

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA

CARRERA DE MEDICINA

**EFICACIA DE LA PSILOCIBINA COMO TRATAMIENTO COMPLEMENTARIO DE LA
DEPRESIÓN Y ANSIEDAD EN PACIENTES CON CÁNCER AVANZADO**

DISERTACIÓN PREVIA A LA OBTENCIÓN DEL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO

AUTOR:

Erick Esteban Bravo Hernández

DIRECTORA

Dra. Mónica Elizabeth Valle Burbano

QUITO, 2024

AGRADECIMIENTOS

En el transcurso de la historia, la medicina ha sido guiada por las mentes más brillantes que la humanidad ha conocido. Desde los fundamentos éticos de Hipócrates hasta las revolucionarias contribuciones de Marie Curie; así como Sócrates guió el pensamiento crítico, Galeno sentó las bases de la anatomía y Einstein expandió nuestro entendimiento del universo, cada uno de estos pioneros ha dejado una huella indeleble en el campo de la salud y la ciencia.

En este viaje académico hacia la culminación de mi tesis, he sido consciente de la inmensidad de la deuda que tengo con aquellos que, de una manera u otra, han influenciado mi camino, aquellos que han moldeado mi perspectiva y han allanado el camino del conocimiento médico. A cada uno de estos gigantes, desde Edward Jenner, cuya vacuna contra la viruela salvó innumerables vidas, hasta Carl Sagan, quien nos recordó nuestra humilde posición en el cosmos, les rindo homenaje y gratitud.

También debo reconocer que el amor y el apoyo de mis seres queridos han sido los pilares que han sostenido mi trayectoria. A mi familia, cuyos sacrificios y aliento han sido invaluable, les debo mi más profundo agradecimiento. A mis padres, por su dedicación y constante apoyo a mis sueños, y a mis hermanos, por ser mis compañeros de vida y fuente inagotable de motivación, les dedico este logro.

A mi pareja, quien ha sido mi roca en los momentos de incertidumbre y mi faro en los días oscuros, le agradezco por su amor incondicional, su comprensión infinita, presencia constante y su apoyo inquebrantable. Y a mis queridas mascotas, cuya presencia reconfortante ha llenado de alegría cada día de esta travesía, les brindo mi eterno agradecimiento.

En el corazón de mi investigación yace el deseo de aliviar el sufrimiento de aquellos que enfrentan la adversidad del cáncer avanzado. Por tanto, agradezco profundamente a los pacientes que participaron en los estudios que se recopilaron para esta investigación.

Finalmente, debo expresar mi gratitud y humildad hacia la vida misma, por cada experiencia que me ha moldeado, por cada desafío que me ha fortalecido y por cada alegría que ha iluminado mi camino. Cada experiencia ha sido una lección que ha enriquecido mi viaje y ha fortalecido mi determinación de servir a los demás a través de la medicina. Este logro no sería posible sin la interconexión de todos estos elementos, y por ello, mi agradecimiento es eterno.

Que este trabajo pueda contribuir, aunque sea en una pequeña medida, al avance del conocimiento médico y al bienestar de la humanidad.

Con gratitud infinita,

Erick Esteban Bravo Hernández

Contenido

RESUMEN	6
ABSTRACT	8
CAPITULO 1: INTRODUCCIÓN	10
CAPÍTULO 2: MARCO TEÓRICO	12
2. 1. HONGOS MEDICINALES	13
2. 1. 1. COMPOSICIÓN QUÍMICA	13
2. 2. PSILOCIBINA	14
2. 2. 1. DATOS FÍSICOS Y QUÍMICOS	14
2. 2. 2. ESTRUCTURA	15
2. 2. 3. MECANISMOS DE ACCIÓN DE LA PSILOCIBINA	15
2. 2. 4. FARMACOCINÉTICA Y METABOLISMO	16
2. 2. 5. FARMACODINAMIA	18
2. 2. 6. EFECTO DE LA PSILOCIBINA EN LA NEUROPLASTICIDAD Y NEUROGÉNESIS	21
2. 2. 7. MECANISMOS TERAPÉUTICOS DE LA PSILOCIBINA EN EVENTOS FISIOPATOLÓGICOS...21	
2. 2. 8. EFECTO DE LA PSILOCIBINA EN LA INFLAMACIÓN	23
2. 2. 9. SEGURIDAD DE LA PSILOCIBINA.....	25
2. 2. 10. INVESTIGACIONES PREVIAS SOBRE PSILOCIBINA	26
2. 2. 11. INVESTIGACIONES PREVIAS SOBRE PSILOCIBINA EN DEPRESIÓN	28
2. 2. 12. INVESTIGACIONES PREVIAS SOBRE PSILOCIBINA EN ANSIEDAD	29
2. 2. 13. INVESTIGACIONES PREVIAS SOBRE PSILOCIBINA EN DOLOR	30
2. 3. DROGAS PSICODÉLICAS	31
2. 4. CÁNCER	32
2. 4. 1. DEFINICIÓN	32
2. 4. 2. EPIDEMIOLOGÍA	33
2. 4. 3. ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO	34
2. 4. 4. TRAYECTORIA DE LA ENFERMEDAD DEL CÁNCER AVANZADO	37
2. 4. 5. SÍNDROMES DE ANSIEDAD EN CÁNCER	39
2. 4. 6. DEPRESIÓN EN CÁNCER	41
2. 4. 7. TRATAMIENTO ONCOLÓGICO CONVENCIONAL.....	42
2. 4. 8. FACTORES PSICOLÓGICOS, SOCIALES Y ESPIRITUALES	49
2. 5. CUIDADOS PALIATIVOS.....	49

2. 6. CONSIDERACIONES ÉTICAS Y SEGURIDAD	50
CAPITULO 3: METODOLOGÍA.....	52
3. 1. JUSTIFICACIÓN.....	52
3. 2. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN	53
3. 2. 1. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	54
3. 3 OBJETIVOS	54
3. 3. 1. OBJETIVO GENERAL	54
3. 3. 2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	54
3. 4. HIPÓTESIS	55
3. 4. 1. HIPÓTESIS NULA	55
3. 4. 2. HIPÓTESIS ALTERNATIVA	55
3. 5. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN	55
3. 6. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES.....	55
3. 7. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.	57
3. 8. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	58
3. 9. VARIABLES DE LA INVESTIGACIÓN	58
3. 10. PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN	58
3. 11. PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS	59
3. 12. ASPECTOS BIOÉTICOS	59
CAPITULO 4: RESULTADOS	61
4. 1 IDENTIFICACIÓN Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS	61
4. 2. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS.....	62
4. 3. DESCRIPCIÓN DE LOS RESULTADOS RECOPIADOS DE LOS ESTUDIOS: EFECTOS DE LA PSILOCIBINA VS PLACEBO SOBRE LA DEPRESIÓN Y ANSIEDAD EN PACIENTES CON CÁNCER	64
4. 4. RESULTADOS PRINCIPALES	65
4. 4. 1 ANÁLISIS ESTADÍSTICO EN DEPRESIÓN: EFECTO DE LA PSILOCIBINA SOBRE LA DEPRESIÓN SEGÚN LA ESCALA DE BECK DEPRESSION INVENTORY (BDI)	65
4. 4. 2 ANÁLISIS ESTADÍSTICO EN ANSIEDAD: EFECTO DE LA PSILOCIBINA SOBRE LA ANSIEDAD SEGÚN LA ESCALA STAI – TRAIT ANXIETY	69
4. 4. 3. EVALUACIÓN DEL RIESGO DE SESGO	72
4. 5. RESULTADOS SECUNDARIOS	74
CAPITULO 5: DISCUSIÓN	76

5. 1. IMPLICACIONES PARA LA INVESTIGACIÓN	76
5. 2. IMPLICACIONES CLÍNICAS.....	76
CAPITULO 6: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	78
6. 1. CONCLUSIONES	78
6. 2. RECOMENDACIONES	78
6. 3. LIMITACIONES DEL ESTUDIO	79
6. 4. CONFLICTOS DE INTERÉS	80
CAPÍTULO 7: BIBLIOGRAFÍA.....	81
CAPITULO 8: ANEXOS.....	98
8. 1. ÍNDICE DE FIGURAS	98
8. 2. ÍNDICE DE TABLAS	99
8. 3. ÍNDICE DE GRÁFICOS	100
8. 4. TABLAS DEL RIESGO DE SESGO	100
8. 5. TABLAS DE CHECKLIST CONSORT 2010 PARA ENSAYOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS	104

RESUMEN

Título: Eficacia de la psilocibina como tratamiento complementario de la depresión y ansiedad en pacientes con cáncer en etapas avanzadas.

Introducción: La sintomatología depresiva, ansiosa y dolorosa es común en pacientes con cánceres en etapas avanzadas y puede afectar su calidad de vida (1–6). La psilocibina, un alucinógeno, ha demostrado ser efectivo en el tratamiento de la depresión y la ansiedad en otros contextos clínicos (2–5,7,8). Además, se ha reportado que, entre todas las sustancias psicodélicas, la psilocibina presenta un perfil de seguridad óptimo (9–11). Sin embargo, aún no se ha investigado suficientemente su eficacia en pacientes con cáncer en etapas avanzadas. Por lo tanto, esta revisión sistemática y metaanálisis se enfocó en evaluar la eficacia de la psilocibina como tratamiento complementario en individuos adultos, con edad superior a los 18 años, con diagnóstico de cáncer en etapas avanzadas para reducir sintomatología ansiosa y depresiva, mejora del bienestar psicológico y calidad de vida.

Objetivos: Evaluar la eficacia farmacológica de la psilocibina como tratamiento complementario de depresión y ansiedad en pacientes adultos con cáncer en etapas avanzadas comparado con placebo.

Métodos: Se llevó a cabo una revisión sistemática y metaanálisis de ensayos clínicos controlados aleatorizados, estudios observacionales de cohorte o casos y controles en mayores de 18 años publicados hasta la fecha, que evaluaron la eficacia farmacológica de la psilocibina en contraste con antidepresivos o placebo y tratamiento estándar en pacientes superiores a los 18 años con cáncer en etapas avanzadas. Se llevó a cabo una búsqueda sistemática en las bases de datos electrónicas (*PubMed, Cochrane Library y Scopus*) utilizando los siguientes términos MeSH, ((*Psilocybin*) AND (*Cancer OR Oncology OR Efficacy OR Anxiety OR Depression*)). Se incluyeron 3 ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECA), en superiores a los 18 años de edad, con diagnóstico de cáncer en etapa avanzada, en tratamiento con psilocibina, con antidepresivos y placebo, con depresión y ansiedad. Se excluyeron estudios de cáncer en etapa temprana, estudios que no incorporaron grupo control, que no recibieron tratamiento con antidepresivos o placebo, que incluyeron pacientes menores de 18 años, estudios que no reportaron información suficiente sobre los resultados o las intervenciones, que tuvieron un alto riesgo de sesgo metodológico, que no se publicaron en idiomas inglés y/o español, o que no estuvieron disponibles en formato completo, y estudios que no midieron los resultados definidos en la pregunta PICO. La evaluación sobre la calidad de la metodología se llevó a cabo utilizando la herramienta de Cochrane para determinar el riesgo de sesgo. Se realizó una síntesis narrativa de los resultados y se identificaron desafíos y limitaciones que surgieron durante el análisis; de acuerdo con los datos, se realizó un metaanálisis de los modelos de efectos aleatorios y se calculó RR ponderados e intervalos de confianza. Se utilizó el programa estadístico Review

Manager (RevMan) para el análisis de las variables de ansiedad y depresión, con esta herramienta estadística se construyeron los respectivos forest plot y funnel plot, se procesaron y analizaron los resultados, y se incluyeron las conclusiones respectivas. Además, se discutieron las limitaciones y desafíos del uso de psilocibina como tratamiento complementario y se realizaron recomendaciones para futuras investigaciones en este tema.

