

Estado de la publicación: No informado por el autor que envía

Revisión sobre estudios del uso de microdosificación con alucinógenos que combinan técnicas psicoterapéuticas con administraciones de LSD, MDMA o Psilocibina, como complementos farmacológicos en psicopatologías crónicas, trastornos moderados, altos, graves o crónicos, así como en enfermedades potencialmente mortales

Aldo Chiquini

<https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.6600>

Enviado en: 2023-08-11

Postado en: 2023-09-01 (versión 1)

(AAAA-MM-DD)

Revisión sobre estudios del uso de microdosificación con alucinógenos que combinan técnicas psicoterapéuticas con administraciones de LSD, MDMA o Psilocibina, como complementos farmacológicos en psicopatologías crónicas, trastornos moderados, altos, graves o crónicos, así como en enfermedades potencialmente mortales

Review of studies on the use of microdosing with hallucinogens that combine psychotherapeutic techniques with administrations of LSD, MDMA or Psilocybin, as pharmacological complements in chronic psychopathologies, moderate, high, severe or chronic disorders, as well as in life-threatening diseases

Aldo Chiquini Zamora

Psicólogo clínico con especialidad en psicología de la salud
Universidad pública Escuela Superior de Ciencias y Humanidades
aldo.chiquiniza@udlap.mx

Resumen

La microdosificación (o las microdosis) hace referencia al ingerir una dosis muy baja de una sustancia psicodélica, donde no hay efectos de alteraciones cognitivas, afectivas, perceptivas y neurofisiológicas. Recientemente instituciones como la MAPS, la Universidad Johns Hopkins, el Imperial College of London y la FDA, a dicha microdosificación le han designado como «terapia innovadora», ya que es un enfoque alternativo muy prometedor para el tratamiento de salud mental. El propósito del presente es mostrar una revisión sobre estudios (a doble ciego, longitudinales, abiertos, ensayos aleatorizados y controlados [en su mayoría con placebo]) del uso de microdosificación con alucinógenos que combinan técnicas psicoterapéuticas con administraciones de LSD, MDMA o psilocibina, como complementos farmacológicos en psicopatologías crónicas, trastornos moderados, altos, graves o crónicos, así como en enfermedades potencialmente mortales. A través, primero, de exponer los mecanismos de acción de los alucinógenos; segundo, explicar la metodología de inclusión de las investigaciones relevantes en un periodo de quince años (2006-2021); tercero, mostrar los ensayos clínicos; cuarto y último, compartir una discusión sobre posibles efectos adversos reportados.

Palabras clave

Microdosis · Microdosificación · Alucinógenos · LSD · Psilocibina · MDMA · Psicopatologías crónicas · Trastornos graves · Terapia innovadora con microdosis

Abstrac

Microdosing (or microdoses) refers to ingesting a very low dose of a psychedelic substance, where there are no effects of cognitive, affective, perceptual and neurophysiological alterations. Institutions such as MAPS, Johns Hopkins University, Imperial College of London, and the FDA have recently designated such microdosing as a "breakthrough therapy" as it is a very promising alternative approach to mental health treatment. The purpose of this paper is to present a review of studies (double-blind, longitudinal, open,

randomized and controlled trials [mostly with placebo]) on the use of microdosing with hallucinogens that combine psychotherapeutic techniques with administrations of LSD, MDMA or psilocybin, as pharmacological supplements in chronic psychopathologies, moderate, high, severe or chronic disorders, as well as in life-threatening diseases. Through, first, exposing the mechanisms of action of hallucinogens; second, explain the methodology for including relevant research in a period of fifteen years (2006-2021); third, show clinical trials; fourth and last, share a discussion about possible reported adverse effects.

Keywords

Microdosing Microdosing Hallucinogens LSD Psilocybin MDMA Chronic psychopathologies Severe disorders Innovative microdosing therapy

Introducción

La microdosificación (o las microdosis) hace referencia al ingerir una dosis muy baja de una sustancia psicodélica (Fadiman, 2011). Dichas dosis resultan como una vigésima parte en relación a lo que normalmente suele consumirse de manera recreativa típica. En dicho tenor, una microdosis –por ejemplo– de LSD sería de 6 a 25 μg , una de psilocibina de 0.1 a 0.5 gramos y de MDMA de 80 a 150 μg (Schirp, 2015).

De manera genérica, los psicodélicos se asocian con alteraciones cognitivas, afectivas, perceptivas y neurofisiológicas (Nichols, 2016), dándose por hecho que puedan surgir cambios pronunciados en la percepción visual y auditiva, acompañados de vívidas experiencias imaginativas y emociones intensas. Aunque, en el caso de la microdosificación, esto no se presenta de ninguna forma, ya que ésta es una dosis «por debajo del umbral» (Gregoire, 2016), es decir, sólo hay efectos mínimos identificables.

Actualmente, la práctica «moderna» de la microdosificación es una –relativamente– reciente. Albert Hofman, descubridor del LSD, mencionó en una entrevista (alrededor de 1976) que usaba dosis muy bajas (25 μg). De igual forma, Stanislav Grof desarrolló la psicoterapia psicolítica (Grof, 1972) como una forma de terapia psicodélica asistida, en la cual, se involucraban pequeñas cantidades de LSD. En ambos casos: no hubo una investigación formal.

El reciente auge de las microdosis se debe, en gran medida, al libro, *The Psychedelic Explorers Guide* de James Fadiman (Fadiman, 2011). Ya que fue la primera publicación que describió la microdosificación a detalle. En dicha publicación se describen los supuestos beneficios de la microdosificación regular (y se recomienda seguir un ciclo de tres días: tomar un día, esperar dos más y al cuarto volver a hacerlo). Asimismo, se hizo reporte de experiencias con microdosis, donde hubo mejoras en la creatividad, el enfoque, el afecto y las relaciones.

De igual manera, y basados en la publicación de Fadiman, la revista *Rolling Stone* (Leonard, 2015) fue la primera en informar sobre las microdosis, lo cual desencadenó un interés más global, dando lugar a más de mil doscientos artículos de noticias sobre el tema (Dean, 2017; Sahakian, d'Angelo y Savulich, 2017). Y así, surgieron múltiples comunidades de

microdosificadores en redes sociales y foros sobre dicho tópico (en Reddit existen más de veinticuatro mil miembros que informan sobre experiencias).

Para 2018 y 2019, cuatro estudios observacionales, sobre microdosificación, se hicieron visibles. El primero, de Johnstad (2018) es una serie de entrevistas con microdosificadores, que reportan resultados positivos, incluyendo mejores estados anímicos, mayores niveles de energía y cognición; el segundo, fue un estudio abierto de Prochazkova *et al.* (2018), quien encontró que las microdosis tienen un impacto en el pensamiento convergente y divergente; el tercero, un estudio transversal de Anderson *et al.* (2018) concluyó que las microdosis fomentaban niveles reducidos de actitudes y emociones negativas, mayor sabiduría, apertura mental y creatividad, en relación con las personas que nunca habían tomado microdosis; el cuarto, más riguroso que los anteriores, por parte de Yanakieva *et al.* (2018) fue uno de doble ciego controlado con placebo, en el cual se mostró cambios en la percepción del tiempo después de la microdosificación (aunque no se mostraron variables relacionadas con la salud o el bienestar).

Más recientemente, grupos como la Asociación Multidisciplinaria de Estudios Psicodélicos (MAPS, por sus siglas en inglés), la Universidad Johns Hopkins (publicaciones de la universidad: <https://hopkinspsychedelic.org/publications>), el Imperial College of London (publicaciones del colegio: <https://www.imperial.ac.uk/psychedelic-research-centre/research/publications/>) (universidades que realizan investigación y publicaciones al respecto de las terapias asistidas con alucinógenos) y la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés), han otorgado la designación de «terapia innovadora» a las terapias asistidas con microdosis, como tratamientos novedosos que combinan técnicas psicoterapéuticas con administraciones de alucinógenos (LSD, MDMA o psilocibina) como complementos farmacológicos, sobre todo, en psicopatologías crónicas, trastornos graves o enfermedades mortales (trastorno por estrés postraumático, episodios depresivos mayores crónicos, enfermedades potencialmente graves, ansiedad social en TEA [trastornos del espectro autista], trastornos obsesivos compulsivos, depresión resistente al tratamiento, depresión mayor moderada a grave [unipolar y resistente al tratamiento], trastorno depresivo mayor de moderado a grave de larga evolución, depresión y ansiedad en pacientes con cáncer potencialmente mortal, trastornos por consumo de tabaco y alcohol, pacientes con Parkinson, enfermedad celíaca, enfermedad de Bechterew y tuberculosis multirresistente).

Así pues, la terapia psicodélica está ganando espacio como un enfoque alternativo muy prometedor para el tratamiento de salud mental (Andersen *et al.*, 2021). Ya que, en contraposición con los enfoques convencionales, se ha ido demostrando mucha mayor eficacia (Nutt, Spriggs y Erritzoe, 2023). Y, al respecto de ello, lo que sabemos actualmente es que:

- La psilocibina, el LSD y el MDMA (psicodélicos clásicos de la serotonina) actúan estimulando el receptor 5HT-2A, ya que son agonistas de los receptores.
- Dicha estimulación del receptor 5HT-2A, normalmente conduce a una alteración de la conciencia con alucinaciones a través de los mecanismos sensoriales y alteración del sentido de uno mismo y otros conceptos (en dosis que no son micro).

- Dichos cambios en la conciencia se logran debido a una profunda interrupción de la sincronización eléctrica de la corteza cerebral, lo que produce un estado «entrópico».
 - Tal estado de entropía suele caracterizarse por disminuciones en la segregación/modularidad entre redes y aumentos en la conectividad entre redes cerebrales.
- Se ha demostrado que dichos alucinógenos (psilocibina, LSD y MDMA) mejoran el estado de ánimo en personas con cuadros depresivos crónicos, moderados y altos, sólo unas horas después de una sola dosis (dichos efectos suelen perdurar durante meses). Y esto sucede debido a que hay una mayor conectividad a través de la corteza (modularidad reducida).
- Dichos psicodélicos (psilocibina, LSD y MDMA) no producen dependencia física ni abstinencia con el uso repetido (en microdosificación).

Así pues, el propósito del presente artículo, es mostrar una revisión sobre estudios (a doble ciego, longitudinales, abiertos, ensayos aleatorizados y controlados [en su mayoría con placebo]) del uso de microdosificación con alucinógenos que combinan técnicas psicoterapéuticas con administraciones de LSD, MDMA o psilocibina, como complementos farmacológicos en psicopatologías crónicas, trastornos moderados, altos, graves o crónicos, así como en enfermedades potencialmente mortales (estudios en pacientes con TEPT, ansiedad y otros trastornos psicológicos relacionados con enfermedades potencialmente mortales, episodios depresivos mayores crónicos, enfermedades potencialmente graves, ansiedad social en TEA [trastornos del espectro autista], trastornos obsesivos compulsivos, depresión resistente al tratamiento, depresión mayor moderada a grave [unipolar y resistente al tratamiento], trastorno depresivo mayor de moderado a grave de larga evolución, depresión y ansiedad en pacientes con cáncer potencialmente mortal, trastornos por consumo de tabaco y alcohol, pacientes con Parkinson, enfermedad celíaca, enfermedad de Bechterew y tuberculosis multirresistente).

