B) desempeño, (C) desgaste, (D) detección, (E) informe selectivo, (F) arrastre, (G) evaluación general. Siglas. AUD: trastorno por uso de alcohol; Ca+ADx: trastorno ansioso y depresivo asociado a cáncer; MDD: trastorno depresivo mayor; TRD: trastorno depresivo resistente.

Elaborado en RevMan 5.4.1.

11.4. Anexo 4. GRADE para depresión desagrupada, análisis de los resultados para MDD y TRD.

Tabla 9. GRADE: ¿Debería usarse PAP versus Control para el trastorno depresivo mayor (MDD)?

PAP comparado con Control para el trastorno depresivo mayor (MDD)						
Paciente o población : el trastorno depresivo mayor (MDD) Configuración: Experimental Intervención: PAP Comparación: Control						
Desenlaces	Efectos absolutos anticipados * (95% CI)		Efecto relativo (95% CI)	Nº de participantes (estudios)	Certeza de la evidencia (GRADE)	Comentarios
Discontinuación MDD	14 por 100	7 por 100 (3 a 21)	RR 0.52 (0.19 a 1.44)	276 (5 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕⊕⊕⊖ Baja ^{a,b}	PAP probablemente resulte en ninguna diferencia para discontinuación en MDD.
Medias post-exposición MDD	-	SMD 0.67 menor (0.92 menor a 0.43 menor)	-	277 (5 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕⊕⊕⊕ Moderado ^a	PAP probablemente resulte en una leve reducción en medias post-exposición en MDD.
Respuesta - MDD	18 por 100	55 por 100 (38 a 81)	RR 3.01 (2.06 a 4.40)	242 (4 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕⊕⊕⊕ Moderado ^c	PAP probablemente resulte en un incremento de la respuesta para MDD.
Remisión - MDD	13 por 100	37 por 100 (23 a 61)	RR 2.79 (1.69 a 4.60)	242 (4 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕⊕⊕⊕ Moderado ^a	PAP probablemente resulte en un incremento de la remisión para MDD.
El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%). CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo; SMD: Diferencia media estandarizada						
Grados de evidencia del GRADE Working Group Alta certeza: Estamos muy seguros de que el verdadero efecto se acerca al de la estimación del efecto Certeza moderada: Tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto: es probable que el efecto real esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente Certeza baja: Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: el efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto. Certeza muy baja: Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: Es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto						
Explicaciones a. RoB2: algunas preocupaciones en 3 estudios, alto riesgo en 2 estudios. b. Amplitud del intervalo de confianza c. RoB2: algunas preocupaciones en 2 estudios, alto riesgo en 2 estudios.						

Se aplicó el marco GRADE para calificar la certeza de la evidencia en cuatro desenlaces clínicos relacionados con la PAP en pacientes con trastorno depresivo mayor (MDD), en comparación con controles. La certeza fue calificada como moderada para todos los desenlaces. [tabla 9.](#)

Para los desenlaces de discontinuación y medias post-exposición, se incluyeron cinco estudios controlados aleatorizados.^{50,88,91,92,94} En ambos casos, se aplicó una rebaja por riesgo de sesgo, ya que dos estudios presentaron riesgo alto y los tres restantes fueron evaluados con algunas preocupaciones según la herramienta RoB 2. En el desenlace de discontinuación, además, se aplicó una segunda rebaja por imprecisión, dado que el intervalo de confianza fue amplio e incluyó el valor nulo, lo que impide una conclusión definitiva sobre el efecto. En cambio, para el desenlace de medias post-exposición, no se identificaron problemas de inconsistencia ni de imprecisión, por lo que la certeza fue calificada como moderada.

En los desenlaces de respuesta y remisión se observó un efecto clínicamente importante, pero se disminuyó un punto por riesgo de sesgo, dado que uno de los cuatro estudios incluidos presentaba riesgo alto y los tres restantes mostraban algunas preocupaciones según la herramienta RoB 2. Aunque el tamaño del efecto fue grande ($RR > 2$), no se aumentó la certeza, ya que ningún estudio fue de bajo riesgo y el efecto

más extremo provino del estudio con mayor sesgo. No se identificaron problemas de inconsistencia ($I^2 = 0\%$) ni imprecisión significativa, y los intervalos de confianza fueron estrechos y clínicamente relevantes.