Resultados: Se evidenció una disminución notable y significativa en la sintomatología relacionada con la depresión y ansiedad en el diagnóstico de cáncer, mejora en la calidad de vida y mejora del bienestar psicológico mediante el uso de psilocibina como tratamiento coadyuvante. En las escalas de depresión y ansiedad los grupos de intervención y control eran similares o comparables antes de empezar la intervención, a las 2-6 semanas se observó una disminución significativa en las escalas de BECK (BDI) y en la escala STAI-Trait Anxiety.

Palabras clave: *((Psilocybin) AND (Cancer OR Oncology OR Efficacy OR Anxiety OR Depression))*

ABSTRACT

Title: Efficacy of psilocybin as a complementary treatment for depression and anxiety in patients with advanced cancer.

Introduction: Depressive, anxious and painful symptoms are common in patients with advanced stage cancers and can affect their quality of life (1–6). Psilocybin, a hallucinogen, has demonstrated efficacy in the treatment of depression and anxiety in other clinical settings (2–5,7,8). Additionally, of all psychedelic drugs, psilocybin is reported to have the most favorable safety profile (9–11). However, its effectiveness in patients with advanced cancer has not yet been sufficiently investigated. Therefore, this systematic review and meta-analysis focuses on evaluating the effectiveness of psilocybin as a complementary treatment in adult patients, over 18 years of age, with cancer in advanced stages to reduce anxious and depressive symptoms, improve quality of life and well-being. psychological.

Methods: A systematic review and meta-analysis was carried out of randomized controlled clinical trials, observational cohort or case-control studies in people over 18 years of age published to date, which evaluated the pharmacological efficacy of psilocybin in contrast to antidepressants or placebo and standard treatment. in patients over 18 years of age with cancer in advanced stages. A systematic search was conducted in electronic databases (PubMed, Cochrane Library and Scopus) using the following MeSH terms, ((Psilocybin) AND (Cancer OR Oncology OR Efficacy OR Anxiety OR Depression)). 3 randomized controlled clinical trials (RCTs) were included, in people over 18 years of age, with a diagnosis of advanced-stage cancer, in treatment with psilocybin, with antidepressants and placebo, with depression and anxiety. We excluded studies of early stage cancer, studies that did not incorporate a control group, that did not receive treatment with antidepressants or placebo, that included patients under 18 years of age, studies that did not report sufficient information on the results or interventions, that had a high risk of methodological bias, that were not published in English and/or Spanish languages, or that were not available in full format, and studies that did not measure the outcomes defined in the PICO question. The evaluation of the quality of the methodology was carried out using the Cochrane tool to determine the risk of bias. A narrative synthesis of the results was carried out and challenges and limitations that arose during the analysis were identified; Based on the data, a meta-analysis of the random effects models was performed and weighted RRs and confidence intervals were calculated. The statistical program Review Manager (RevMan) was used to analyze the anxiety and depression variables. With this statistical tool, the respective forest plot and funnel plot were constructed, the results were processed and analyzed, and the respective conclusions were included. Additionally, the limitations and challenges of using psilocybin as an adjunctive treatment were discussed and recommendations were made for future research on this topic.

Results: A significant reduction in symptoms related to depression and anxiety in cancer, improvement in quality of life and improvement in psychological well-being was evident with the use of psilocybin as an adjuvant treatment. In the depression and anxiety scales, the intervention and control groups were similar or comparable before starting the intervention. After 2-6 weeks, a significant decrease was observed in the BECK scale inventory (BDI) and in the STAI-Trait Anxiety scale.

Keywords: *((Psilocybin) AND (Cancer OR Oncology OR Efficacy OR Anxiety OR Depression))*

CAPITULO 1: INTRODUCCIÓN

El cáncer, es una afección que impacta a millones de individuos globalmente, se caracteriza por su complejidad clínica y psicológica. A medida que los avances médicos continúan ampliando las posibilidades de diagnóstico y tratamiento, también surgen desafíos en la atención integral de los pacientes, especialmente en aquellos que enfrentan cáncer en etapas avanzadas. La sintomatología depresiva, ansiosa y dolorosa es común en estos pacientes, afectando su calidad de vida (1–6). Convirtiéndose en una constante preocupación, no solo para los individuos afectados sino también para los profesionales de la salud que luchan por mejorar la calidad de vida de sus pacientes (1,6,12–14).

La psilocibina, un alucinógeno, ha demostrado ser efectivo para tratar la depresión y la ansiedad en otros contextos clínicos (2–5,7,8). Además, entre todas las sustancias psicodélicas, la psilocibina presenta un perfil de seguridad óptimo (9,10,13). Sin embargo, aún no se ha investigado suficientemente su eficacia en individuos con diagnóstico de cáncer en etapas avanzadas.

Los diagnósticos de depresión y ansiedad con frecuencia son subestimados y pasados por alto, pueden tener consecuencias devastadoras en la vida de seres humanos con diagnóstico de cáncer en etapas avanzadas. Estos síntomas no solo afectan la salud mental, sino que también pueden influir negativamente sobre la respuesta a la terapia oncológica y la calidad de vida en general (1,15), la presencia de síntomas depresivos y ansiosos está relacionada con una mayor probabilidad de desarrollar complicaciones médicas, mayor utilización de servicios de atención médica y una reducción en la supervivencia general (15).

A pesar de los avances en el manejo del cáncer, abordar la sintomatología depresiva y ansiosa en pacientes con cáncer avanzado sigue siendo un desafío complejo. Los tratamientos convencionales, como los antidepresivos y la psicoterapia, a menudo no logran proporcionar alivio completo y pueden estar acompañados de efectos secundarios no deseados (4). En este contexto, surge un interés creciente en explorar nuevas estrategias terapéuticas que puedan abordar de manera efectiva y segura los síntomas psicológicos y emocionales en pacientes con cáncer en etapas avanzadas.

La psilocibina, un alucinógeno psicodélico derivado de ciertos hongos, ha emergido como un agente terapéutico potencial en el manejo de la depresión y la ansiedad en diversos ambientes clínicos (5,7) a pesar de su asociación histórica con la contracultura de los años 60, la investigación contemporánea ha arrojado luz sobre su posible eficacia en el manejo de trastornos psicológicos ((8). De todas las drogas psicodélicas, la psilocibina ha destacado por su perfil de seguridad relativamente favorable (10,11).

La interacción de la psilocibina con el sistema serotoninérgico determina cómo funciona en el cerebro, en particular con los receptores de serotonina 2A (5-HT_{2A}) (9,11,16–18) interacción provoca alteraciones perceptuales, emocionales y cognitivas que pueden tener un

impacto positivo en la sintomatología depresiva y ansiosa (16–18). Los efectos de la psilocibina difieren significativamente de los antidepresivos convencionales, que requieren un uso continuo a lo largo del tiempo y pueden estar asociados con efectos secundarios molestos.

Si bien la psilocibina ha mostrado resultados alentadores en la disminución de los signos de depresión y ansiedad en diferentes entornos clínicos, como los trastornos depresivos resistentes al tratamiento (5,7) la aplicación específica en pacientes oncológicos en etapas avanzadas, todavía no se ha investigado adecuadamente. La necesidad de llenar esta brecha en el conocimiento es evidente, ya que estos pacientes a menudo enfrentan una carga emocional abrumadora y la falta de opciones de tratamiento efectivas (6)

Esta revisión sistemática y metaanálisis se propuso evaluar y analizar críticamente la eficacia de la psilocibina como tratamiento complementario en pacientes adultos, superiores a los 18 años con cáncer en etapas avanzadas, con el objetivo de reducir la sintomatología relacionada con el cáncer, mejorar la calidad de vida y la salud mental. Mediante un examen riguroso en base a la literatura científica existente, este estudio pretende dar una visión integral y basada en evidencia de la aplicabilidad de la psilocibina en el contexto oncológico.

CAPÍTULO 2: MARCO TEÓRICO

El uso ritual de los hongos *Psilocybe* tiene una historia antigua, como lo sugieren las pinturas rupestres paleolíticas en la Selva Pascuala, España, donde las pictografías de hongos datan de al menos 7000 años antes del presente (19). En 1957, Hofmann fue provisto de una muestra de hongos *Psilocybe* mexicana deshidratados por un micólogo proveniente del poblado de Huautla de Jiménez en Oaxaca, México, y posteriormente dilucidó la estructura, composición y síntesis de la sustancia denominada psilocibina y su metabolito denominado psilocina en 1958 (20,21). En la década de 1960, Sandoz Pharmaceuticals (Basilea, Suiza) distribuyó psilocibina con el nombre comercial Indocybin™ como fármaco psicoterapéutico en forma de píldora (21). Durante las décadas de 1960 y 1970, el uso recreativo de psicodélicos aumentó en los Estados Unidos, lo que finalmente llevó a las autoridades federales a prohibir ciertas sustancias psicodélicas y clasificarlas como drogas de Lista 1 altamente restringidas según la Ley de Sustancias Controladas de 1970 (EE. UU.) (22).

La asociación histórica y sensacionalista con la contracultura "hippie" de la época ha obstaculizado la investigación científica y la innovación en la terapéutica psicodélica hasta hace poco (16). El diagnóstico de cáncer representa una de las causas primarias de enfermedad y fallecimiento a escala global, y su tratamiento involucra una variedad de desafíos médicos, psicológicos y sociales. A medida que la ciencia y la medicina avanzan en la comprensión y el tratamiento del cáncer, se ha vuelto cada vez más evidente que la atención integral de los pacientes debe incluir no solo la erradicación o el control y manejo de la enfermedad, es fundamental la gestión efectiva de aquellos aspectos psicológicos, sociales y emocionales asociados con el cáncer en todas sus etapas. Entre estos aspectos, la sintomatología depresiva y ansiosa ocupa un lugar destacado dada su alta prevalencia y su impacto significativo en la calidad de vida y el bienestar de los diagnosticados con cáncer. en etapas avanzadas (6,23).