Mecanismos de acción (MDMA, LSD y Psilocibina)

Diversos estudios preclínicos sugieren, de manera consistente, que el principal mecanismo de acción de los psicodélicos es su agonismo en los receptores 5HT_{2A} (López-Giménez y González-Maeso, 2018; Nichols, 2004, 2016). Estudios en animales mostraron que la administración de antagonistas del receptor 5-HT_{2A} bloquea la mayoría de los efectos conductuales de estos fármacos (Halberstadt, 2015; López-Giménez y González-Maeso, 2018).

A nivel molecular la activación del receptor 5HT_{2A} aumenta el tono glutamatérgico y la activación de los receptores de glutamato alfaamino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA), el receptor de alta afinidad del BDNF (receptor de tirosina quinasa B, TrkB) y el objetivo mamífero de la rapamicina (mTOR). Dichos efectos convergen en aumentos en la expresión de BDNF, neuritogénesis, espinogénesis y sinaptogénesis en la CPF (dos Santos *et al.*, 2016; Ly *et al.*, 2018; Marek, 2018; Nichols, 2004, 2016; Nutt *et al.*, 2020).

Asimismo, hay otros mecanismos de los psicodélicos que pueden estar relacionados con el papel de los receptores corticales 5HT_{2A} en la mejora de la memoria, el aprendizaje

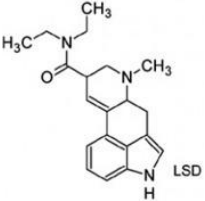
(flexibilidad cognitiva) y contra la depresión (Harvey, 2003; Morales-García *et al.*, 2020; Zhang y Stackman, 2015). Por ejemplo, uno de los síntomas en la depresión es la rumiación (patrón rígido de pensamiento negativo sobre uno mismo y el mundo), la cual está asociada con una mayor activación de la red de modo predeterminado (DMN), y la administración aguda de psicodélicos desactiva la DMN (Carhart-Harris *et al.*, 2012; Palhano-Fontes *et al.*, 2015; Pasquini *et al.*, 2020; Smigielski *et al.*, 2019), lo cual podría crear una oportunidad para volver a aprender nuevos patrones de pensamiento y así aumentar la flexibilidad cognitiva.

Se ha informado, además, que la desensibilización de los receptores 5HT_{2A} del hipocampo producida por la administración repetida de LSD está asociada con un aprendizaje mejorado (Romano *et al.*, 2010).


Los receptores 5-HT_{2A} expresan en el cerebro regiones involucradas en la percepción, procesamiento de emociones, memoria y autoconciencia, incluidas la ACC (agenesia del cuerpo calloso) y la amígdala (dos Santos y Hallak, 2020; dos Santos *et al.*, 2016; Nichols, 2004, 2016; Nutt *et al.*, 2020).

Estudios de neuroimagen, con voluntarios sanos, mostraron que la microdosificación aumentaba el tono excitatorio en la corteza frontolateral/frontomedial, en el lóbulo temporal medial y la corteza occipital, mientras que los estudios funcionales mostraron que se reducía la reactividad de la amígdala frente a la amenaza (dos Santos y Hallak, 2020; dos Santos *et al.*, 2016; Nutt *et al.*, 2020). Tales efectos, se notaron, que iban acompañados de interrupciones de los nervios y que había una entropía cerebral mejorada (dos Santos *et al.*, 2016; Nutt *et al.*, 2020).

A continuación, se presenta una síntesis sobre la farmacología básica y clasificación de las drogas psicodélicas (Correa da Costa *et al.*, 2022).

| LSD | | | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------|------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tipo y clase | Estructura molecular | Dosis | Vía | Temporalización de efectos fisiológicos |
| Ergolinas semisintéticas |  | 40-200 µg | Oral | Inicio de los efectos típicamente dentro de 30-60 minutos, pico dentro de 2-4 horas, y dura entre 5 y 10 horas (Fernández y Hernández, 2003). |
| Mecanismo de acción | | | | |
| Mediado principalmente por el agonismo serotoninérgico (psicofármaco que se une selectivamente a los receptores de serotonina 5HT, específicamente al 5HT-1A y 5HT-2A). Esto, está asociado con un incremento en los niveles corticales de glutamato, lo que provoca hiperactividad en el locus coeruleus (Solé, 2003). | | | | |
| Farmacocinética | | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> Desde Fantegrossi <i>et al.</i> (2008) una dosis efectiva mínima rondaría entre los 25 microgramos, aunque también se afirma que dosis entre 5 y 20 microgramos llegan a ser activas en humanos | | | | |

| |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> • El LSD se absorbe fácilmente por la vía digestiva, oral y parenteral. Su mayor concentración se encuentra en el hígado y los riñones. • Una muy pequeña parte (una o dos cienmillonésimas de gramo) de LSD logra pasar la barrera hematoencefálica. |
| Efectos fisiológicos |
| Ejerce efectos simpáticos, anticolinérgicos, cardiovasculares, gastrointestinales, respiratorios y neurológicos. Los cambios más frecuentes que se presentan son: dilatación de las pupilas (midriasis), aumento de la frecuencia cardíaca y de la temperatura corporal, entumecimiento, temblores, náuseas, sensación de debilidad en el cuerpo y pérdida del apetito (Fernández y Hernández, 2003). |
| Efectos psicológicos |
| Afectación del campo sensorial, emocional y cognitivo: ilusiones, alucinosis, sinestias y alteraciones sobre la percepción del tiempo y el espacio (Passie <i>et al.</i> , 2008); inestabilidad y susceptibilidad, y labialidad emocional (Fernández y Hernández, 2003); crisis de ansiedad y ataques de pánico (Solé, 2003); déficit atencional y de memoria (Fernández y Hernández, 2003); hipermnesia (Jadhav <i>et al.</i> , 2017); pensamientos paranoides y psicóticos (en menor frecuencia) (National Institute on Drug Abuse, 2019). |

| PSILOCIBINA | | | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tipo y clase | Estructura molecular | Dosis | Vía | Temporalización de efectos fisiológicos |
| Alcaloide natural de las triptaminas, presente en más de 200 especies diferentes de hongos |  | 12-30 mg; 1-5 g | Oral | Inicio de los efectos, aproximadamente, entre 30 y 60 minutos, máximo entre 90 y 180 minutos; tienen una duración de alrededor de 6 horas |
| Mecanismo de acción | | | | |
| <p>Es un agonista de alta afinidad en los receptores de serotonina 5HT-2A que son especialmente prominentes en la corteza prefrontal. El resultado neto de este agonismo es una mayor actividad cortical secundaria a los efectos del glutamato postsináptico corriente abajo. También es activa en los receptores 5HT-1A, 5HT-1D y 5HT-2C (Vollenweider <i>et al.</i>, 1997).</p> <p>Aunque la psilocibina no tiene afinidad por los receptores de dopamina D-2, un estudio PET que utilizó el ligando del receptor de dopamina D-2 racloprida, mostró que la psilocibina aumenta la transmisión de dopamina en el cuerpo estriado, probablemente a través de aumentos secundarios de dopamina (Vollenweider <i>et al.</i>, 1999; Schneider y Emrich, 2002).</p> | | | | |
| Farmacocinética | | | | |
| <ul style="list-style-type: none"> • Se metaboliza muy rápido en la mucosa intestinal, mediante la desfosforilización. | | | | |

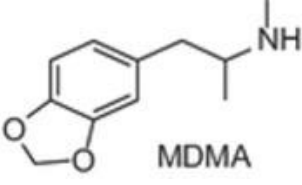
- El cuerpo absorbe más del 50% de la psilocibina, distribuyéndose de forma uniforme por todo el cuerpo.
- La acción se produce entre 20 y 40 minutos después de su administración; alcanza su máximo alrededor de los 60-90 minutos y dura entre 4 a 6 horas (Correa da Costa *et al.*, 2022).

Efectos fisiológicos

Normalmente se presenta, en dosis altas, un breve aumento en la presión arterial (insuficiente para considerarse un peligroso). También existe un pequeño aumento en los niveles de las hormonas estimulantes de la tiroides (TSH), prolactina, cortisol y hormona adrenocorticotrópica (Haslar *et al.*, 2004).

Efectos psicológicos

Altera el estado de ánimo, la percepción y la cognición. Hay un incremento de la introspección y se induce un estado de desrealización, ensueño, ilusión, alucinaciones y sinestesia. Déficit atencional y una hiperestimulación sobre objetos visuales simultáneos (Carter, Burr y Pettigrew *et al.*, 2005, p. 500). Existe una intensificación de los sentimientos, relajación muscular, euforia y grandiosidad (Griffiths, Richards y McCann *et al.*, 2006, p. 270); en la mayoría de los casos hay una experimentación agradable de la alteración en el estado de ánimo, aunque se reportan estados de pánico o disforia (Wong, Patel y Langenfeld, 2009).

| MDMA | | | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------|------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tipo y clase | Estructura molecular | Dosis | Vía | Temporalización de efectos fisiológicos |
| Metilendioxi-metilanfetamina (MDMA), también conocida como “éxtasis” |  | 80 a 150 mg | Oral | Inicio de los efectos, aproximadamente, 30 minutos; pico dentro de 1.5 a 2 horas; tiene una duración de alrededor de 10 horas |
| Mecanismo de acción | | | | |
| la MDMA induce la liberación de monoaminas, la inhibición de los transportadores de serotonina y norepinefrina, el agonismo de los receptores 5HT-1A, 2A y 2C. Los efectos agudos producidos y reportados se relacionan con un incremento de la liberación de monoaminas, serotonina y dopamina a través de sus respectivas terminales axónicas, que parecen ser producidas por el compuesto original (Colado, 2008). | | | | |
| Farmacocinética | | | | |
| Se absorbe muy bien desde el tracto gastrointestinal y atraviesa rápidamente la barrera hematoencefálica (Colado, 2008, p. 176). Se metaboliza en el hígado y presenta metabolismo de saturación | | | | |
| Efectos fisiológicos | | | | |

Incremento en la presión sanguínea y de la frecuencia cardíaca, náuseas, escalofríos, sudoración, hipertermia, temblor, trismo, bruxismo, hiperreflexia, tensión muscular, sofocos e insomnio. Un síntoma que denota toxicidad aguda inducida por un consumo elevado es la hipertermia, lo que, muchas veces, conduce a la muerte. Y, a partir de la hipertermia, si el paciente no muere, puede presentar rabdomiólisis, coagulación intravascular diseminada y fallo renal agudo, así como efectos neurológicos como: hemorragia subaracnoidea o intracraneal, así como infarto cerebral y trombosis (Colado, 2008, p. 177).