Tabla 10. GRADE: ¿Debería usarse PAP versus Control para el trastorno depresivo resistente (TRD)?

PAP comparado con Control para el trastorno depresivo resistente (TRD)						
Paciente o población : el trastorno depresivo resistente (TRD) Configuración: Experimental Intervención: PAP Comparación: Control						
Desenlaces	Efectos absolutos anticipados * (95% CI)		Efecto relativo (95% CI)	N.º de participantes (estudios)	Certeza de la evidencia (GRADE)	Comentarios
	Riesgo con Control	Riesgo con PAP				
Discontinuación TRD	11 por 100	7 por 100 (2 a 18)	RR 0.59 (0.22 a 1.56)	184 (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕⊕○○ Baja ^a	PAP podría resultar en ninguna diferencia en discontinuación para TRD.
Medias post- exposición TRD	-	SMD 1.1 menor (1.41 menor a 0.79 menor)	-	184 (2 Experimentos controlados aleatorios [ECAs])	⊕⊕○○ Baja ^a	PAP podría dar como resultado una leve reducción en medias post- exposición en TRD.
Remisión TRD	8 por 100	29 por 100 (13 a 68)	RR 3.83 (1.65 a 8.90)	158 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊕○○○ Muy baja ^{b,c,d}	PAP podría incrementar la remisión TRD pero la evidencia es muy incierta.
Respuesta TRD	18 por 100	37 por 100 (21 a 64)	RR 2.07 (1.19 a 3.61)	158 (1 ECA (experimento controlado aleatorizado))	⊕○○○ Muy baja ^{b,c,d}	PAP podría incrementar la respuesta en TRD pero la evidencia es muy incierta.
El riesgo en el grupo de intervención (y su intervalo de confianza del 95%) se basa en el riesgo asumido en el grupo de comparación y en el efecto relativo de la intervención (y su intervalo de confianza del 95%). CI: Intervalo de confianza ; RR: Razón de riesgo; SMD: Diferencia media estandarizada						
Grados de evidencia del GRADE Working Group Alta certeza: Estamos muy seguros de que el verdadero efecto se acerca al de la estimación del efecto Certeza moderada: Tenemos una confianza moderada en la estimación del efecto: es probable que el efecto real esté cerca de la estimación del efecto, pero existe la posibilidad de que sea sustancialmente diferente Certeza baja: Nuestra confianza en la estimación del efecto es limitada: el efecto real puede ser sustancialmente diferente de la estimación del efecto. Certeza muy baja: Tenemos muy poca confianza en la estimación del efecto: Es probable que el efecto real sea sustancialmente diferente de la estimación del efecto						
Explicaciones a. Rob2: algunas preocupaciones 1 estudio, alto riesgo 1 estudio. b. Rob2: algunas preocupaciones 1 estudio c. heterogeneidad no estimable d. Intervalo de confianza amplio.						

Para el subgrupo de pacientes con depresión resistente al tratamiento (TRD), la certeza de la evidencia fue calificada como baja a muy baja, según el enfoque GRADE, [tabla 10](#).

En los desenlaces de discontinuación y medias post-exposición, se incluyeron dos estudios controlados aleatorizados,^{87,93} que presentaron limitaciones metodológicas moderadas a graves. La evidencia fue calificada como baja, debido a que uno de los estudios fue evaluado con riesgo alto de sesgo, y el otro con algunas preocupaciones, sin aplicar rebajas adicionales por inconsistencia o imprecisión.

Para los desenlaces de respuesta y remisión, la certeza fue calificada como muy baja, ya que se basan en un único estudio (Goodwin et al.) con algunas preocupaciones de sesgo, sin posibilidad de estimar heterogeneidad (por falta de replicación), y con intervalos de confianza amplios, que si bien no cruzan el umbral de no efecto, sugieren una incertidumbre considerable en torno a la magnitud real del beneficio.