En los últimos años, varios estudios han investigado la efectividad de la sustancia psilocibina en el manejo de ansiedad y depresión, especialmente en personas que no muestran una respuesta adecuada a tratamientos convencionales, incluidos los antidepresivos (18). Los resultados de estas investigaciones han sido alentadores, demostrando mejoras significativas en los signos de depresión y ansiedad tras la dosificación controlada de psilocibina acompañada de psicoterapia (24,25).

La depresión y la ansiedad son una realidad presente entre los pacientes que enfrentan el desafío de un cáncer en etapas avanzadas, imponiendo una carga significativa en su calidad de vida y bienestar psicológico (4). La magnitud de este fenómeno no solo constituye un aspecto común en la experiencia de estos pacientes, sino que también resulta en un notable decremento de su calidad de vida y el incremento notable del sufrimiento psicológico (26,27). La alta prevalencia de síntomas depresivos y ansiosos en esta población específica ha sido

respaldada de manera concluyente por estudios epidemiológicos, enfatizando la necesidad urgente de intervenciones eficaces para abordar estas condiciones (28).

La coexistencia de las manifestaciones depresivas y ansiosas en los diagnosticados con cáncer en etapas avanzadas agrega una capa adicional de complejidad a su atención integral. Este fenómeno, a menudo subestimado, no solo compromete la esfera emocional, sino que también puede influir en la respuesta al tratamiento y en la adherencia a las recomendaciones médicas. El reconocimiento y la comprensión profunda de la carga psicológica que conlleva el enfrentamiento del cáncer en etapas avanzadas son fundamentales para el diseño de intervenciones terapéuticas efectivas. Es necesario trascender la visión tradicional que se centra exclusivamente en el componente médico de la enfermedad y considerar la salud mental como un componente intrínseco e inseparable del bienestar general del paciente. Es crucial atender la salud mental de los individuos afectados por el cáncer en etapas avanzadas va más allá de la mera mitigación de síntomas. Implica la promoción activa de estrategias que fortalezcan la resiliencia psicológica, promueven una adaptación efectiva hacia la enfermedad y contribuyen a mejorar su calidad de vida en un sentido holístico.

2. 1. HONGOS MEDICINALES

El reino fungi ha sido temido y venerado por la humanidad. Los hongos se presentan en muchas formas, desde moho hasta gelatina, desde gigantescas esteras miceliales subterráneas hasta garras y phallus. "Hongo" es un nombre comúnmente utilizado para describir los macrohongos con un cuerpo fructífero único, y se clasifican según la morfología de las esporas que producen, siendo la mayoría basidiomicetos y algunos ascomicetos. Curiosamente, los humanos estamos más relacionados con los hongos que con la flora, siendo la respiración y la digestión dos similitudes fundamentales y fascinantes que tenemos con ellos (29).

Hay entre 14.000 y 22.000 especies conocidas de hongos, con un estimado de 140.000 especies en todo el mundo y alrededor de 7.000 especies que tienen beneficios conocidos para los humanos (30). En relación con el número de especies conocidas, el número de especies investigadas es pequeño. Los hongos medicinales en su conjunto tienen cualidades inmunocéntricas, lo que los convierte en un recurso medicinal valioso para dolencias debilitantes comunes como el cáncer y la autoinmunidad (29).

2. 1. 1. COMPOSICIÓN QUÍMICA

Todos los hongos se construyen a partir de la misma sinfonía química general. Entre los componentes más investigados se encuentran los polisacáridos, triterpenos, compuestos fenólicos, ergosterol, ergotioneína, ácidos grasos, proteínas y oligoelementos (29). Cada uno de estos componentes juega un papel en el sistema humano para facilitar la curación y el bienestar general (29,30).

2. 2. PSILOCIBINA

En 1957, la psilocibina fue aislada del hongo *Psilocybe mexicana* y desde entonces ha sido identificada como un componente de más de 75 especies distintas de hongos (31). Los hongos que contienen psilocibina y psilocina, como *Psilocybe azurescens*, *Psilocybe cubensis*, *Psilocybe mexicana*, *Psilocybe tampanensis* y *Panaeolus cyanescens*, también llamados 'hongos mágicos', se utilizan con fines recreativos (32). El contenido de psilocibina varía según factores como la especie y la preparación. La variedad de hongo más comúnmente empleada se denomina *Psilocybe cubensis*, que posee alrededor de 10 a 12 mg de psilocibina por cada gramo de hongos secos. La dosis vía oral categorizada como efectiva típicamente oscila entre 6 y 20 mg, aproximadamente equivalente a 40 µg/kg de peso corporal. (31), correspondientes a 1 a 2 g de hongos secos (33). Los síntomas simpaticomiméticos ocurren con dosis más bajas (3 a 5 mg) y los efectos psicológicos se provocan con dosis superiores a 8 mg (34), Los efectos psicológicos suelen manifestarse aproximadamente 30 minutos después de la ingesta, alcanzan su punto máximo a las 2 o 3 horas y se disipan a las 12 horas (35).

La psilocibina es una sustancia química psicoactiva de origen natural, presente en los "hongos mágicos", predominantemente nativos de América del Norte, Central y del Sur (22), este es un alcaloide triptamínico, tras ingerirlo, se convierte en su metabolito activo, la psilocina, una triptamina similar en peso molecular. Y estructura a la serotonina (36). El uso de hongos para alterar la conciencia, invocar curación y participar en ceremonias religiosas y espirituales se remonta a miles de años y su uso mejor documentado es en las culturas maya, azteca, olmeca y zapoteca de Mesoamérica. Los aztecas se referían al hongo *Psilocybe* como Teonanácatl, o "carne de los dioses", lo que significa su uso para unirse a los reinos de los dioses (22,37). El impacto de la psilocibina en la depresión, la ansiedad y el "dolor total" son particularmente interesantes para los cuidados paliativos en pacientes con cáncer. (22).

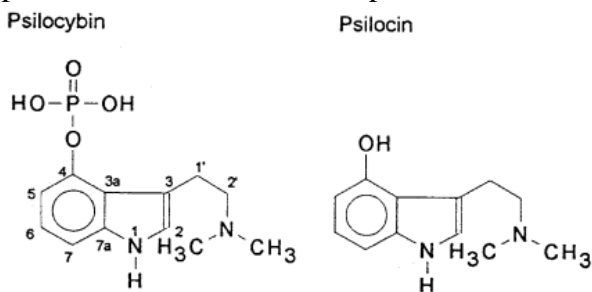


Figura 1. Estructura molecular de la psilocibina y la psilocina. Tomado de: *Passie T, Seifert J, Schneider U, Emrich HM. The pharmacology of psilocybin. Addiction Biology. 2002 oct;7(4):357–64.*

2. 2. 1. DATOS FÍSICOS Y QUÍMICOS

Psilocibina:

Fórmula: C₁₂H₁₇N₂O₄P

Peso molecular: 284.25 g/mol

Densidad: 1.41 g/cm³

Punto de fusión: 220—228 °C

Punto de ebullición: 523.44 °C (974 °F)

Psilocina:

Fórmula: C₁₂H₁₆N₂O

Peso molecular: 204.27 g/mol

Densidad: 1.41 g/cm³

Punto de fusión: 173 - 176 °C

2. 2. 2. ESTRUCTURA

La psilocibina (N-fosforiloxi-N, N-dimetiltriptamina), una triptamina simple, se desfosforila a psilocina (4-hidroxi-N, N-dimetiltriptamina) por la fosfatasa alcalina en el tracto gastrointestinal y los riñones durante el metabolismo de primer paso. La psilocina, el compuesto farmacológicamente activo, es un derivado del indol con similitudes estructurales con la serotonina. La psilocibina es detectable mediante cromatografía líquida de alta resolución, sin embargo, no está ampliamente disponible en la mayoría de los entornos clínicos (31).

2. 2. 3. MECANISMOS DE ACCIÓN DE LA PSILOCIBINA

El mecanismo de acción de la psilocibina se basa en su habilidad para interactuar con el sistema serotoninérgico en el cerebro, en particular con los receptores de serotonina 2A (5-HT_{2A}) (34). Esta interacción conduce a alteraciones en la percepción, el pensamiento y la emoción, que pueden tener efectos terapéuticos significativos en pacientes con trastornos del estado de ánimo (38). La plasticidad cerebral inducida por la psilocibina podría explicar la mejora sostenida de los síntomas depresivos y ansiosos observada en algunos estudios (39). La psilocibina, 4-fosforiloxi- N, N -dimetiltriptamina, se encuentra en la naturaleza en varias especies de hongos. Esta se metaboliza rápidamente en psilocina, la cual actúa como un fuerte agonista de los receptores de serotonina 5-HT 1A/2A/2C. La estimulación del receptor 5-HT 2A está en estrecha relación con la actividad alucinógena en seres humanos (2). La comprensión de cómo la psilocibina puede modular la sintomatología depresiva y ansiosa en individuos diagnosticados de cáncer avanzado es un aspecto fundamental de esta investigación.

La psilocibina actúa sobre todo por su influencia en el sistema serotoninérgico y la actividad de los receptores 5-HT_{2A} (40). Este sistema está implicado en la regulación del estado de ánimo, la percepción y la cognición, y su disfunción se ha asociado con trastornos del estado de ánimo, incluyendo la depresión (41). Las experiencias psicodélicas inducidas por la psilocibina a menudo se caracterizan por cambios en la percepción del tiempo, el espacio y el yo, así como por la apertura a nuevas perspectivas y significados en la vida (42). Estos efectos pueden ayudar a los pacientes a enfrentar sus temores y preocupaciones existenciales,

lo que a su vez podría aliviar la ansiedad y la depresión asociadas al diagnóstico de cáncer (35).