Efectos psicológicos

Apertura emocional, sensación de reducción de pensamientos negativos, conductas de inhibición, producción de logorrea e incremento en el estado de alerta. También hay efectos adversos como síntomas depresivos, irritabilidad, ataques de pánico, alucinaciones visuales e ideas paranoides (Colado, 2008, p. 177).

Método

- Procedimiento y búsqueda

La búsqueda se realizó en cuatro bases de datos (Scopus, Embase, PudMed, ScienceDirect). Los términos de búsqueda fueron: (breakthrough AND therapy AND designation); (breakthrough AND therapy AND designation AND lsd); (breakthrough AND therapy AND designation AND psilocybin); (breakthrough AND therapy AND designation AND MDMA); (microdosing AND hallucinogenic); (assisted AND psychotherapy); (assisted AND psychotherapy AND hallucinogenic); (treatment AND hallucinogenic).

Los criterios de inclusión definidos fueron: temporalidad de quince años entre 2006 a 2021; estudios en pacientes con TEPT, ansiedad y otros trastornos psicológicos relacionados con enfermedades potencialmente mortales, episodios depresivos mayores crónicos, enfermedades potencialmente graves, ansiedad social en TEA [trastornos del espectro autista], trastornos obsesivos compulsivos, depresión resistente al tratamiento, depresión mayor moderada a grave [unipolar y resistente al tratamiento], trastorno depresivo mayor de moderado a grave de larga evolución, depresión y ansiedad en pacientes con cáncer potencialmente mortal, trastornos por consumo de tabaco y alcohol, pacientes con Parkinson, enfermedad celíaca, enfermedad de Bechterew y tuberculosis multirresistente (es decir, situaciones clínicas moderadas, altas, crónicas y mortales); estudios a doble ciego, longitudinales, abiertos, ensayo aleatorizado y controlados en su mayoría con placebo; estudios con microdosificación de alucinógenos (LSD, psilocibina y MDMA).

- Extracción y resumen de datos

Se extrajeron y resumieron los siguientes datos: año de publicación, tamaño de la muestra, diseño del estudio, intervención, síntomas objetivo y resultados.

Evidencias de artículos

| MDMA | | | | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------|-----------------------------------------------------------------------|
| Autor | Tipo de diseño | Tamaño de la muestra | Objetivo | Intervención |
| Mithoefer <i>et al.</i> , 2011 | Transversal Doble ciego aleatorizado | n=23 | TEPT | MDMA 125 mg más 62,5 mg opcional frente a placebo (lactosa) |
| Resultados | | | | |
| Reducción significativa en la gravedad de los síntomas por TEPT. El cambio medio en las puntuaciones CAPS. 2 meses después de la segunda sesión experimental fue de -53,7 para el grupo de MDMA y de -20,5 para el grupo de placebo. | | | | |
| Referencia bibliográfica directa | | | | |
| Mithoefer, M. C., Wagner, M. T., Mithoefer, A. T., Jerome, L. y Doblin, R. (2011). La seguridad y eficacia de la psicoterapia asistida por \pm 3,4-metilendioximetanfetamina en sujetos con trastorno de estrés postraumático crónico resistente al tratamiento: el primer estudio piloto controlado aleatorio. <i>J. Psicofarmacología</i> , 25(4), 439-452. | | | | |
| Autor | Tipo de diseño | Tamaño de la muestra | Objetivo | Intervención |
| Mithoefer <i>et al.</i> , 2018 | Ensayo aleatorizado Doble ciego, dosis-respuesta, fase 2 | n= 26 | TEPT | 30 mg (n= 7), 75 mg (n = 7) o 125 mg (n= 12) de MDMA más psicoterapia |
| Resultados | | | | |
| Los grupos de 75 mg y 125 mg tuvieron reducciones significativamente mayores en la gravedad de los síntomas de TEPT (cambio medio en las puntuaciones totales de CAPS-IV de -58,3 [DE 9,8] y -44,3 [28,7]; $p = 0,001$) que el grupo de 30 mg (-11.4 [12.7]). | | | | |
| Referencia bibliográfica directa | | | | |
| Michael, C., Mithoefer, A. T., Feduccia, A. A., Jerome, L., Wagner, M., Wymer, J., Holland, J., Hamilton, S., Yazar-Klosinski, B., Emerson, A. y Doblin, R. (2018). Psicoterapia asistida por 3,4-metilendioximetanfetamina (MDMA) para el trastorno de estrés postraumático en veteranos militares, bomberos y agentes de policía: un ensayo clínico de fase 2 aleatorizado, doble ciego, dosis-respuesta. <i>The Lancet Psychiatry</i> , 5(6), 486-497. Recuperado de https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2215036618301354 | | | | |
| Autor | Tipo de diseño | Tamaño de la muestra | Objetivo | Intervención |
| Mitchell <i>et al.</i> , 2021 | Ensayo clínico de fase 3 aleatorizado | n= 90 | TEPT | MDMA (80 a 120 mg, n = 46) versus placebo (n = 44) |

| | | | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | Doble ciego, controlado con placebo, en múltiples sitios | | | |
| Resultados | | | | |
| Se encontró que el MDMA inducía una atenuación significativa y robusta en la puntuación CAPS-5 en comparación con el placebo ($P < 0,0001$, $d = 0,91$) y disminuía significativamente la puntuación total de SDS ($P = 0,0116$, $d = 0,43$). El cambio medio en las puntuaciones de CAPS-5 en los participantes que completaron el tratamiento fue de -24,4 (DE 11,6) en el grupo de MDMA y de -13,9 (DE 11,5) en el grupo de placebo. | | | | |
| Referencia bibliográfica directa | | | | |
| Mitchell, J. M., Lilienstein, A., Harrison, C., Kleiman, S., Parker-Guilbert, K. <i>et al.</i> (2021). Terapia asistida por MDMA para el TEPT grave: un estudio de fase 3 aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. <i>Nat. Medicina</i> , 27(6), 1025-1033. | | | | |
| Autor | Tipo de diseño | Tamaño de la muestra | Objetivo | Intervención |
| Ot'alora <i>et al.</i> , 2018 | Ensayo controlado aleatorizado de fase 2 | n= 28 | TEPT | Dosis activas (100 y 125 mg) con una dosis baja (40 mg) de MDMA administrada durante sesiones de psicoterapia de ocho horas. |
| Resultados | | | | |
| Los grupos activos tuvieron la mayor reducción en las puntuaciones CAPS en el criterio principal de valoración, con cambios medios (desviación estándar) de -26,3 (29,5) para 125 mg, -24,4 (24,2) para 100 mg y -11,5 (21,2) para 40 mg. Los síntomas de TEPT se mantuvieron más bajos que el valor inicial a los 12 meses de seguimiento ($p < 0,001$) con un 76 % ($n = 25$) que no cumplía con los criterios de TEPT. | | | | |
| Referencia bibliográfica directa | | | | |
| Ot'alora, G. M., Grigsby, J., Poulter, B., <i>et al.</i> (2018). Psicoterapia asistida por 3,4-metilendioximetanfetamina para el tratamiento del trastorno de estrés postraumático crónico: un ensayo controlado aleatorizado de fase 2. <i>Revista de Psicofarmacología</i> , 32(12), 1295-1307. | | | | |
| Autor | Tipo de diseño | Tamaño de la muestra | Objetivo | Intervención |
| Wolfson <i>et al.</i> , 2020 | Estudio aleatorizado Doble ciego, controlado con placebo | n= 18 | Ansiedad y otros trastornos psicológicos relacionados con enfermedades potencialmente mortales | MDMA (125 mg, n= 13) o placebo (n= 5) |
| Resultados | | | | |

| | | | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|-----------------------------|------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| El grupo MDMA tuvo una mayor reducción media (DE) en las puntuaciones STAI-Trait, - 23,5 (13,2), lo que indica menos ansiedad, en comparación con el grupo placebo, - 8,8 (14,7); los resultados no alcanzaron una diferencia significativa entre los grupos ($p = 0,056$). El tamaño del efecto entre grupos g de Hedges fue 1,03 (IC del 95%: - 5,25, 7,31). | | | | |
| Referencia bibliográfica directa | | | | |
| Wolfson, P. E., Andries, J., Feduccia, A. A., Jerome, L., Wang, J. B., Williams, E. <i>et al.</i> (2020). Psicoterapia asistida por MDMA para el tratamiento de la ansiedad y otros trastornos psicológicos relacionados con enfermedades potencialmente mortales: un estudio piloto aleatorizado. <i>Ciencia Rep.</i> , 10(1), 20442. | | | | |
| Autor | Tipo de diseño | Tamaño de la muestra | Objetivo | Intervención |
| Jerónimo <i>et al.</i> , 2020 | Análisis combinado longitudinal de seis ensayos de fase 2 | n= 105 | TEPT | Dos o tres dosis activas de MDMA (75 a 125 mg) durante sesiones de psicoterapia ciegas o abiertas con sesiones adicionales de terapia sin medicamentos. |
| Resultados | | | | |
| Reducción significativa en las puntuaciones de gravedad total de CAPS-IV desde el inicio hasta el final del tratamiento (media de mínimos cuadrados [SE] = - 44,8 [2,82], $p < 0,0001$), con un tamaño del efecto d de Cohen de 1,58 (IC del 95 % = 1,24; 1,91). Las puntuaciones de CAPS-IV continuaron disminuyendo desde la salida del tratamiento hasta el estudio de seguimiento a largo plazo (LTFU, por sus siglas en inglés) (media de mínimos cuadrados [SE] = - 5,2 [2,29], $p < 0,05$), con un tamaño del efecto d de Cohen de 0,23 (IC del 95 % = 0,04; 0,43). El número de participantes que ya no cumplían con los criterios de TEPT aumentó desde la salida del tratamiento (56,0 %) hasta el LTFU (67,0 %). | | | | |
| Referencia bibliográfica directa | | | | |
| Jerome, L., Feduccia, A. A., Wang, J. B., Hamilton, S., Yazar-Klosinski, B., Emerson, A. <i>et al.</i> (2020). Resultados de seguimiento a largo plazo de la psicoterapia asistida por MDMA para el tratamiento del TEPT: un análisis longitudinal combinado de seis ensayos de fase 2. <i>Psicofarmacología</i> , 237(8), 2485-2497. | | | | |
| Autor | Tipo de diseño | Tamaño de la muestra | Objetivo | Intervención |
| Danforth <i>et al.</i> , 2018 | Estudio aleatorizado Doble ciego, controlado con placebo | n = 12 | Ansiedad social en TEA | MDMA (75 a 125 mg, n = 8) o placebo inactivo (0 mg, n = 4) durante dos sesiones de psicoterapia de 8 h (sesiones experimentales) en un entorno clínico controlado |
| Resultados | | | | |
| Mejora rápida y duradera en los síntomas de ansiedad social en adultos autistas después de la psicoterapia asistida por MDMA. | | | | |

Referencia bibliográfica directa

Danforth, A. L., Grob, C. S., Struble, C., Feduccia, A. A., Walker, N., Jerome, L. *et al.* (2018). Reducción de la ansiedad social después de la psicoterapia asistida por MDMA con adultos autistas: un estudio piloto aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. *Psicofarmacología*, 235(11), 3137 – 3148.