11.5. Siglas

ACT: Acceptance and Commitment Therapy (Terapia de aceptación y compromiso)

AUD: Alcohol Use Disorder / Trastorno por consumo de alcohol

BDD: Body Dysmorphic Disorder / Trastorno dismórfico corporal

BDI: Beck Depression Inventory

BDNF: Brain-Derived Neurotrophic Factor / Factor neurotrófico derivado del cerebro

BPRS: Brief Psychiatric Rating Scale

BREF: WHOQOL-BREF (Cuestionario abreviado de calidad de vida de la OMS)

BSI: Brief Symptom Inventory

CADSS: Clinician-Administered Dissociative States Scale

CANMAT: Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments

CBT: Cognitive Behavioral Therapy (Terapia cognitivo-conductual)

CBT+MET: Cognitive Behavioral Therapy + Motivational Enhancement Therapy

CENTRAL: Cochrane Central Register of Controlled Trials

CGI: Clinical Global Impression

CHA: Cluster Headache (Cefalea en racimos)

CI: Intervalo de confianza (Confidence Interval)

CIE: Clasificación Internacional de Enfermedades

CLAEH: Universidad CLAEH (referencia institucional)

CP: Corto plazo

DAP: Drug Abuse Profile / Perfil de abuso de drogas

DB: Double Blind (Doble ciego)

DMN: Default Mode Network / Red neuronal por defecto

DMT: Dimetiltryptamina

DSM: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders

EAS: Eventos adversos (sigla usada en tablas de seguridad)

ECA: Ensayo clínico aleatorizado

EMA: European Medicines Agency / Agencia Europea de Medicamentos

EOP: Existentially Oriented Psychotherapy

FACIT: Functional Assessment of Chronic Illness Therapy

FDA: Food and Drug Administration (EE. UU.)

GAD: Generalized Anxiety Disorder / Trastorno de ansiedad generalizada

GAF: Global Assessment of Functioning

GDNF: Glial cell line-Derived Neurotrophic Factor

GRADE: Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations

GRID-HAMD: Hamilton Depression Rating Scale – versión GRID

HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale

HAM-A: Hamilton Anxiety Rating Scale

HAM-D / HAMD: Hamilton Depression Rating Scale

HIAA (5-HIAA): Ácido 5-hidroxiindolacético

HPPD: Hallucinogen Persisting Perception Disorder

HRS: Hallucinogen Rating Scale

IC: Intervalo de confianza

ICEERS: International Center for Ethnobotanical Education, Research and Service

ISRS: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

ITT: Intention to Treat (Análisis por intención de tratar)

LP: Largo plazo

LSD: Dietilamida del ácido lisérgico

MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale

MDD: Major Depressive Disorder / Trastorno depresivo mayor

MDMA: 3,4-metilendioximetanfetamina

MET: Motivational Enhancement Therapy (cuando aparece sola)

MP: Mediano plazo

OMS/WHO: Organización Mundial de la Salud

OCD: Obsessive-Compulsive Disorder / Trastorno obsesivo-compulsivo

PAP: Psicoterapia asistida con psilocibina

PAT: Psilocybin-Assisted Therapy

PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

PTSD: Post-Traumatic Stress Disorder / Trastorno por estrés postraumático

QIDS-SR-16: Quick Inventory of Depressive Symptomatology – Self Report, 16 ítems

RevMan: Review Manager (software Cochrane)

RoB 2: Risk of Bias tool, versión 2

RR: Riesgo relativo (Risk Ratio)

SMD: Diferencia de medias estandarizada (Standardized Mean Difference)

SP: Supportive Psychotherapy / Psicoterapia de apoyo

TLFB: Timeline Follow Back (instrumento de consumo de alcohol/tabaco)

TRD: Treatment-Resistant Depression / Trastorno depresivo resistente