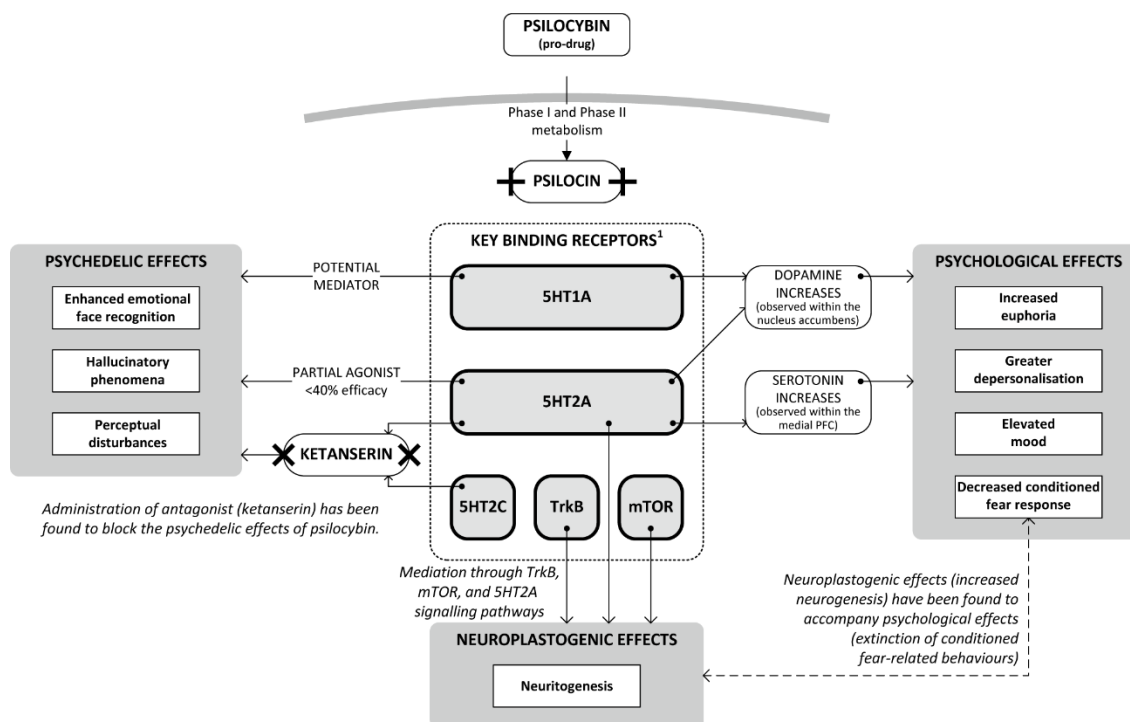


Figura 2. Mecanismo de acción de la psilocibina, que describe los efectos psicodélicos, psicológicos y neuroplásticos. *Nota:* 1. Los receptores de unión adicionales incluyen: 5HT2B, 5HT1D, dopamina D1, 5HT1E, 5HT1A, 5HT5A, 5HT7, 5HT6, D3, 5HT2C, 5HT1B, SERT y TAARI. Tomado de: *Dodd S, Norman TR, Eyre HA, Stahl SM, Phillips A, Carvalho AF, et al. Psilocybin in neuropsychiatry: a review of its pharmacology, safety, and efficacy. CNS Spectr. 2023 Aug 11;28(4):416–26*

2. 2. 4. FARMACOCINÉTICA Y METABOLISMO

Los estudios en tejido de roedores han sugerido una conversión completa de psilocibina en psilocina, mediante la pérdida de la fracción fosfato, antes de ingresar a la circulación sistémica (43). La psilocina agoniza los receptores de serotonina (5-hidroxitriptamina) tipo 2A (5-HT_{2A}) e induce hiperactividad en la corteza prefrontal que desencadena un efecto alucinatorio "místico". Esta experiencia contribuye a sus efectos antidepresivos y ansiolíticos (34,36,44). La cinética del fármaco se centra en su principal metabolito (activo), la psilocina. Tras la administración oral de dosis ascendentes de psilocibina, no se observó ningún compuesto original en plasma u orina (45), existe evidencia limitada sobre la

farmacocinética en humanos, por lo que no se posee información detallada de algunos aspectos (46).

No. of subjects	Dose and route of administration ³	Cmax µg/L	Tmax	AUC µg h/L	T1/2	References
6	1 mg i.v.	4.8–12.3	85–180 min	1184–2988	106–272 min	Hasler et al ¹²
7	0.2 mg/kg p.o.	6–21	70–90 min	20.2–40.8	135 min	Lindenblatt et al ¹³
8 (4M, 4F)	212 ± 25 µg/kg p.o.	N.R.	120–360 min	N.R.	2.59–4.25 h	Hasler et al ¹⁴
12 (10M, 2F)	0.3 mg/kg, p.o.	14.5–17.2	1.15–2.07 h	102–175	2.69 h (1.52–5.49)	Brown et al ^{15b}
11 (9/2)	0.45 mg/kg, p.o.	22.7–35.1	1.3–3 h	150–261	2.86 h (2.13–18.6)	
10 (8/2)	0.6 mg/kg, p.o.	27.7–43.2	1.55–2.08 h	201–356	3.67 h (2.42–7.71).	
3	25 mg p.o.	19.2 ± 4.0	140 ± 46 min	3670 ± 780	127 ± 18 min	Kolaczynska et al ¹⁶

Tabla 1. Parámetros farmacocinéticos de la psilocina después de la administración de psilocibina. Tomado de: *Dodd S, Norman TR, Eyre HA, Stahl SM, Phillips A, Carvalho AF, et al. Psilocybin in neuropsychiatry: a review of its pharmacology, safety, and efficacy. CNS Spectr. 2023 Aug 11;28(4):416–26.*

Después de la administración oral de psilocibina, la psilocina aparece en el plasma entre 20 y 30 minutos y las concentraciones máximas se alcanzan entre 2 y 3 horas después de la dosis (45,47). La conversión del compuesto original a psilocina parece ser muy variable según la dispersión de los valores de Tmax informados en los estudios de administración oral (46) como lo muestra la *Tabla 1*. El área bajo la curva de concentración plasmática tiempo (AUC) también aumentó proporcionalmente a la dosis, lo que confirma la farmacocinética lineal de la psilocina en el rango de dosis de 0,3 a 0,6 mg por cada kilogramo (45). La psilocibina se distribuye ampliamente en los tejidos (46). La vida media de eliminación terminal aparente de la psilocina fue variable, se determinó una media global de $3 \pm 1,1$ horas después de dosis orales ascendentes (45,46).

La psilocibina se desfosforila rápidamente después de la administración oral, formando psilocina en el ambiente ácido del estómago o por la fosfatasa alcalina en el intestino y el riñón (48). La psilocina está sujeta a un extenso metabolismo hepático de primer paso de fase I mediante desmetilación y oxidación catalizada por la monoaminoxidasa y el aldehído deshidrogenasa. Este proceso da lugar a la formación de ácido 4-hidroxiindol-3-acético (4-HIAA), 4-hidroxi-indol-3-acetaldehído y 4 -hidroxitriptofol (49,50). Ninguno de estos metabolitos se considera farmacológicamente activo. El metabolismo de fase II está catalizado por la familia de enzimas UDP-glucuronosiltransferasa (UGT) y es la ruta de metabolismo predominante (>80%) (51). En el intestino delgado se produce una glucuronidación extensa por UGT1A10, mientras que UGT1A9 es el principal contribuyente a la glucuronidación una vez absorbida en la circulación (52). El principal metabolito urinario es la psilocina-O-glucurónido, mientras que del 2 al 4% de la psilocina se excreta sin cambios en la orina (53).

Tanto el glucurónido de psilocina como el ácido 4-hidroxiindol-3-acético (4-HIAA) están presentes en el plasma en concentraciones muy superiores a las de la psilocina después de la administración oral (47,54). De manera similar, se ha demostrado que la cantidad de glucurónido de psilocina excretada por vía renal excede la de psilocina en 24 horas (53). Las

concentraciones de psilocina en plasma muestran una correlación directa con la ocupación del receptor neocortical 5-HT_{2A} y los efectos psicoactivos subjetivos (54). Dosis únicas de psilocibina de 3 a 30 mg ocuparon hasta el 72% de los receptores 5-HT_{2A} de manera dependiente de la dosis. La concentración efectiva media (CE₅₀) para la ocupación del receptor por la psilocina fue de 1,97 µg/l (46,55).

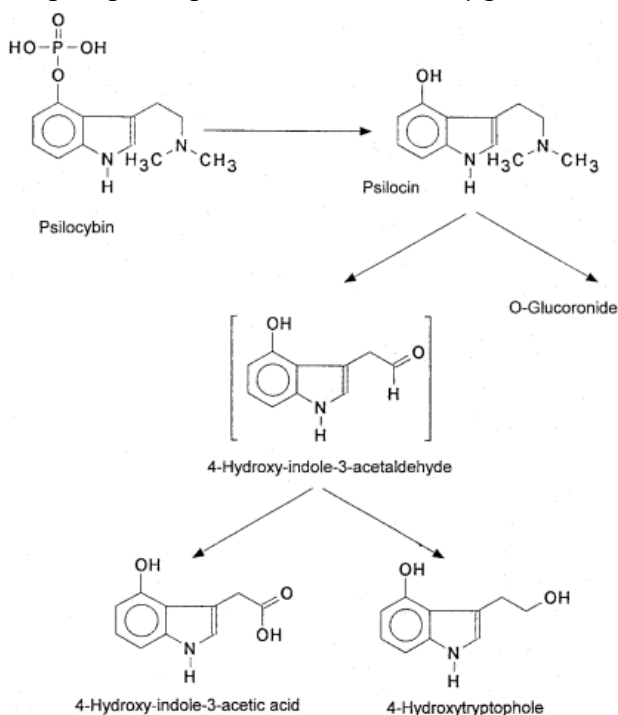


Figura 3. Metabolismo de la Psilocibina. Tomado de: *Dodd S, Norman TR, Eyre HA, Stahl SM, Phillips A, Carvalho AF, et al. Psilocybin in neuropsychiatry: a review of its pharmacology, safety, and efficacy. CNS Spectr. 2023 Aug 11;28(4):416–26.*

2. 2. 5. FARMACODINAMIA

Un estudio inicial mostró un orden de afinidad de unión como 5HT_{2A} > 5HT_{1A} > 5HT_{2B} en la corteza de rata (1A, 2A) o bovina (2B) (55) usando preparaciones celulares que expresan receptores 5HT_{2A} o 5HT_{2C} (rata) o 5HT_{1A} (humano), un orden de unión de psilocina fue 5HT_{2C} > 5HT_{2A} > 5HT_{1A} (56). Un estudio posterior demostró que, además de unirse a los receptores 5HT_{2A}, la psilocina se une a muchos otros receptores, siendo el orden creciente de afinidad: 5HT_{2B}, 5HT_{1D}, dopamina D₁, 5HT_{1E}, 5HT_{1A}, 5HT_{5A}, 5HT₇, 5HT₆, D₃, 5HT_{2C} y 5HT_{1B} (57). También se ha observado la unión al transportador de serotonina (SERT) y al receptor asociado a trazas de aminas (TAAR1), pero se desconoce la importancia de la unión a este último receptor para los efectos subjetivos del fármaco (58). Adicionalmente la psilocina tiene actividad en los receptores de histamina (H₁), Alfa-2A, Beta-2B (α_{2A,2B}) y receptor de dopamina (D₃) (59,60). En la *Tabla 2* se evidencian valores informados para la unión de psilocina a varios receptores.