PSICOLOCIBINA

| Autor | Tipo de diseño | Tamaño de la muestra | Objetivo | Intervención |
|-----------------------------|-------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Moreno <i>et al.</i> , 2006 | Ensayo doble ciego modificado | n= 9 | Trastorno obsesivo compulsivo | Hasta cuatro exposiciones de dosis única a la psilocibina en dosis que van desde subalucinógenas (25 microg/kg) a (100 microg/kg), dosis medias (200 microg/kg) y altas (300 microg/kg). Sesiones de 8 h. La escala obsesiva compulsiva de Yale-Brown (YBOCS) y una escala analógica visual que mide la gravedad general de los síntomas del TOC administrada a las 0, 4, 8 y 24 h después de la ingestión. |

Resultados

Se observaron disminuciones marcadas en los síntomas del TOC de grados variables en todos los sujetos durante una o más de las sesiones de prueba (disminución del 23 % al 100 % en la puntuación YBOCS).

Referencia bibliográfica directa

Moreno, F. A., Wiegand, C. B., Taitano, E. K. y Delgado, P. L. (2006). Seguridad, tolerabilidad y eficacia de la psilocibina en 9 pacientes con trastorno obsesivo-compulsivo. *J. Clin. Psiquiatría*, 67(11), 1735 – 1740.

| Autor | Tipo de diseño | Tamaño de la muestra | Objetivo | Intervención |
|-------------------------------|-----------------------|-----------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Rosemann <i>et al.</i> , 2018 | Abierto | n= 20 | Depresión resistente al tratamiento | Dos sesiones separadas de dosificación con psilocibina. Apoyo psicológico. Exploraciones de fMRI una semana antes de la primera sesión y un |

| | | | | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|-----------------------------|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | | | | día después de la segunda y última sesión. |
| Resultados | | | | |
| Mejoras rápidas y duraderas en los síntomas depresivos después de la psilocibina. El aumento de las respuestas a las caras temerosas y felices en la amígdala derecha después del tratamiento, y los aumentos de la amígdala derecha a las caras temerosas frente a las neutras fueron predictivos de mejoras clínicas en una semana. | | | | |
| Referencia bibliográfica directa | | | | |
| Roseman, L., Demetriou, L., Wall, M. B., Nutt, D. J. y Carhart-Harris, R. L. (2018). Aumento de las respuestas de la amígdala a las caras emocionales después de la psilocibina para la depresión resistente al tratamiento. <i>Neurofarmacología</i> , 142, 263 – 269. | | | | |
| Autor | Tipo de diseño | Tamaño de la muestra | Objetivo | Intervención |
| Carhart-Harris <i>et al.</i> , 2016 | Abierto | n=12 | Depresión mayor moderada a grave, unipolar, resistente al tratamiento | Psilocibina 10 mg y 25 mg 2 semanas después. Sin grupo de comparación |
| Resultados | | | | |
| En relación con el valor inicial, los síntomas depresivos se redujeron notablemente una semana (diferencia QIDS media – 11,8, IC del 95 %: -9,15 a -14,35, p = 0,002, g de Hedges = 3,1) y 3 meses (-9,2, IC del 95 %: -5,69 a -12,71, p = 0,003, g de Hedges = 2) después del tratamiento con dosis altas. También se observaron mejoras marcadas y sostenidas en la ansiedad y la anhedonia. | | | | |
| Referencia bibliográfica directa | | | | |
| Carhart-Harris, R. L., Bolstridge, M., Rucker, J., Day, C., Erritzoe, D., Kaelen, M., Bloomfield, M., Rickard, J. A., Forbes, B., Feilding, A., Taylor, D., Pilling, S., Curran, V. H. y Nutt, D. J. (2016). Psilocibina con apoyo psicológico para la depresión resistente al tratamiento: un estudio de viabilidad de etiqueta abierta. <i>Lancet Psychiatry</i> , 3(7), 619 – 627. Recuperado de https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2215036616300657?pes=vor | | | | |
| Autor | Tipo de diseño | Tamaño de la muestra | Objetivo | Intervención |
| Carhart-Harris <i>et al.</i> , 2021 | Fase 2, ensayo controlado aleatorizado doble ciego | n = 59 | Trastorno depresivo mayor de moderado a grave de larga evolución | Psilocibina 25 mg 2 dosis con 3 semanas de diferencia más placebo durante 6 semanas o Psilocibina 1 mg 2 dosis con 3 semanas de diferencia más escitalopram 10 mg |
| Resultados | | | | |

Las puntuaciones de QIDS-SR-16 en la semana 6 no mostraron una diferencia significativa entre la psilocibina y el escitalopram. Los resultados secundarios generalmente favorecieron a la psilocibina sobre el escitalopram, pero los análisis no se corrigieron para comparaciones múltiples.

Referencia bibliográfica directa

Carhart-Harris, R., Giribaldi, B., Watts, R., Baker-Jones, M., Murphy-Beiner, M., Murphy, R. *et al.* (2021). Ensayo de psilocibina versus escitalopram para la depresión. *N. ingl. J. Med.*, 384(15), 1402-1411.

| Autor | Tipo de diseño | Tamaño de la muestra | Objetivo | Intervención |
|--------------------------------|--------------------------------------------|----------------------|--------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| Griffiths <i>et al.</i> , 2016 | Transversal Doble ciego aleatorizado | n = 51 | Depresión y ansiedad en pacientes con cáncer potencialmente mortal | Psilocibina 22 o 30 mg /70 kg vs Psilocibina, 1 o 3 mg/70 kg |

Resultados

A los 6 meses de seguimiento, estos cambios se mantuvieron y alrededor del 80 % de los participantes continuaron mostrando disminuciones clínicamente significativas en el estado de ánimo deprimido y la ansiedad.

Referencia bibliográfica directa

Griffiths, R. R., Johnson, M. W., Carducci, M. A., Umbricht, A., Richards, W. A., Richards, B. D. *et al.* (2016). La psilocibina produce disminuciones sustanciales y sostenidas en la depresión y la ansiedad en pacientes con cáncer potencialmente mortal: un ensayo aleatorizado doble ciego. *J. Psicofarmacología*, 30(12), 1181 – 1197.

| Autor | Tipo de diseño | Tamaño de la muestra | Objetivo | Intervención |
|---------------------------|-------------------------------------------------------------------------|----------------------|-------------------------------------------------|----------------------------------|
| Ross <i>et al.</i> , 2016 | Ensayo aleatorizado Doble ciego, controlado con placebo, cruzado | n = 29 | Ansiedad y depresión relacionadas con el cáncer | Psilocibina 0,3 mg/kg vs Niacina |

Resultados

A los 6,5 meses de seguimiento, la psilocibina se asoció con efectos ansiolíticos y antidepresivos duraderos (~ 60-80 % de los participantes continuaron con reducciones clínicamente significativas en la depresión o la ansiedad), beneficios sostenidos en la angustia existencial y la calidad de vida, así como como mejores actitudes hacia la muerte.

Referencia bibliográfica directa

Ross, S., Bossis, A., Guss, J., Agin-Liebes, G., Malone, T., Cohen, B. *et al.* (2016). Reducción rápida y sostenida de los síntomas después del tratamiento con psilocibina para la ansiedad y la depresión en pacientes con cáncer potencialmente mortal: un ensayo controlado aleatorizado. *J. Psicofarmacología*, 30(12), 1165 – 1180.

| Autor | Tipo de diseño | Tamaño de la muestra | Objetivo | Intervención |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|----------------------|----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Johnson <i>et al.</i> , 2014 | Abierto | n = 15 | Trastorno por consumo de tabaco | Psilocibina 20 mg/70 mg o 30 mg/70 kg. Sin grupo de comparación |
| Resultados | | | | |
| Los biomarcadores que evalúan el estado de tabaquismo y las medidas de autoinforme de la conducta de fumar demostraron que el 80 % de los participantes mostró abstinencia de prevalencia puntual de 7 días a los 6 meses de seguimiento, lo que supera sustancialmente las tasas comúnmente informadas para otras intervenciones (típicamente <35 %). | | | | |
| Referencia bibliográfica directa | | | | |
| Johnson, M. W., García-Romeu, A., Cosimano, M. P. y Griffiths, R. R. (2014). Estudio piloto del agonista 5-HT _{2A} R psilocibina en el tratamiento del tabaquismo. <i>J. Psicofarmacología</i> , 28(11), 983 – 992. | | | | |
| Autor | Tipo de diseño | Tamaño de la muestra | Objetivo | Intervención |
| Johnson <i>et al.</i> , 2017 | Estudio de seguimiento a largo plazo | n = 15 | Trastorno por consumo de tabaco | N / A |
| Resultados | | | | |
| A los 12 meses de seguimiento, se confirmó que 10 participantes (67%) no fumaban. En el seguimiento a largo plazo, se confirmó que nueve participantes (60%) no fumaban. | | | | |
| Referencia bibliográfica directa | | | | |
| Johnson, M. W., García-Romeu, A. y Griffiths, R. R. (2017). Seguimiento a largo plazo del abandono del hábito de fumar facilitado por la psilocibina. <i>J. Drogas Alcohol, Abuso</i> , 43(1), 55 – 60. | | | | |
| Autor | Tipo de diseño | Tamaño de la muestra | Objetivo | Intervención |
| Bogenschutz <i>et al.</i> , 2015 | Abierto | n = 10 | Trastorno por consumo de alcohol | Psilocibina 0,3 mg/kg y 0,4 mg/kg 4 semanas después, terapia de mejora de la motivación, sesiones preparatorias Sin grupo de comparación |
| Resultados | | | | |
| La abstinencia no aumentó significativamente en las primeras 4 semanas de tratamiento (cuando los participantes aún no habían recibido psilocibina), pero aumentó significativamente después de la administración de psilocibina ($p < 0,05$). Las ganancias se mantuvieron en gran medida a las 36 semanas. La intensidad de los efectos en la primera sesión de psilocibina (en la semana 4) predijo fuertemente el cambio en el consumo de alcohol durante las semanas 5 a 8 ($r = 0,76$ a $r = 0,89$) y también predijo disminuciones en el ansia y aumentos en la autoeficacia de abstinencia durante la semana 5 | | | | |
| Referencia bibliográfica directa | | | | |
| Bogenschutz, M. P., Forchimes, A. A., Pommy, J. A., Wilcox, C. E., Barbosa, P. y Strassman, R. J. (2015). Tratamiento asistido por psilocibina para la dependencia del alcohol: un estudio de prueba de concepto. <i>J. Psicofarmacología</i> , 29(3), 289 – 299. | | | | |