SERT	5-HT _{1A}	5-HT _{1B}	5-HT _{1D}	5-HT _{2A}	5-HT _{2B}	5-HT _{2C}	5-HT ₃	5-HT ₅	5-HT ₆	5-HT ₇	Source
3801	567.4	219.6	36.4	107.2	4.6	97.3	>10 ⁴	83.7	57.0	3.5	PDSP
	190			6.0	410						McKenna et al ²⁴
6000	123			49		94					Rickli et al ²⁵
	49			25		10					Blair et al ²⁶

Tabla 2. Datos de unión de psilocina a receptores y transportadores neuronales. Tomado de: Dodd S, Norman TR, Eyre HA, Stahl SM, Phillips A, Carvalho AF, et al. Psilocybin in neuropsychiatry: a review of its pharmacology, safety, and efficacy. *CNS Spectr.* 2023 Aug 11;28(4):416–26.

La psilocina actúa como agonista parcial en el receptor 5HT_{2A} con <40% de eficacia (ensayo de movilización de Ca²⁺ en relación con 5HT como control) (58,61). La actividad intrínseca en el receptor 5HT_{2A} (hidrólisis de fosfoinositol en relación con 5HT) fue de 52 ± 5,6% (56). La disminución en la velocidad de activación del núcleo del rafe se ha atribuido a un efecto agonista en los autorreceptores 5HT_{1A} (56). La disminución en la velocidad de activación del núcleo del rafe se ha atribuido a un efecto agonista en los autorreceptores 5HT_{1A} (62). Se cree que los efectos psicoactivos de la psilocina surgen debido a los efectos agonistas parciales en el receptor 5HT_{2A} (63).

Se ha examinado la evidencia de la mediación de los efectos de la psilocibina por el receptor 5HT_{2A} utilizando antagonistas específicos, el tratamiento previo de sujetos con el antagonista selectivo del receptor 5HT₂, ketanserina, bloqueó de manera dependiente de la dosis la alteración de la percepción y los fenómenos alucinatorios inducidos por la psilocibina (0,25 mg/kg) (64). Además, el antipsicótico atípico risperidona, pero no el agente típico haloperidol, también fue capaz de bloquear los efectos que sugieren una acción específica en el receptor 5HT_{2A}. Se ha demostrado que la administración de ketanserina bloquea los efectos de la psilocibina sobre el estado de ánimo y el reconocimiento facial emocional en voluntarios sanos (65), así como procesos de activación sensoriomotora y de inhibición controlada (interferencia del test Stroop) (66). Estos hallazgos están respaldados por estudios preclínicos en roedores que muestran que los espasmos de la cabeza y los temblores húmedos de los perros inducidos por la administración de psilocibina también se revierten con los antagonistas de 5HT_{2A} (67). Algunos efectos conductuales en animales debidos a la psilocibina se previenen con los antagonistas de los receptores 5HT_{1A}, 5HT_{2B/2C} y D₂ (67). La psilocina se ha asociado con cambios en la neuroplasticidad, incluida la neuritogénesis, mediada por el receptor quinasa B de tropomiosina (TrkB), el objetivo de la sustancia rapamicina en mamíferos (mTOR) y las vías de señalización 5HT_{2A} (68), se han propuesto los efectos neuroplastogénicos de los psicodélicos como un mecanismo de acción no alucinógeno que contribuye a su efecto terapéutico (46).

Además de la activación acoplada al receptor 5HT_{2A} de la hidrólisis del fosfatidilinositol (PI) (69), se ha demostrado que el antagonismo 5HT_{2A} activa la vía TrkB (70) y posiblemente otras vías. La activación de mTOR es un regulador crucial de la síntesis de proteínas requerida para el crecimiento neuronal (68,71). Los receptores TrkB están vinculados al aprendizaje a través de la formación de memoria a largo plazo y la plasticidad

en el hipocampo (72). La interacción de estos complejos receptores homoméricos frente a heteroméricos y su señalización dependiente de ligandos, lleva a la perspectiva de que futuros análogos de psilocibina puedan ser capaces de trabajar en el complejo de señalización 5HT_{2A} para provocar efectos psicoplásticos sin efectos alucinógenos y, por tanto, efectos antidepresivos sin toxicidades conductuales (46).

La administración sistémica de psilocina produce alteraciones de las concentraciones de serotonina y dopamina en áreas específicas del cerebro de la rata, como lo demuestra la microdiálisis in vivo (73). La serotonina aumentó en la corteza prefrontal medial pero no en el núcleo accumbens, mientras que los efectos diferenciales podrían explicarse por la activación de los receptores mesocorticales 5HT_{2A} (aumentos de serotonina) y la activación tanto de 5HT_{1A} como de 5HT_{2A} (aumentos de dopamina) en el accumbens.

El agonismo del receptor 5-HT_{2A} está relacionado con la estimulación general de las neuronas, neurológicamente la memoria y el aprendizaje mejoran, a su vez promueve la contracción de fibras del músculo liso a nivel bronquial y gástrico, además posee efectos antiinflamatorios tanto cardiovasculares como gastrointestinales. Asimismo, su estimulación provoca un aumento en la producción y en la liberación de hormonas como renina, oxitocina, prolactina y hormona adrenocorticotrópica (74,75). El receptor 5-HT_{2C} modula la activación de la proopiomelanocortina (el precursor de la hormona estimulante de los melanocitos α , β y γ y de la hormona adrenocorticotrópica) y la liberación de la hormona liberadora de cortisol. Estas hormonas modulan el apetito, tolerancia a la insulina, homeostasis de la glucosa y la respuesta a estímulos ansiogénicos y estresantes (75).

Se demostró un aumento en las concentraciones de dopamina endógena en el núcleo caudado y el putamen en voluntarios sanos después de la administración de psilocibina, indexado por la disminución del potencial de unión al receptor de 11C-Raclopride (76). Los aumentos de dopamina se correlacionaron con la euforia y la despersonalización. Por lo tanto, los aumentos en ambos transmisores pueden explicar, al menos en parte, las propiedades psicotomiméticas y de elevación del estado de ánimo asociadas con la administración de psilocibina (46). Estos cambios neuroquímicos van acompañados de alteraciones de los receptores intracelulares y alteraciones de vías de señalización denominadas “downstream” o “vía abajo o cascada de señalización descendente” asociadas a crecimiento, proliferación, apoptosis y diferenciación celular, estas vías también se han asociado con un mecanismo de acción propuesto para los alucinógenos en general (63).

Se sugiere que los agonistas alucinógenos 5HT_{2A} activan diferencialmente las neuronas piramidales corticales, lo que da como resultado una mayor expresión de (gen relacionado específico de la transformación de eritroblastos) ERG1 y ERG2 y β -arrestina-2 (77,78). La actividad glutamatérgica en las neuronas piramidales de la corteza prefrontal también aumenta como resultado de la activación de 5HT_{2A} (63) lo que a su vez conduce a interacciones del glutamato con los receptores AMPA y NMDA en las neuronas piramidales

corticales. Se ha demostrado que la administración sistémica de psilocibina aumenta la producción de factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) en el hipocampo, un efecto relacionado con las propiedades agonistas de 5HT_{2A} (68,79). Además, el aumento de la neurogénesis estuvo acompañado por la extinción de conductas condicionadas relacionadas con el miedo (79). Una interacción compleja entre los sistemas serotoninérgicos y glutamatérgicos en los circuitos prefrontales puede ser la base de los posibles efectos terapéuticos de la psilocina en estados depresivos y de ansiedad (46).

2. 2. 6. EFECTO DE LA PSILOCIBINA EN LA NEUROPLASTICIDAD Y NEUROGÉNESIS

La neuroplasticidad denota la capacidad del sistema nervioso para reorganizar su estructura y función y adaptarse a su entorno dinámico (80). A lo largo de la vida, la neuroplasticidad es esencial para el aprendizaje, la memoria y la recuperación de agresiones neurológicas, así como para la adaptación a las experiencias de la vida (81). El término "plasticidad neuronal" describe cambios en la conectividad neuronal funcional. Los mecanismos están asociados principalmente con células neuronales, pero el proceso va más allá de la plasticidad de las sinapsis neuronales (82). La neuroplasticidad se puede investigar en múltiples niveles de análisis. A nivel molecular, comprende cambios en la expresión de genes y proteínas, así como modificaciones postraduccionales (83). Las modificaciones en la expresión de génica y proteínas dan lugar a cambios morfológicos, incluida la formación y modificación de sinapsis y dendritas (84). En regiones particulares, sobre todo el hipocampo, la neuroplasticidad también comprende la neurogénesis (85).

Estos procesos modifican los circuitos neuronales y, en última instancia, se manifiestan en el aprendizaje, la memoria y los cambios en el comportamiento adaptativo (86). La neuroplasticidad depende crucialmente de la actividad a nivel celular, lo que se traduce en dependencia de la experiencia a nivel de cognición y comportamiento: las personas aprenden tanto pasiva como activamente de sus experiencias, ajustando los patrones de pensamiento, emoción y comportamiento en consecuencia (81,87). Los cambios adaptativos en la macroescala medible por resonancia magnética funcional provienen de cambios en las microescalas locales dentro de interacciones multicelulares, que involucran neuronas, astrocitos, microglía y oligodendrocitos (88,89). Estas interacciones celulares se caracterizan por complicados procesos homeostáticos que emplean comunicación tanto paracrina como directa de célula a célula (90).

2. 2. 7. MECANISMOS TERAPÉUTICOS DE LA PSILOCIBINA EN EVENTOS FISIOPATOLÓGICOS

Protección contra el estrés oxidativo: las drogas a base de psicodélicos pueden actuar mediante la estimulación de 5-HT_{1A}, 5HT_{2A} y Sigma-1, que inicia la señalización del factor de transcripción Nrf2 (factor nuclear eritroide 2) y da como resultado la regulación positiva de la expresión de genes y proteínas antioxidantes (HO-1, NQO1, catalasa, SOD1, SOD2)

(91). Protección contra el estrés del retículo endoplásmico: un complejo multiproteico que consta de receptores (IP3R), transportadores de iones y proteínas de anclaje construye la interfaz RE-mitocondria. Mantiene la tunelización directa y el suministro constante de Ca^{2+} entre los dos orgánulos que estimulan el metabolismo mitocondrial y la síntesis de ATP (91). La interrupción de la producción y el intercambio de Ca^{+}/ATP puede provocar patogénesis neuronal, daño estructural y alteración del plegamiento de proteínas. La activación de Sigma-1R por psicodélicos puede proteger a las células contra el estrés mediado por el daño del ER mediante la regulación negativa de CHOP2, ATF4, ATF6 y la creación del equilibrio bax (apoptótico) versus bcl2 (antiapoptótico) (91). Mantenimiento de la integridad de la BBB (barrera hematoencefálica) y las propiedades antiinflamatorias de los psicodélicos: En la *Figura 4*, en el lado izquierdo presenta mecanismos relacionados con la inflamación en la neurodegeneración y el daño del tejido neural.