| Autor | Tipo de diseño | Tamaño de la muestra | Objetivo | Intervención |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|----------------------|---------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Grob <i>et al.</i> , 2011 | Aleatorizado Doble ciego, controlados con placebo, cruzados | n=12 | Ansiedad y depresión asociados con cáncer en estadio avanzado | 12 pacientes con trastornos de ansiedad y depresión asociados con cáncer en estadio avanzado recibieron apoyo psicológico (sin psicoterapia) y una dosis única de psilocibina (0,2 mg/kg) o un placebo activo (niacina, 250 mg) |
| Resultados | | | | |
| Reducciones significativas en la depresión (BDI) a los 6 meses de seguimiento en comparación con el placebo ($p < 0,05$). Reducciones significativas en la ansiedad (STAI) en los seguimientos de 1 y 3 meses en comparación con el placebo ($p < 0,05$). La psilocibina fue bien tolerada. | | | | |
| Referencia bibliográfica directa | | | | |
| Grob, C. S., Danforth, A. L., Chopra, G. S., <i>et al.</i> (2011). Estudio piloto del tratamiento con psilocibina para la ansiedad en pacientes con cáncer en etapa avanzada. <i>Arch Gen Psychiatry</i> , 68, 71–78. Recuperado de https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20819978/ | | | | |
| Autor | Tipo de diseño | Tamaño de la muestra | Objetivo | Intervención |
| Carhart-Harris <i>et al.</i> , 2018 | Abierto | n=12 | Depresión resistente al tratamiento resistente al tratamiento | 12 pacientes recibieron apoyo psicológico apoyo (sin psicoterapia) y dos dosis de psilocibina (10 y luego 25 mg con 7 días de diferencia) |
| Resultados | | | | |
| En relación con el valor inicial, se observaron reducciones marcadas en los síntomas depresivos durante las primeras 5 semanas posteriores al tratamiento (d de Cohen = 2,2 en la semana 1 y 2,3 en la semana 5, ambos $p < 0,001$); nueve y cuatro pacientes cumplieron los criterios de respuesta y remisión en la semana 5. Los resultados siguieron siendo positivos a los 3 y 6 meses (d de Cohen = 1,5 y 1,4, respectivamente, ambos $p < 0,001$). Ningún paciente buscó tratamiento antidepresivo convencional dentro de las 5 semanas de psilocibina. Las reducciones en los síntomas depresivos a las 5 semanas fueron predichas por la calidad de la experiencia psicodélica aguda. | | | | |
| Referencia bibliográfica directa | | | | |
| Carhart-Harris, R. L., Bolstridge, M., Day, C. M. J. <i>et al.</i> (2018). Psilocibina con apoyo psicológico para la depresión resistente al tratamiento: seguimiento de seis | | | | |

| meses. <i>Psicofarmacología</i> , 235, 399–408. Recuperado de https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29119217/ | | | | |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|----------------------|--------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Autor | Tipo de diseño | Tamaño de la muestra | Objetivo | Intervención |
| Griffiths <i>et al.</i> , 2016 | Aleatorizado Doble ciego, controlado con placebo, cruzado | n=51 | Ansiedad y depresión asociadas con un cáncer potencialmente mortal | 51 pacientes recibieron apoyo psicológico/psicoterapia y una dosis alta (22-30 mg/70 kg) o baja (1-3 mg/70 kg) dosis de psilocibina |
| Resultados | | | | |
| Reducciones significativas en la depresión en los seguimientos de 5 semanas y 6 meses en comparación con el placebo ($p < 0,05$); diferencia entre dosis: $p < 0,05$ | | | | |
| Reducciones significativas de la ansiedad en los seguimientos de 5 semanas y 6 meses en comparación con el placebo ($p < 0,05$); diferencia entre dosis: $p < 0,05$. La psilocibina fue bien tolerada. | | | | |
| Referencia bibliográfica directa | | | | |
| Griffiths, R. R., Johnson, M. W., Carducci, M. A. <i>et al.</i> (2016). Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial. <i>J Psychopharmacol</i> , 30, 1181–1197. | | | | |
| Autor | Tipo de diseño | Tamaño de la muestra | Objetivo | Intervención |
| Davis <i>et al.</i> , 2021 | Abierto (controlado por lista de espera) | n=24 | Diabetes mellitus | 24 pacientes con DM recibieron apoyo psicológico/psicoterapia y dos dosis de psilocibina (20 y luego 30 mg/70 kg, con una media de 1,6 semanas de diferencia) (los grupos en lista de espera recibieron tratamiento con psilocibina 8 semanas después del grupo de tratamiento inmediato) |
| Resultados | | | | |
| Reducciones significativas en la depresión en los seguimientos de un día a cuatro semanas (muestra completa en comparación con el valor inicial y las diferencias entre grupos) ($p < 0,05$). | | | | |

| Reducciones significativas en la ansiedad (STAI, HAM-A) en el seguimiento de 4 semanas (muestra completa en comparación con la línea de base) ($p < 0,05$). La psilocibina fue bien tolerada. | | | | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------|----------------------|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Referencia bibliográfica directa | | | | |
| Davis, A. K., Barrett, F. S., May, D. G. <i>et al.</i> (2021). Efectos de la terapia asistida por psilocibina en el trastorno depresivo mayor: un ensayo clínico aleatorizado. <i>JAMA Psychiatr</i> , 78, 481–489. Recuperado de https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33146667/ | | | | |
| Autor | Tipo de diseño | Tamaño de la muestra | Objetivo | Intervención |
| Bogenschutz <i>et al.</i> , 2015) | Estudio prueba de concepto sin grupo de control | n=10 | Alcoholismo | Una sesión con psilocibina |
| Resultados | | | | |
| Se observó una reducción estadísticamente significativa en el consumo (de 42% de días en los que se bebía algo de alcohol, a 16 % a las 36 semanas de media) tras una sesión con psilocibina. La intervención psicoterapéutica de las cuatro semanas previas a la sesión no había logrado una reducción significativa. | | | | |
| Referencia bibliográfica directa | | | | |
| Bogenschutz, M. P., Forcehimes, A. A., Pommy, J. A., Wilcox, C. E., Barbosa, P. y Strassman, R. J. (2015). Psilocybin-assisted treatment for alcohol dependence: A proof-of-concept study. <i>J Psychopharmacol</i> , 29(3), 289–99. | | | | |
| Autor | Tipo de diseño | Tamaño de la muestra | Objetivo | Intervención |
| Johnson <i>et al.</i> , 2015 | Estudio piloto abierto | n=15 | Tabaquismo | Con una media de 6 intentos de abandono tabáquico -19 cigarrillos/día de media-, se les trató con 3 sesiones de psilocibina a dosis moderadas y altas en el contexto de un curso de 15 semanas. |
| Resultados | | | | |
| A los seis meses doce pacientes seguían sin fumar. Al año seguían sin recaer 9 de los 11 pacientes que pudieron ser contactados. | | | | |
| Referencia bibliográfica directa | | | | |
| Johnson, M. W., Garcia-Romeu, A., Cosimano, M. P. y Griffiths, R. R. (2014). Pilot study of the 5-HT _{2A} R agonist psilocybin in the treatment of tobacco addiction. <i>J Psychopharmacol</i> , 28(11), 983–92. | | | | |

| Autor | Tipo de diseño | Tamaño de la muestra | Objetivo | Intervención |
|-------------------------------------|-----------------------------------|----------------------|------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Carhart-Harris <i>et al.</i> , 2018 | Estudio abierto sin grupo control | n=20 | Depresión resistente a tratamiento | Se trató en dos sesiones con 10 y 25 mg de psilocibina -la primera sesión sirve como prueba de seguridad- con apoyo psicológico a 20 pacientes con este trastorno. |

Resultados

Respectivamente, 9 y 4 pacientes tuvieron criterios de respuesta y remisión a la semana y en total hubo un efecto alto de reducción de síntomas depresivos a las 5 semanas y a los 6 meses.

Referencia bibliográfica directa

Carhart-Harris, R. L., Bolstridge, M., Day, C. M. J., Rucker, J., Watts, R., Erritzoe, D. E., et al. (2018). Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: sixmonth follow-up. *Psychopharmacology (Berl)*, 235(2), 399–408.

| Autor | Tipo de diseño | Tamaño de la muestra | Objetivo |
|------------------------------|----------------|----------------------|-----------|
| Lyons y Carhart-Harris, 2018 | Abierto | n=30 | Depresión |

Resultados

A la semana se encontró una gran mejoría (g de Hedge 1,9, siendo el efecto considerado como grande si es mayor de 0,8) tanto en los síntomas como en el sesgo pesimista de los participantes depresivos, medido a través de la tarea de predicción de eventos vitales futuros. Estas dos magnitudes se correlacionaron significativamente ($r=-0,57$). La exactitud de las predicciones de los pacientes mejoró, mientras que la de los sujetos sanos se mantuvo igual. A los seis meses los pacientes reportaron un cambio hacia una mayor conexión y aceptación de las emociones, resaltando que en este aspecto habían tenido el cambio contrario al que habitualmente sentían tomando antidepresivos. Un meta-análisis reciente (n=117) ha confirmado el gran efecto intragrupo pre-post tratamiento (g de Hedge 1,16-1,47,) y entre placebo y psilocina (g de Hedge 0,82-0,83).

Referencia bibliográfica directa

Lyons, T. y Carhart-Harris, R. L. (2018). More realistic forecasting of Future Life Events after psilocybin for treatment-resistant depression. *Front Psychol*, 9, 1–11.

Watts, R., Day, C., Krzanowski, J., Nutt, D. y Carhart-Harris, R. (2017). Patients' Accounts of Increased "Connectedness" and "Acceptance" After Psilocybin for TreatmentResistant Depression. *J Humanist Psychol*, 57(5), 520–64.

Goldberg, S. B., Pace, B. T., Nicholas, C. R., Raison, C. L. y Hutson, P. R. (2020). The experimental effects of psilocybin on symptoms of anxiety and depression: A meta-analysis. *Psychiatry Res*, 284, 112749. Recuperado de <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.112749>

| LSD | | | | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|-----------------------------|------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Autor | Tipo de diseño | Tamaño de la muestra | Objetivo | Intervención |
| Gasser <i>et al.</i> , 2014 | Doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo activo | n = 12 | Ansiedad asociada con una enfermedad potencialmente mortal | Sesiones de psicoterapia asistida por LSD con 2 a 3 semanas de diferencia (LSD 200 µg) versus placebo activo 20 µg |
| Resultados | | | | |
| A los dos meses de seguimiento, se encontraron tendencias positivas a través del Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo (STAI) en reducciones en la ansiedad rasgo ($p = 0,033$) con un tamaño del efecto de 1,1, y la ansiedad estado se redujo significativamente ($p = 0,021$), con un tamaño del efecto de 1,2. Las reducciones de STAI se mantuvieron durante 12 meses. | | | | |
| Referencia bibliográfica directa | | | | |
| Gasser, P., Kirchner, K. y Passie, T. (2015). Psicoterapia asistida por LSD para la ansiedad asociada con una enfermedad potencialmente mortal: un estudio cualitativo de efectos subjetivos agudos y sostenidos. <i>J. Psicofarmacología</i> , 29(1), 57 – 68. | | | | |
| Autor | Tipo de diseño | Tamaño de la muestra | Objetivo | Intervención |
| Schmid <i>et al.</i> , 2018 | Transversal Doble ciego aleatorizado | n = 16 | Sujetos sanos | Psicoterapia asistida por LSD – 1 sesión (LSD 200 µg) |
| Resultados | | | | |
| Actitudes positivas sobre la vida y/o uno mismo, cambios de humor positivos, efectos sociales altruistas/positivos, cambios de comportamiento positivos y bienestar/satisfacción con la vida en el PEQ (cuestionario de efectos persistentes) y MS (escala de misticismo) | | | | |
| Referencia bibliográfica directa | | | | |
| Schmid, Y. y Liechti, M. E. (2018). Efectos subjetivos duraderos del LSD en sujetos normales. <i>Psicofarmacología</i> , 235(2), 535 – 545. | | | | |
| Autor | Tipo de diseño | Tamaño de la muestra | Objetivo | Intervención |

| | | | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Gasser <i>et al.</i> , 2014 | Aleatorio Doble ciego, controlado con placebo cruzado | n=12 | Ansiedad y depresión asociada con enfermedades potencialmente mortales (p. ej., cáncer, enfermedad de Bechterew, enfermedad de Parkinson, enfermedad celíaca) | 12 pacientes con recibieron atención psicológica apoyo/psicoterapia asociada a una dosis única de 200 µg (dosis experimental, n=8) o 20 µg (placebo activo, n=4) de LSD |
| Resultados | | | | |
| Reducciones significativas de la ansiedad (STAI) a los dos meses de seguimiento en comparación con el placebo ($p < 0,05$). El LSD fue bien tolerado. | | | | |
| Referencia bibliográfica directa | | | | |
| Gasser, P., Holstein, D., Michel, Y. <i>et al.</i> (2014). Seguridad y eficacia de la psicoterapia asistida por dietilamida del ácido lisérgico para la ansiedad asociada con enfermedades potencialmente mortales. <i>J Nerv Ment Dis.</i> , 202, 513–520. Recuperado de https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24594678/ | | | | |

Discusión

Lo primero a destacar sobre el presente artículo es que los ensayos clínicos mostrados fueron parte de un análisis de microdosificación en compañía de terapia y que más resultaban estadísticamente significativos. Desde luego que existe un sesgo, ya que, no se tomaron en cuenta aquellos que fueron realizados en pacientes que no presentaban ningún cuadro psicopatológico. Dichos estudios (en personas sanas), si bien arrojan datos significativos, no tienen propósito para el presente.

Ahora bien, algo fundamental es el poder mencionar algunas de las controversias encontradas sobre el uso de los alucinógenos presentados en este artículo, con la finalidad de mostrar que, en estados de plenitud y salud (física y mental) hay posibilidades de generar efectos paradójicos, debido a que, como menciona Paz (2021), «los alucinógenos, simulan un efecto de cuadro psicótico». Y, cabe aclarar que esto, en dosis recreativas regulares, no así del todo documentado en microdosis. Y aunque esto no se ha comprobado de manera empírica, toda la evidencia a favor de la microdosificación en personas con dificultades psicopatológicas, se circunscribe a que, como existe un déficit serotoninérgico en éstas (o problemas para recapturar mejor la serotonina), estas microdosis contribuyen a una mejor unión (debido a que son agonistas y se unen mejor al receptor 5HT_{2A}, además de que sí traspasan la barrera hematoencefálica, a diferencia de los antidepresivos, que sólo recapturan serotonina para que se quede más tiempo en el espacio sináptico y no traspasan dicha barrera) lo cual da como resultado, avances significativos, lo cual se puede intensificar en personas sanas, como por ejemplo: personas con episodios crónico-depresivos, que tienden a sufrir de déficits atencionales, con microdosificación, esto puede regularse; contrario a quienes no sufren de

esto, pueden hiper concentrarse (porque no hay déficit) y ello provocar estados emocionalmente dolientes.

A continuación, se podrá observar una tabla sobre algunos efectos de los alucinógenos, los cuales han sido recogidos, sobre todo, en dosis regulares y recreativas, no así en microdosis o en terapia con microdosificación, aunque ello no signifique que esto pueda estar exento por ser dosis más pequeñas, ya que, como se menciona en la literatura, el consumo regular puede desensibilizar (o generar agotamiento neuroquímico y disfunción serotoninérgica). Y habría que considerar que, dichas microdosis, en los estudios previamente analizados en este artículo, sólo son de una a cuatro o cinco tomas más la compañía de terapia, psicoterapia o algún tipo de acompañamiento profesional, por lo que no se sabe con certeza si la autodosificación por el tiempo que el paciente lo crea conveniente pueda generar algunos de los siguientes síntomas que a continuación se reportan.

| Referencia | Dato controversial |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Paz (2021) | En Latinoamérica no existe base científica para la microdosificación, ni clínicas o terapeutas certificados, quienes puedan conocer predisposiciones genéticas e historial clínico, y esto podría derivar en un cuadro psicótico. Además, sea en microdosificación o en consumo más amplio, el efecto puede ser impredecible, lo cual podría generar angustia, miedo y ansiedad, derivando en un evento potencialmente traumático (EPT). Asimismo, existe aquello que es llamado, la sobredosificación, al presentar una vida media-alta (MDMA, LSD y psilocibina), pueden permanecer mucho tiempo en nuestro organismo, lo cual puede derivar en daño al sistema nervioso central (SNC). |
| Mithoefer <i>et al.</i> (2011) | Algunos efectos del MDMA: periodo de agotamiento neuroquímico (que puede inducir a la anhedonia, letargo, ira, depresión, irritabilidad, melancolía, más estrés, cambios de sueño, todo esto debido al agotamiento de la serotonina, como resultado de su gran liberación al consumir el alucinógeno) y esto puede provocar «disfunción serotoninérgica» (sobre todo en pacientes sin subcondición psicopatológica) (Valenzuela, 2020). |
| Harris <i>et al.</i> , (2002); Liechti, Gamma y Vollenweider (2001); Davison y Parrott (1997); Le Roux <i>et al.</i> (2015) | Las sobredosis de MDMA no son comunes, sin embargo, pueden existir síntomas como presión arterial alta, desfallecimiento, ataques de pánico y, en casos graves, pérdida del conocimiento. |
| Armenian <i>et al.</i> (2013); Ridpath <i>et al.</i> (2013) | En MDMA y algunos alucinógenos (LSD y psilocibina) es muy poco común que pueda ver un aumento de la temperatura del cuerpo (hipertermia) (situación que, en ambientes calurosos, puede tener consecuencias fatales). |

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Baggott <i>et al.</i> (2016); van Dijken <i>et al.</i> (2013); Liechti, Gamma y Vollenweider (2001) | El MDMA provoca en el organismo que se retenga agua, lo cual, en combinación a consumir dicho alucinógeno en combinación con el ejercitarse podría provocar deshidratación. |
| Vollenweider <i>et al.</i> (1998); Cohen (1995); Harris <i>et al.</i> (2002) | Algunos efectos secundarios que suelen presentarse son: leve distanciamiento de uno mismo (despersonalización), pensamientos ilógicos o desorganizados, náuseas, piernas inquietas, bochornos o escalofríos, sudor, dolor de cabeza, rigidez muscular o articular. |
| Verheyden, Henry y Curran (2003); Droogmans <i>et al.</i> (2007); Setola <i>et al.</i> (2003) | Se han asociado algunos efectos en el consumo regular del MDMA (así como LSD y psilocibina) como pérdida de apetito, dificultad para concentrarse, signos y rasgos depresivos, cardiopatías e impulsividad. |

Asimismo, es importante mencionar que no existen artículos de revisión que compilen los estudios sobre la microdosificación en pacientes no clínicos, lo cual convendría para la literatura, ya sea del uso terapéutico, como del profiláctico y recreativo.

Además, valdría la pena que dichas revisiones se realizaran de forma sistemática cada cuatro o cinco años, para actualizar, debido a que la microdosificación está convirtiéndose en tendencia como auxiliar de la salud mental, incluso, como sustituto de diversos procesos psicoterapéuticos, en una sociedad hiperestimulada y sin educación emocional, como lo suele ser la latinoamericana.

Conclusión

La microdosificación es un avance para retomar lo que décadas atrás se dejó de investigar, y que, desde luego, ofrece una alternativa para las dificultades mentales graves, mortales y crónicas. Sin duda, el que diversas universidades de prestigio estén muy evocadas, genera confianza, por una parte, y preocupación por otra: al existir diversa evidencia empírica, se pueden tener certezas sobre efectos, dosificación y potenciales terapéuticos; al volverse una fórmula mágica distribuida por farmacéuticas, hay una tendencia de sobreestimar sus potenciales y volver a la microdosificación como la panacea (como el efecto vivido con el Prozac). Esto, preocupa y pone en alerta debido a que se puede borrar la línea de la integralidad del ser: una serie y cúmulo de cosas son las que determinan el bienestar físico, emocional y mental, tanto como la herencia genética, como el ambiente en donde se nace y

se desarrollan las personas. Lo fundamental es entender que las nuevas tendencias terapéuticas son siempre auxiliares y nunca el fuego robado a los dioses.

Por último, es importante mencionar que el presente artículo sólo se circunscribió, como ya se ha dicho, en situaciones clínicas y psicopatologías (existen diversos estudios que analizan a los alucinógenos en diversos contextos), por tal razón, parte de la idea de la discusión fue presentar efectos vistos en personas sanas (las de los grupos de control, por ejemplo, y de otros estudios también), con la intención de sostener la idea de que, por ahora, y hasta que la literatura al respecto avance, la microdosificación debe ser consumida por personas que padecen dichas aflicciones graves, crónicas o mortales, debido a que hay un alto índice de que surjan efectos paradójicos (y esto debe considerarse no en quienes sólo, de manera recreativa, consumen una dosis una vez en su vida, sino en aquellos que saben de la microdosificación y deciden hacerla como parte de su consumo regular) y que dicho consumo, como así lo indica la estadística, tiene un mejor efecto cuando es acompañado por profesionales de la salud.