La inflamación relacionada con la enfermedad ocurre en respuesta a señales patógenas (p. ej., NOS/ROS, virus, priones, proteínas tóxicas, mielina dañada, proteínas asociadas al peligro) (91). Esas señales estimulan a los astrocitos y la microglía para que secreten citocinas y quimiocinas proinflamatorias (IL-1 β , IL-6, IL-15, IL-17, TNF- α , MCP-1, CCL-20 CXCL2), y eventualmente atraen a los leucocitos para cruzar la BHE e infiltrar el parénquima cerebral (91). La descomposición de la BHE también puede ser el resultado de una concentración elevada y nociva de ROS/NOS. El lado derecho de la *Figura 4* presenta el concepto de cómo los psicodélicos pueden atacar los mecanismos a través de la estimulación de los receptores 5-HTR, Sigma-1 y TAAR1. Los psicodélicos podrían provocar una actividad neuro protectora al disminuir los niveles de proteína de APAF-1 y las citocinas proinflamatorias, al tiempo que regulan positivamente la expresión de factores neurogénicos y antiinflamatorios (BDNF, GDNF, IL-10) (91). La activación de 5-HTR, Sigma-1 y TAAR1 también estimularía la diafonía de células T de microglía a favor de lograr su equilibrio (regulación). Como resultado de los mecanismos antiinflamatorios, la regulación positiva de los niveles de proteína TJ (SHH, ZO-1, 2, 3, ocludina, claudina, PECAM-1) mantendría la integridad de la barrera hematoencefálica (91).

Se propone que la aplicación de psicodélicos clásicos puede ser beneficiosa en el tratamiento de trastornos neurodegenerativos como la enfermedad de Alzheimer, la esclerosis lateral amiotrófica y la ataxia espinocerebelosa tipo 3 (91). Las acciones terapéuticas de los psicodélicos a través de 5-HT2A, 5-HT2B, Sigma-1R y Trace El receptor 1 asociado a aminas (TAAR1) protegería de las especies reactivas de oxígeno (ROS), la neuroinflamación y la agregación de proteínas tóxicas, apoyando simultáneamente la neurotrofia (91). Las posibles vías activadas durante el efecto psicodélico podrían incluir la regulación negativa de la indoleamina 2,3-dioxigenasa (IDO) y el factor nuclear de las células T activadas NFAT, la regulación positiva de factores de neurotrofia como c-Fos y de proteínas que se unen a los

elementos de respuesta cAMP (CREB) y que mantienen la integridad de la barrera hematoencefálica (BBB) (91).

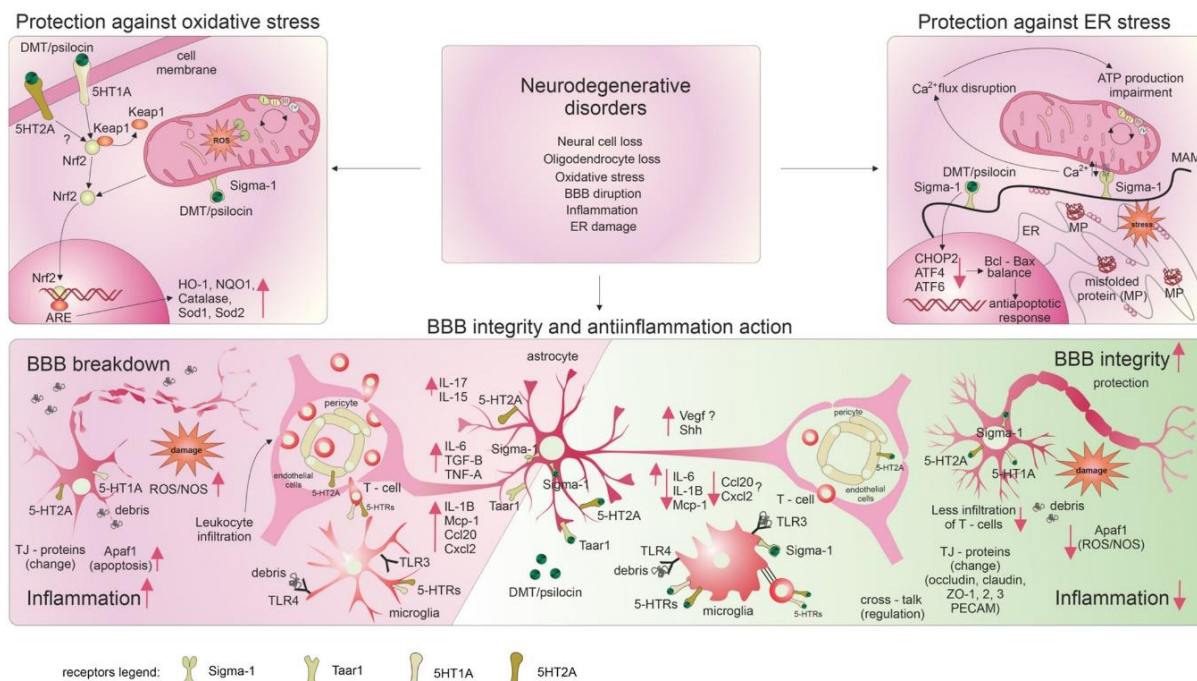


Figura 4. El concepto de posibles mecanismos terapéuticos de los psicodélicos en varios eventos fisiopatológicos relacionados con la inflamación en los trastornos neurodegenerativos (91). Tomado de: Kozłowska U, Nichols C, Wiatr K, Figiel M. *From psychiatry to neurology: Psychedelics as prospective therapeutics for neurodegenerative disorders.* *J Neurochem.* 2022 Jul 22;162(1):89–108.

2. 2. 8. EFECTO DE LA PSILOCIBINA EN LA INFLAMACIÓN

Existe evidencia sustancial que ha demostrado que los factores estresantes psicosociales pueden activar el sistema inmunológico, iniciando procesos inflamatorios que pueden ser la base de ciertos trastornos psiquiátricos (92–94). Un número cada vez mayor de estudios ha demostrado que los pacientes caracterizados por trastornos que se relacionan con el estrés, como depresión, adicción y trastorno de estrés postraumático (TEPT), muestran concentraciones circulantes elevadas de citocinas proinflamatorias, incluidas la interleucina (IL)-1 α , IL-1 β , IL-6 y factor de necrosis tumoral α (TNF- α), así como proteínas de fase aguda como la proteína C reactiva (PCR) (92,93,95–99). Una respuesta inflamatoria (por ejemplo, ante una endotoxina derivada de *Escherichia coli*) produce un aumento de citocinas pro-inflamatorias tales como interleucina 6 (IL-6) y TNF- α en plasma y se ha descubierto que induce comportamientos similares a los depresivos, incluido el retraimiento/desconexión social y depresión en animales sanos y en humanos (92,93).

Se ha descubierto que los fármacos agonistas de la serotonina (5-HT)2A, como los psicodélicos clásicos psilocibina, dietilamida del ácido lisérgico (LSD), N, N - dimetiltriptamina (DMT), ayahuasca (posee DMT) y 5-MeO-DMT, poseen propiedades

antiinflamatorias en modelos preclínicos (100). En humanos, un estudio observacional evidenció que la dosificación vía inhalatoria de 5-metoxi-DMT (5-MeO-DMT) redujo los niveles de IL-6 presente en saliva 1 a 1,5 h después de la administración, sin efectos sobre la PCR o la IL-1 β (101). La evidencia más sólida de los procesos antiinflamatorios de los psicodélicos proviene de un estudio clínico, que encontró una reducción de la PCR, pero no de la IL-6, tanto en pacientes deprimidos como en controles, 48 h después de la administración de ayahuasca en comparación con el valor inicial (102).

En pacientes deprimidos, las reducciones de la PCR se correlacionaron con una reducción de los síntomas depresivos. En consecuencia, un número creciente de ensayos clínicos están encontrando resultados prometedores sobre la capacidad del uso de psicodélicos en el tratamiento de una variedad de trastornos psiquiátricos caracterizados por perfiles inflamatorios aberrantes, como la depresión (que no responde a tratamiento), la adicción y el TEP o trastorno de estrés postraumático (103–105). En conjunto, la evidencia sugiere que los psicodélicos poseen propiedades antiinflamatorias sistémicas en humanos que pueden contribuir a su capacidad para aliviar los síntomas (depresivos) (106).

Un estudio doble ciego demuestra que la dosis única y moderada de psilocibina tiene efectos tanto agudos como persistentes sobre el perfil inmunológico en voluntarios sanos (106), en el mismo estudio la psilocibina redujo inmediatamente las concentraciones de la citoquina proinflamatoria TNF- α (106). Tras siete días las concentraciones de TNF- α volvieron a los valores iniciales, mientras que las concentraciones de IL-6 y PCR se redujeron después de la psilocibina, en comparación con el placebo. En dicho estudio al investigar si tales cambios en el perfil inmunológico estaban relacionados con la actividad neuro metabólica aguda, se encontró que las reducciones agudas en TNF- α estaban relacionadas con concentraciones más bajas de glutamato/tCr en el hipocampo, pero no con la activación glial (106). Se evaluó los cambios en la respuesta inflamatoria y el estado psicológico, evidenciando que cuanto mayor era la reducción en IL-6 y PCR siete días después de la psilocibina, más persistente era el estado de ánimo positivo y los efectos sociales positivos que reportaban los participantes (106).

La conclusión del estudio fue que los hallazgos demuestran una disminución rápida y persistente en las concentraciones de citocinas tras la administración de psilocibina (106). Este cambio agudo puede contribuir a los efectos psicológicos y terapéuticos de la psilocibina demostrados en ensayos con pacientes en curso. Estos efectos rápidos pueden modularse mediante una interacción glutamatérgica aguda-TNF- α en el hipocampo, mientras que los cambios persistentes en la IL-6 y la PCR pueden contribuir a los aumentos informados en el estado de ánimo y el comportamiento prosocial (106). Por lo tanto, la psilocibina podría ser un agente terapéutico a nivel inmunológico, psiquiátrico y psicológico en pacientes con cáncer en etapa avanzada.

2. 2. 9. SEGURIDAD DE LA PSILOCIBINA

Se considera que la psilocibina y la psilocina tienen un potencial bajo de toxicidad aguda debido a una sobredosis (46). La toxicidad letal en roedores y los efectos en humanos concluyó que la psilocibina tiene un alto índice terapéutico, con una dosis terapéutica de 15 a 30 mg y una dosis letal 500 veces mayor de 6 g. (107). Los efectos adversos de los hongos psilocibina, psilocina o psilocybe incluyen; taquicardia, ansiedad, náuseas, vómitos, diarrea, labilidad emocional, delirios, sentimientos de perdición inminente y confusión, disforia, desrealización, despersonalización y midriasis (108,109).

Se ha descrito el trastorno de percepción persistente de alucinógenos (HPPD) entre los consumidores de sustancias alucinógenas después de dejar de consumirlas, caracterizada por flashbacks y alucinaciones continuas de intensidad variable (108). Los síntomas del HPPD incluyen alucinaciones geométricas, destellos de color, percepciones de movimiento incorrectas en campos visuales periféricos, halos alrededor de objetos, incremento de intensidad de los colores, persistencia de imágenes de objetos en movimiento (palinopsia), imágenes residuales positivas, percepción de objetos como más grandes o más pequeños (macropsia y micropsia) (110). Se ha informado de HPPD en un usuario recreativo de psilocibina, donde también estaba presente el consumo de alcohol y cannabis (111).