Referencias

- Andersen, K. A. A., Carhart-Harris, R., Nutt, D. J. y Erritzoe, D. (2021). Efectos terapéuticos de los psicodélicos serotoninérgicos clásicos: una revisión sistemática de los estudios clínicos de la era moderna. *Acta Psiquiatría*, 143(2), 101 – 11.
- Aloyo, V. J., Dave, K. D., Rahman, T., *et al.* (2001). Selective and divergent regulation of cortical 5-HT_{2A} receptors in rabbit. *J Pharmacol Exp Ther*, 299, 1066–1072.
- Anderson, T., Petranker, R., Dinh-Williams, L. A., Rosenbaum, D., Weissman, C., Hapke, E., *et al.* (2018). Psicodélicos en microdosificación: diferencias de personalidad, salud mental y creatividad en microdosificadores. *PsyArXiv*. 10.31234/osf.io/gk4jd
- Armenian, P., Mamantov, T. M., Tsutaoka, B. T., *et al.* (2013). Multiple MDMA (Ecstasy) overdoses at a rave event: a case series. *J Intensive Care Med*, 28(4), 252-258. doi:10.1177/0885066612445982
- Aronson, J. K. (2014). «76 - Plant Poisons and Traditional Medicines». En Farrar, J., Hotez, P. J., Junghanss, T., Kang, G., Lalloo, D. y White, N. J. (eds.), *Manson's Tropical Infectious Diseases*. EE. U.: W.B. Saunders (pp. 1128-1150).
- Asociación Multidisciplinaria de Estudios Psicodélicos (MAPS) (2017). *La FDA otorga la designación de terapia innovadora para la terapia asistida por MDMA para el TEPT y acuerda la evaluación del protocolo especial para los ensayos de fase 3*. Recuperado de <https://maps.org/news/media/press-release-fda-grants-breakthrough-therapy-designation-for-mdma-assisted-psychotherapy-for-ptsd-agrees-on-special-protocol-assessment-for-phase-3-trials/>
- Baggott, M. J., Garrison, K. J., Coyle, J. R., *et al.* (2016). MDMA Impairs Response to Water Intake in Healthy Volunteers. *Adv Pharmacol Sci*. 2175896. doi:10.1155/2016/2175896.
- Buchborn, T., Schröder, H., Höllt, V., *et al.* (2014) Repeated lysergic acid diethylamide in an animal model of depression: Normalisation of learning behaviour and hippocampal serotonin 5-HT₂ signalling. *J Psychopharmacol*, 28, 545–552.
- Carter, O. L., Burr, D. C., Pettigrew, J. D., *et al.* (2005). Using psilocybin to investigate the relationship between attention, working memory and the serotonin 1A and 2A receptors. *J Cogn Neurosci*, 17, 497–508.

Cohen, R. S. (1995). Subjective reports on the effects of the MDMA ('ecstasy') experience in humans. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 19(7), 1137-1145.

Colado, M. I. (2008). Éxtasis (MDMA) y drogas de diseño: estructura, farmacología, mecanismos de acción y efectos en el ser humano. *Trastornos Adictivos*, 10(3), 175-182. Recuperado de <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1575097308763645>

Correa da Costa, S., Oesterle, T., Rummans, T. A., Richelson, E. y Gold, M. (2022). Psychedelic drugs for psychiatric disorders. *Journal of the Neurological Sciences*, 440 (120332). Recuperado de <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022510X22001940>

Davison, D. y Parrott, A. C. (1997). Ecstasy (MDMA) in Recreational Users: Self-Reported Psychological and Physiological Effects. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*, 12, 221-226.

Dean, J. (2017). LSD en microdosis: la adicción a las drogas que le encantará a tu jefe. *GQ*. Recuperado de <https://www.gq.com/story/micro-dosing-lsd>

dos Santos, R. G., Osório, F. L., Crippa, J. A. S., *et al.* (2016). Classical hallucinogens and neuroimaging: A systematic review of human studies. *Neurosci Biobehav Rev.*, 71, 715–728.

dos Santos, R. G. y Hallak, J. E. C. (2020). Therapeutic use of serotonergic hallucinogens: A review of the evidence and of the biological and psychological mechanisms. *Neurosci Biobehav Rev.*, 108, 423–434.

Droogmans, S., Cosyns, B., D'haenen, H., *et al.* (2007). Possible association between 3,4-methylenedioxymethamphetamine abuse and valvular heart disease. *Am J Cardiol*, 100(9), 1442-1445. doi:10.1016/j.amjcard.2007.06.045

Fadiman, J. (2011). *La guía del explorador psicodélico: viajes seguros, terapéuticos y sagrados*. EE. UU.: Simón y Schuster.

Fantegrossi, W. E., Murnane, K. S. y Reissig, C. J. (2008). The behavioral pharmacology of hallucinogens. *Biochemical pharmacology*, 75(1), 17-33. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2007.07.018>

Fernández, P. L. y Hernández, I. L. (2003). Características farmacológicas de las drogas recreativas (MDMA y otras anfetaminas, Ketamina, GHB, LSD y otros alucinógenos). *Adicciones, Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Complutense de Madrid*, 15(2). Recuperado de <https://www.adicciones.es/index.php/adicciones/article/view/453/449>

González-Maeso, J. y Sealton, S. C. (2009). Agonist-trafficking and hallucinogens. *Curr Med Chem*, 16, 1017–1027.

Griffiths, R. R., Richards, W. A., McCann, U., *et al.* (2006). Psilocybin can occasion mystical-type experiences having substantial and sustained personal meaning and significance. *Psychopharmacology*, 187, 268–83.

Gregoire, C. (2016). Todo lo que quería saber sobre la microdosificación (pero no se atrevía a preguntar). *Correo Huffington*. Recuperado de https://www.huffingtonpost.com/entry/psychedelic-microdosing-research_us_569525afe4b09dbb4bac9db8

Gresch, P. J., Smith, R. L., Barrett, R. J., *et al.* (2005). Behavioral tolerance to lysergic acid diethylamide is associated with reduced serotonin 2A receptor signaling in rat cortex. *Neuropsychopharmacology*, 30, 1693–1702.

Grof, S. (1972). Variedades de experiencias transpersonales: Observaciones de la psicoterapia con LSD. *La Revista de Psicología Transpersonal*, 4, 45.

- Harvey, J. A. (2003). Role of the serotonin 5-HT(2A) receptor in learning. *Learn Mem*, 10, 355–362.
- Haslar, F., Grimberg, U., Benz, MA, Huber, T. y Vollenweider, F. X. (2004). Efectos psicológicos y fisiológicos agudos de la psilocibina en humanos sanos: un estudio de efecto de dosis doble ciego controlado con placebo. *Psicofarmacología*, 172, 145-156.
- Halberstadt, A. L. (2015). Recent advances in the neuropsychopharmacology of serotonergic hallucinogens. *Behav Brain Res*, 277, 99–120.
- Harris, D. S., Baggott, M., Mendelson, J. H., Mendelson, J. E. y Jones, R. T. (2002). Subjective and hormonal effects of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA) in humans. *Psychopharmacology (Berl)*, 162(4), 396-405. doi:10.1007/s00213-002-1131-1
- Hermle, L., Simón, M., Ruchow, M. y Geppert, M. (2012). Trastorno de percepción persistente por alucinógenos. *Adv. Psicofarmacol*, 2, 199–205. Recuperado de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23983976/>
- Jadhav, S. U., Ghatage, T. S. y Thanekar, A. M. (2017). A Brief Review of Chemistry and Pharmacology of Lysergic Acid Diethylamide. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 10(12), 4415-4422. <http://dx.doi.org/10.5958/0974-360X.2017.00814.9>
- Johnstad, P. G. (2018). Sustancias poderosas en pequeñas cantidades: un estudio de entrevistas sobre microdosis psicodélicas. *Estudios nórdicos sobre alcohol y drogas*, 35, 39–51. 10.1177/1455072517753339
- Johnson, M., Richards, W. y Griffiths, R. (2008). Investigación de alucinógenos humanos: Pautas para la seguridad. *J. Psicofarmacol*, 22, 603–620.
- Johnson, M. W. M., Griffiths, R. R., Hendricks, P. S. y Henningfield, J. E. (2018). El potencial de abuso de la psilocibina médica según los 8 factores de la Ley de Sustancias Controladas. *Nerofarmacología*, 142, 143–166.
- Leonard, A. (2015). Cómo las microdosis de LSD se convirtieron en el nuevo viaje de negocios. *Piedra rodante*. Recuperado de <https://www.rollingstone.com/culture/features/how-ld-microdosing-became-the-hot-new-business-trip-20151120>
- Le Roux, G., Bruneau, C., Lelièvre, B., et al. (2015). Recreational phenethylamine poisonings reported to a French poison control center. *Drug Alcohol Depend*, 154, 46-53. doi:10.1016/j.drugalcdep.2015.05.048
- Léger, R. F., Unterwald, E. M. (2022). Evaluación de los efectos de las diferencias metodológicas en los resultados del uso de psicodélicos en el tratamiento de la ansiedad y los trastornos depresivos: una revisión sistemática y un metanálisis. *Revista de Psicofarmacología*, 36(1), 20-30. Recuperado de <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/02698811211044688#bibr2-02698811211044688>
- Liechti, M. E., Gamma, A. y Vollenweider, F. X. (2001). Gender differences in the subjective effects of MDMA. *Psychopharmacology (Berl)*, 154(2), 161-168.
- López-Giménez, J. F. y González-Maeso, J. (2018). Hallucinogens and serotonin 5-HT2A receptor-mediated signaling pathways. *Curr Top Behav Neurosci*, 36, 45–73.
- Ly, C., Greb, A. C., Cameron, L. P., et al. (2018). Psychedelics promote structural and functional neural plasticity. *Cell Rep*, 23, 3170–3182.
- Marek, G. J. (2018). Interactions of hallucinogens with the glutamatergic system: Permissive network effects mediated through cortical layer V pyramidal neurons. *Curr Top Behav Neurosci*, 36, 107–135.

ID orcid: <https://orcid.org/0009-0005-2010-117X>

Mithoefer, M. C., Wagner, M. T., Mithoefer, A. T., Jerome, L. y Doblin, R. (2011). «La seguridad y la eficacia de la psicoterapia asistida por {-} 3,4-metilendioxitanfetamina en sujetos con trastorno de estrés postraumático crónico resistente al tratamiento: el primer estudio piloto controlado aleatorio».

Morales-García, J. A., Calleja-Conde, J., López-Moreno, J. A., *et al.* (2020) N,N-dimethyltryptamine compound found in the hallucinogenic tea ayahuasca, regulates adult neurogenesis in vitro and in vivo. *Transl Psychiatry*, 10, 331.

National Institute on Drug Abuse (2020). *Hallucinogens and dissociative drugs 38Research Report*. From the Director | National Institute on Drug Abuse (NIDA)

_____. (2019). Los alucinógenos-Drug Facts. Recuperado de: <https://www.drugabuse.gov/es/publicaciones/drugfacts/los-alucinogenos>

Nichols D. E. (2016). Psychedelics. *Pharmacological reviews*, 68(2), 264–355. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4813425/>

_____. (2016). Psychedelics. *Pharmacol Rev.*, 68, 264–355.

_____. (2016). Psicodélicos. *Farmacol. Rev.*, 68, 264–355. Recuperado de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26841800/>

_____. (2004). Hallucinogens. *Pharmacol Ther*, 101, 131–181.

Nutt, D., Erritzoe, D. y Carhart-Harris, R. (2020). Psychedelic psychiatry's brave new world. *Cell*, 181, 24–28.