El estudio realizado por Krebs T, Johansen P (112) sobre los psicodélicos y salud mental: Un estudio de datos, evidencia que 21 967 personas que informaron haber consumido alucinógenos durante su vida sugirió que el HPPD era raro y que no se encontró una asociación entre el uso de alucinógenos y efectos adversos en la salud mental. En otros lugares se sugirió que los trastornos visuales crónicos en los consumidores de alucinógenos pueden ser más comunes y afectar hasta al 50% de los consumidores, siendo el HPPD una forma grave menos común (113).

Los “malos viajes” pueden provocar resultados adversos, incluido un desenlace fatal (114). En el entorno de la investigación, las experiencias alucinógenas suelen contar con el apoyo de psicólogos experimentados y los participantes de la investigación se seleccionaron y prepararon cuidadosamente. Los “malos viajes” pueden ser más comunes en un ambiente de uso recreativo de drogas y no está claro qué tan comunes serían en un ambiente clínico rutinario (46). En un entorno clínico de investigación, la administración y la dosis de los participantes están estrictamente controladas, lo que lo es menos en un entorno clínico de rutina y menos aún en un entorno recreativo (46).

La psilocibina no tiene efectos clínicamente relevantes sobre la función hepática, los aumentos breves y estadísticamente significativos en la actividad de la gamma-glutamilttransferasa y la aspartato aminotransferasa se resolvieron dentro de los 300 minutos posteriores a la exposición (31,115). La psilocibina no tiene ningún efecto sobre el equilibrio electrolítico (medido a los 105 y 300 minutos después de la exposición a 45-315

microgramos/kg) (31,115). No se sabe que los hongos de psilocibina causen toxicidad importante en los órganos o la muerte, pero una identificación errónea puede llevar a la ingestión de especies tóxicas con resultados potencialmente fatales. Por ejemplo, ha habido informes de insuficiencia renal después de la ingestión de hongos *Cortinarius* que se confundieron con especies de *Psilocybe* (116,117).

La intoxicación por alucinógenos puede provocar lesiones traumáticas si las personas creen que tienen poderes sobrehumanos (118). La psilocibina y otros alucinógenos no se consideran drogas clásicas de abuso porque no tienen propiedades reforzantes y no producen conductas de búsqueda de drogas (119). El uso tiende a ser episódico y generalmente es de corta duración y experimental (120). La tolerancia se produce con dosis repetidas y se cree que se debe a la regulación negativa de los receptores 5HT-2A (120). También puede haber tolerancia cruzada entre el LSD y la psilocibina (34,121). No se sabe que la psilocibina, al igual que otros alucinógenos, cause dependencia, ansia o abstinencia (31).

2. 2. 10. INVESTIGACIONES PREVIAS SOBRE PSILOCIBINA

Los seres humanos han utilizado drogas psicodélicas con fines espirituales y religiosos durante siglos, si no milenios. La reciente historia de los psicodélicos, sin embargo, se remonta a cuando se aisló la mescalina, el alcaloide psicoactivo encontrado en el peyote, por Heffter en 1898, y la evidencia de los efectos del LSD por Hoffman en el año 1943 (122,123). A diferencia de muchas otras drogas descubiertas en los últimos 100 años, los efectos de los psicodélicos se caracterizaron por primera vez en humanos antes que en animales.

El LSD, la psilocibina, la mescalina y otros psicodélicos serotoninérgicos clásicos ejercen efectos poderosos sobre el comportamiento y el pensamiento humanos, resultando más prominentemente en una percepción alterada y cambios en la conciencia (123). Sin embargo, el atractivo de las drogas psicodélicas no disminuyó por completo durante la década de 1980 y principios de la década de 2000, lo que llevó a un resurgimiento de la investigación que está aumentando rápidamente nuestro conocimiento sobre sus mecanismos (124). Este interés de investigación sobre la psilocibina ha sido liderado por la esfera científica, con un

reexamen de sus propiedades moleculares, efectos neurobiológicos y potencial como terapéutica para diversas afecciones psiquiátricas, incluidas MDD y TRD.

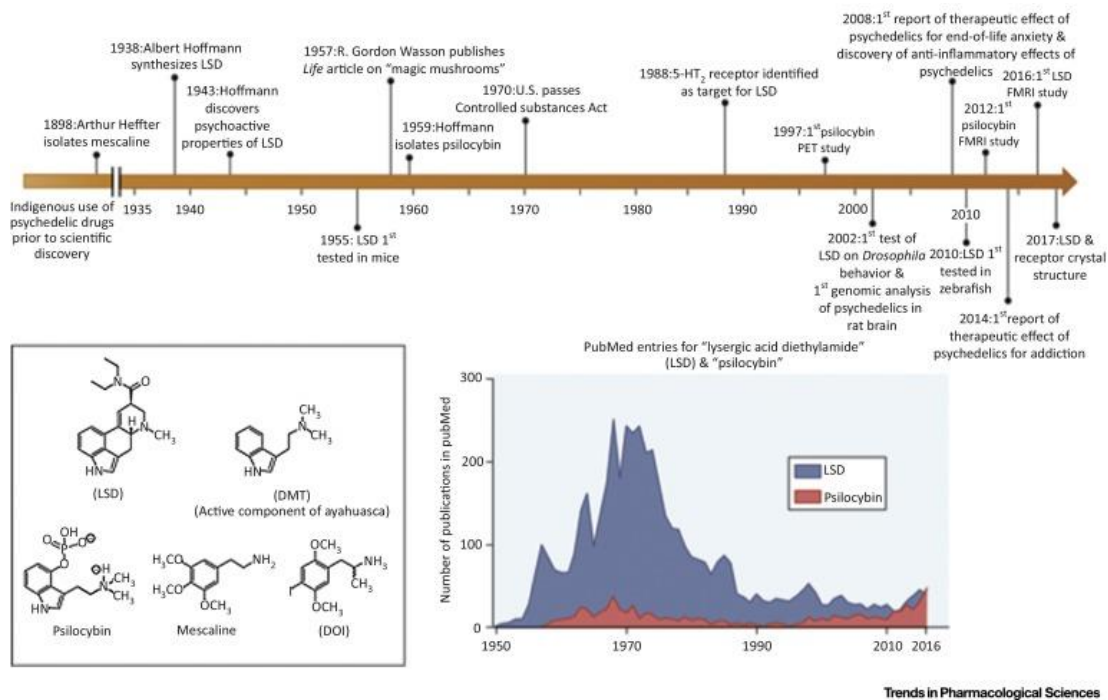


Figura 5. Historia de la investigación psicodélica (123). (A) cronología de la biomedicina psicodélica en general, y (B) entradas de PubMed para los términos LSD y psilocibina para ilustrar el efecto de la Ley de Sustancias Controladas de 1970 en la investigación psicodélica. Recuadro: estructuras químicas de las principales drogas psicodélicas mencionadas en esta revisión, incluido el LSD, la psilocibina, la mescalina, el DMT (componente principal de la ayahuasca) y el DOI. Abreviaturas: DMT, dimetiltriptamina; DOI, 2,5-dimetoxi-4-yodoanfetamina; fMRI, resonancia magnética funcional; LSD, dietilamida del ácido lisérgico; PET, tomografía por emisión de positrones. Tomado de: Kyzar EJ, Nichols CD, Gainetdinov RR, Nichols DE, Kalueff A V. *Psychedelic Drugs in Biomedicine. Trends Pharmacol Sci.* 2017 nov;38(11):992–1005.

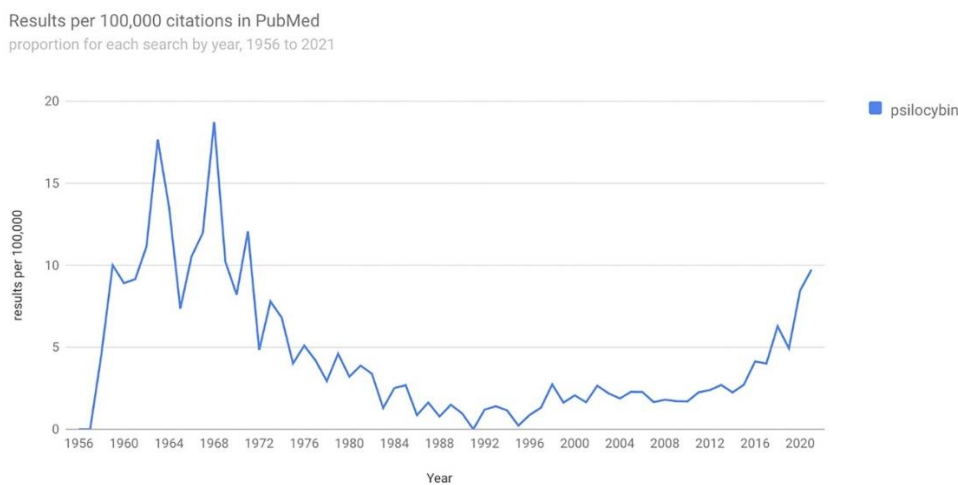


Figura 6. Resultados de PubMed para "psilocibina" de 1956 a 2020 (125). Como métrica informal del interés científico en la psilocibina, las referencias de PubMed al término revelan un período de referencias frecuentes en las décadas de 1950 y 1960, seguido de una disminución hasta la década de 2010, cuando resurgió el interés.

Tomado de: *Pearson C, Siegel J, Gold JA. Psilocybin-assisted psychotherapy for depression: Emerging research on a psychedelic compound with a rich history. J Neurol Sci. 2022 Mar; 434:120096.*

Aunque la investigación en este ámbito es limitada, algunos estudios han explorado el uso de la psilocibina en humanos con diagnóstico de cáncer avanzado. Un ensayo clínico controlado aleatorizado realizado por Ross, et, al. 2016 mostró reducciones significativas en la ansiedad y la depresión en diagnosticados con cáncer avanzado después de una única dosis de psilocibina. Existen metaanálisis y revisiones sistemáticas sobre la psilocibina como tratamiento en cáncer con resultados positivos en la disminución de las manifestaciones depresivas y ansiosas en esta población (4,8), dichos estudios sugieren que es un fármaco eficaz y relativamente seguro capaz de producir mejoras rápidas y sostenidas en la ansiedad y la depresión (126). Estos resultados preliminares respaldan la necesidad de investigaciones más rigurosas y amplias en esta área.