Nutt, D. Spriggs, M. y Erritzoe, D. (2023). Psychedelics therapeutics: What we know, what we think, and what we need to research. *Neuropharmacology*, 223. Recuperado de <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0028390822003161?pes=vor#bib36>

Olson, D. E. (2018). Psychoplastogens: A promising class of plasticitypromoting neurotherapeutics. *J Exp Neurosci*, 12. 1179069518 800508.

Passie, T., Seifert, J., Wong, E., Patel, J. K. (2009). *Langenfeld S. Drugs of abuse. In: Aronson JK, editor. Side Effects of Drugs, Annual 31*. Amsterdam: Elsevier.

Passie, T., Halpern, J., Stichtenoth, D., Emrich, H., y Hintzen, A. (2008). The Pharmacology of Lysergic Acid Diethylamide. *CNS Neurosciences & Therapeutics*, 14, 295-314. <https://doi.org/10.1111/j.1755-5949.2008.00059.x>

Pasquini, L., Palhano-Fontes, F. y Araujo, D. B. (2020). Subacute effects of the psychedelic ayahuasca on the salience and default mode networks. *J Psychopharmacol*, 34, 623–635.

Paz, R. (2021). Terapia con alucinógenos: un riesgo por falta de regulación. *Gaceta UNAM*. Recuperado de <https://www.gaceta.unam.mx/terapias-con-alucinogenos-un-riesgo-por-falta-de-regulacion/>

Polito, V. y Stevenson, R. J. (2019). Estudio sistemático de las microdosis. *PloS one*, 14(2), e0211023. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6364961/>

Polito, V. y Likhaitzky, P. (2022). La ciencia emergente de la microdosificación: una revisión sistemática de la investigación sobre psicodélicos en dosis bajas (1955-2021) y recomendaciones para el campo. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 139. Recuperado de <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0149763422001956?via%3Dihub>

Prochazkova, L., Lippelt, D. P., Colzato, L. S., Kuchar, M., Sjoerds, Z. y Hommel, B. (2018). Exploración del efecto de las microdosis de psicodélicos sobre la creatividad en un entorno natural de etiqueta abierta. *Psicofarmacología*. doi: [10/gfj9h8](https://doi.org/10/gfj9h8)

Ridpath, A., Driver, C. R., Nolan, M. L., *et al.* (2013). Illnesses and deaths among persons attending an electronic dance-music festival - New York City. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.*, 63(50), 1195-1198.

Rodríguez, J. (2012). La psicodélica aventura de dos neurotransmisores. *Hablando de ciencia*. Recuperado de <https://hablandodeciencia.com/la-psicodelica-aventura-de-dos-neurotrasmisores/>

Romano, A. G., Quinn, J. L., Li, L., *et al.* (2010). Intrahippocampal LSD accelerates learning and desensitizes the 5-HT_{2A} receptor in the rabbit. *Psychopharmacology*, 212, 441–448.

Roseman, L., Demetriou, L., Wall, M. B., *et al.* (2018). Increased amygdala responses to emotional faces after psilocybin for treatment-resistant depression. *Neuropharmacology* 142, 263–269.

Roth, B. L., Palvimaki, E. P., Berry, S., *et al.* (1995). 5-Hydroxytryptamine_{2A} (5-HT_{2A}) receptor desensitization can occur without down-regulation. *J Pharmacol Exp Ther*, 275, 1638–1646.

Sahakian, B., d'Angelo, C. y Savulich, G. (2017). La “microdosis” de LSD está de moda en Silicon Valley, pero ¿puede realmente hacerte más creativo? *El Independiente*. Recuperado de <http://www.independent.co.uk/life-style/gadgets-and-tech/features/lsd-microdosing-is-trending-in-silicon-valley-but-can-it-en-realidad-te-hace-más-creativo-a7580881.html>

Setola, V., Hufeisen, S. J., Grande-Allen, K. J., *et al.* (2003). 3,4-methylenedioxyamphetamine (MDMA, “Ecstasy”) induces fenfluramine-like proliferative actions on human cardiac valvular interstitial cells in vitro. *Mol Pharmacol*, 63(6), 1223-1229. doi:10.1124/mol.63.6.1223.

Solé, J. (2003). LSD y alucinógenos. *Adicciones*, 15(5), 179-198. Recuperado de: <https://search.proquest.com/scholarly-journals/lsd-hallucinogens/docview/1609161664/se-2?accountid=14555>

Schirp, M. (2015). Microdosificación: la forma revolucionaria de usar psicodélicos. *Alta Existencia* Recuperado de <http://www.highexistence.com/microdosing-lsd-psychedelic/>

Schneider, U. y Emrich, H. M. (2002). The pharmacology of psilocybin. *Addict Biol*, 7(4), 357–64.

Smith, R. L., Barrett, R. J. y Sanders-Bush, E. (1999). Mechanism of tolerance development to 2,5-dimethoxy-4-iodoamphetamine in rats: Down-regulation of the 5-HT_{2A}, but not 5-HT_{2C}, receptor. *Psychopharmacology*, 144, 248–254.

Smigielski, L., Scheidegger, M., Kometer, M., *et al.* (2019). Psilocybin-assisted mindfulness training modulates self-consciousness and brain default mode network connectivity with lasting effects. *Neuroimage*, 196, 207–215.

Studerus, E., Gama, A., Kometer, M. y Vollenweider, F. X. (2012). Predicción de la respuesta a la psilocibina en voluntarios sanos. *PLoS ONE*, 7, e30800. Recuperado de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22363492/>

Tylš, F., Páleníček, T. y Horáček, J. (2014). Psilocybin—Resumen de conocimientos y nuevas perspectivas. *EUR. Neuropsicofarmacol*, 24, 342–356. Recuperado de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24444771/>

Valenzuela, M. (2020). Psicoterapia asistida por MDMA. *Psicólogos en línea*. Recuperado de <https://psicologosenlinea.net/10583-psicoterapia-asistida-por-mdma.html#Controversia>

van Dijken, G. D., Blom, R. E., Hené, R. J. y Boer, W. H. (2013). NIGRAM Consortium null. High incidence of mild hyponatraemia in females using ecstasy at a rave party. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.*, 28(9), 2277-2283. doi:10.1093/ndt/gft023.

Vargas, A. S., Barroso, M., Gallardo, E. y Pereira, L. (2020). La psilocibina como un nuevo enfoque para tratar la depresión y la ansiedad en el contexto de enfermedades potencialmente mortales: revisión sistemática y metanálisis de ensayos clínicos. *MDPI, Biomedicines*, 8, 331. Recuperado de <https://www.mdpi.com/2227-9059/8/9/331>

Verheyden, S. L., Henry, J. A. y Curran, H. V. (2003). Acute, sub-acute and long-term subjective consequences of “ecstasy” (MDMA) consumption in 430 regular users. *Hum Psychopharmacol*, 18(7), 507-517. doi:10.1002/hup.529.

Vollenweider, F. X., Gamma, A., Liechti, M. y Huber, T. (1998). Psychological and cardiovascular effects and short-term sequelae of MDMA (“ecstasy”) in MDMA-naïve healthy volunteers. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*, 19(4), 241-251. doi:10.1016/S0893-133X(98)00013-X.

Vollenweider, F. X., Leenders, K. L., Scharfetter, C., Maguire, P., Stadelmann, O. y Angst, J. (1997). Positron emission tomography and fluorodeoxyglucose studies of metabolic hyperfrontality and psychopathology in the psilocybin model of psychosis. *Neuropsychopharmacology*, 16(5), 357-72.

Vollenweider, F. X., Vontobel, P., Hell, D. y Leenders, K. L. (1999). 5-HT modulation of dopamine release in basal ganglia with psilocybin-induced psychosis in man—a PET study with (11C) raclopride. *Neuropsychopharmacology*, 20(5), 424-33.

Yanakieva, S., Family, N., Williams, L. T. J., Luke, D. P., Terhune, D. B. (2018). Los efectos de las microdosis de LSD en la percepción del tiempo: un ensayo aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. *Psicofarmacología*. doi: [10/gfkh84](https://doi.org/10/gfkh84)

Zhang, G. y Stackman, R. W., Jr (2015). The role of serotonin 5-HT2A receptors in memory and cognition. *Front Pharmacol*, 6, 225.

ID orcid: <https://orcid.org/0009-0005-2010-117X>

CONFLICTO DE INTERESES

Declaro que el presente artículo no tuvo ningún tipo de financiamiento por parte de ninguna institución pública o particular, ni financiamientos indirectos. La única intención es el desarrollo académico y la aportación a la literatura psicológica y psicoterapéutica sobre el tema que se trata en el artículo, ya que es uno que está en boga y del cual no existe un compilado como el que se presenta.

Este preprint fue presentado bajo las siguientes condiciones:

- Los autores declaran que son conscientes de que son los únicos responsables del contenido del preprint y que el depósito en SciELO Preprints no significa ningún compromiso por parte de SciELO, excepto su preservación y difusión.
- Los autores declaran que se obtuvieron los términos necesarios del consentimiento libre e informado de los participantes o pacientes en la investigación y se describen en el manuscrito, cuando corresponde.
- Los autores declaran que la preparación del manuscrito siguió las normas éticas de comunicación científica.
- Los autores declaran que los datos, las aplicaciones y otros contenidos subyacentes al manuscrito están referenciados.
- El manuscrito depositado está en formato PDF.
- Los autores declaran que la investigación que dio origen al manuscrito siguió buenas prácticas éticas y que las aprobaciones necesarias de los comités de ética de investigación, cuando corresponda, se describen en el manuscrito.
- Los autores declaran que una vez que un manuscrito es postado en el servidor SciELO Preprints, sólo puede ser retirado mediante solicitud a la Secretaría Editorial deSciELO Preprints, que publicará un aviso de retracción en su lugar.
- Los autores aceptan que el manuscrito aprobado esté disponible bajo licencia [Creative Commons CC-BY](#).
- El autor que presenta el manuscrito declara que las contribuciones de todos los autores y la declaración de conflicto de intereses se incluyen explícitamente y en secciones específicas del manuscrito.
- Los autores declaran que el manuscrito no fue depositado y/o previamente puesto a disposición en otro servidor de preprints o publicado en una revista.
- Si el manuscrito está siendo evaluado o siendo preparando para su publicación pero aún no ha sido publicado por una revista, los autores declaran que han recibido autorización de la revista para hacer este depósito.
- El autor que envía el manuscrito declara que todos los autores del mismo están de acuerdo con el envío a SciELO Preprints.