2. 2. 11. INVESTIGACIONES PREVIAS SOBRE PSILOCIBINA EN DEPRESIÓN

Los síntomas depresivos asociados con el trastorno depresivo mayor (TDM) y el cáncer potencialmente mortal (LTC) pueden ser difíciles de tratar en muchos pacientes (127). Más del 30% de los pacientes tratados por TDM no logran la remisión sintomática ni la recuperación funcional incluso con varios tratamientos (128,129). Los pacientes que fracasan en dos o más ensayos con antidepresivos con dosis y duración adecuadas se describen como pacientes con depresión resistente al tratamiento (TRD, sus siglas en idioma inglés) (129). La alta prevalencia de TRD requiere la reevaluación y mejora de los paradigmas terapéuticos actuales para los pacientes que experimentan síntomas depresivos (127).

La psicoterapia asistida por psicodélicos (PAP) es una intervención emergente aplicada a una variedad de trastornos psiquiátricos (130). El uso de psilocibina combinada con psicoterapia para el tratamiento de trastornos psiquiátricos se remonta a la década de 1950 (38). Sin embargo, el entorno sociopolítico de la década de 1970 dio lugar a la clasificación de la psilocibina y otros psicodélicos como sustancias de la Lista I (Las drogas de la lista 1 son sustancias consideradas de alto riesgo según la ley federal de los Estados Unidos), deteniendo efectivamente la investigación sobre el uso terapéutico de la psilocibina durante las siguientes tres décadas (131).

La investigación sobre el uso de psicodélicos para el tratamiento de trastornos psiquiátricos ha resurgido en los últimos años. En particular, la PAP se ha investigado como una intervención para los trastornos del estado de ánimo, el trastorno obsesivo-compulsivo (132), y trastornos relacionados al consumo de alcohol y tabaco (133,134). Los estudios anteriores se centraron en evaluar la eficacia terapéutica de la PAP en pacientes que presentan síntomas depresivos (135) Anteriormente se han completado varias revisiones y metaanálisis de la PAP para la depresión basándose en pequeños ensayos piloto iniciales (136–139).

Los artículos que se han publicado después de revisiones anteriores incluyen un ECA doble ciego de psilocibina versus escitalopram (140) incluidos 59 participantes; un ECA doble ciego de tres brazos de 25 mg, 10 mg o 1 mg de psilocibina, junto con apoyo psicológico que incluyó a 233 participantes (141); un ensayo exploratorio en el que 15 participantes recibieron placebo seguido de PAP (142); y un ECA de 25 mg de psilocibina combinada con psicoterapia versus niacina que incluyó a 104 participantes (143). Un metaanálisis y revisión sistemática de estos estudios, evidenció que la administración de PAP resultó en un efecto antidepresivo significativamente mayor en el criterio de valoración principal desde el inicio en comparación con el control, independientemente del diagnóstico o tipo de control (127). Además, hubo una tasa de respuesta y remisión significativamente mayor en la agrupación que recibió psilocibina en contraposición al grupo de control, se observó que las tasas de remisión combinadas fueron del 45 % frente al 22 % para la psilocibina frente a los controles (127). La psilocibina fue bien tolerada en todos los estudios, y los únicos eventos adversos graves (es decir, ideación y comportamiento suicida) ocurrieron raramente en pacientes con antecedentes de tales sucesos en su vida (127).

Otra revisión sistemática y metaanálisis en el que se incluyeron 7 estudios en el conjunto de datos final (2,5,7,140,141,144,145). En dicho estudio se observó asociaciones dosis-respuesta significativas para todas las curvas, cada una de las cuales se estancó en diferentes niveles, excepto la curva en forma de campana observada en el contexto de la depresión secundaria. Además, se encontró asociaciones dosis-respuesta significativas para diversos efectos secundarios, incluido malestar físico, elevación de la presión arterial, náuseas/vómitos, cefalea/migraña y riesgo de psicosis prolongada (146). Los hallazgos del estudio mencionado sugieren una relación dosis-respuesta para el uso de psilocibina combinada con acompañamiento psicoterapéutico para el tratamiento de la depresión primaria, con una curva que alcanza una meseta (146).

La dosis terapéutica óptima, sin beneficios terapéuticos adicionales, depende de la población específica de pacientes y de potenciales factores de confusión como la edad y la experiencia psicodélica previa (146). (146) A corto plazo y en entornos clínicos, la psilocibina demuestra un perfil de seguridad razonable con eventos adversos transitorios y en su mayoría benignos (146).

2. 2. 12. INVESTIGACIONES PREVIAS SOBRE PSILOCIBINA EN ANSIEDAD

Los pacientes con cáncer pueden sufrir angustia psicológica multidimensional durante el diagnóstico, el tratamiento y la supervivencia (147,148). 5 estudios (2,3,5,7,138) denota que los principales hallazgos revelaron que la psilocibina fue superior al placebo en el tratamiento del estado de ansiedad tras una única sesión de tratamiento, observándose la eficacia 1 día y 1 mes después del tratamiento con psilocibina (2,3,5,7,149). Además, la psilocibina mostró eficacia en el manejo del rasgo de ansiedad en los momentos de 1 día y 1, 3 y 6 meses después de una sola sesión de tratamiento (8).

Con respecto a los resultados secundarios, no se registraron eventos adversos graves posterior a una única sesión de tratamiento con psilocibina, y la diferencia entre los grupos relacionada con la interrupción por todas las causas no fue significativa (8). Los autores mencionan que la psilocibina afectó significativamente la presión arterial sistólica y diastólica, recalcan que estos efectos fueron transitorios y autolimitados y no requirieron intervención médica (8). Otra revisión sistemática (149) evidencia que 92 participantes mostraron reducción de ansiedad en pacientes con cáncer en etapa avanzada y en enfermedades no malignas que ponen en peligro la vida (2,5,7,150,151).

El ensayo aleatorizado doble ciego por Griffiths et al (7), concluye que las dosis altas de psilocibina produjeron grandes disminuciones en las medidas de estado de ánimo deprimido y ansiedad evaluadas por los médicos y los propios pacientes. Además, se observaron aumentos significativos en calidad de vida, propósito de vida y optimismo, junto con reducción de la ansiedad relacionada con la muerte (7). Seis meses después del seguimiento, dichos cambios permanecieron, y cerca del 80% de individuos persistieron con reducciones clínicamente relevantes de depresión y ansiedad (7).

El estudio piloto realizado por Grob et al (2), menciona que se documentaron respuestas fisiológicas y psicológicas seguras durante las sesiones de tratamiento. No hubo eventos adversos clínicamente significativos con la psilocibina (2). La ansiedad se redujo significativamente durante los primeros 1 y 3 meses posteriores al tratamiento, según la subescala de rasgo de ansiedad del Inventario de Ansiedad Estado – Rasgo (2). El Inventario de Depresión de Beck reveló una mejoría del estado de ánimo que alcanzó significancia a los 6 meses (2).

2. 2. 13. INVESTIGACIONES PREVIAS SOBRE PSILOCIBINA EN DOLOR

Recientemente se ha demostrado que los agonistas serotoninérgicos, como la psilocibina, producen un beneficio sostenido en la depresión refractaria, la ansiedad al final de la vida y la adicción a otras sustancias, cuando se administran en dosis controladas y se combinan con psicoterapia (152).

Un estudio de casos realizado por Lyess et al (152), evaluaron la experiencia de 3 personas que han utilizado dosis bajas de psilocibina para controlar el dolor neuropático crónico, concluyendo que, pese a las limitaciones del estudio, las observaciones proponen que las propiedades analgésicas de los agonistas 5-HT_{2A} son alentadoras, ya que proporcionan no sólo alivio del dolor debilitante de larga duración sino también una mayor movilidad funcional (152). Se necesitan estudios que analicen dosis psicodélicas completas y en micro dosis de psilocibina para dilucidar más claramente los rangos de dosis terapéuticas y mecanismos de acción implicados en el manejo del dolor crónico (152).

Aunque la psilocibina está estructuralmente relacionada con los medicamentos para la migraña, y los estudios de casos evidencian que la sustancia psilocibina posiblemente sea

efectiva en la terapia de la cefalea en racimos, se sabe poco sobre la relación entre la psilocibina y la cefalea (153). Un estudio doble ciego realizado por Jhonson et al (153), examinó el dolor de cabeza en 18 participantes sanos, evidenciaron que la psilocibina frecuentemente causaba cefalea, cuya frecuencia, duración y gravedad aumentaban de manera proporcional a la dosis. Todos los dolores de cabeza tuvieron un inicio tardío, fueron transitorios y duraron un día después de la administración de psilocibina (142),

Finalmente, el estudio concluye que se discuten los mecanismos para estas observaciones, e incluyen la inducción de dolor de cabeza retardado liberando óxido nítrico (153). Estos datos sugieren que el dolor de cabeza es un evento adverso que se espera con el uso no médico de hongos que contienen psilocibina, así como con la administración de psilocibina en investigaciones en humanos (153). Los dolores de cabeza no eran severos ni incapacitantes, y no deberían presentar una barrera para futuras investigaciones sobre psilocibina (153).

2. 3. DROGAS PSICODÉLICAS

Las sustancias disociativas y psicodélicas pueden alterar temporalmente los pensamientos, estados del ánimo y la percepción sobre la realidad (154) Bastantes sustancias psicodélicas se obtienen de plantas y hongos, y algunos se han empleado durante milenios en ceremonias tradicionales o religiosas. Además, algunas sustancias disociativas y psicodélicas son de origen sintético, fabricadas en laboratorio (155).(155)

Los investigadores discuten cómo describir y clasificar las drogas disociativas y psicodélicas, así como otras sustancias que tienen características similares. Estas drogas generalmente se agrupan en función de cómo afectan el cerebro (156).

Drogas psicodélicas	Drogas disociativas	Otras drogas
<p>Drogas que tienen un impacto principal en la manera en que el cerebro procesa la serotonina, lo que puede dar lugar a experiencias visuales intensas y alterar la percepción de la identidad personal (155).</p> <p><i>Incluye:</i> LSD, DMT, mescalina, psilocibina y NBOMes.</p>	<p>Drogas que primordialmente influyen sobre la forma en que el cerebro metaboliza el neurotransmisor conocido como glutamato. Estas sustancias pueden inducir sensaciones de desconexión con el cuerpo y el entorno (157).</p> <p><i>Incluye:</i> ketamina, PCP</p>	<p>Drogas como la MDMA (158), la ibogaína (159), y la salvia (160) impactan varios procesos cognitivos para producir efectos disociativos y/o psicodélicos</p>
<p>Cada uno de estos elementos tiene efectos que alteran la mente y pueden alterar el estado de ánimo, el pensamiento y la percepción de la realidad. (156,158–160).</p>		

Tabla 3. Clasificación de drogas psicodélicas, disociativas y otras (161). Tomado y adaptado de: *NIDA. National Institute on Drug Abuse. 2023 [cited 2023 Nov 15]. Drogas psicodélicas y disociativas. Available from: <https://nida.nih.gov/es/areas-de-investigacion/drogas-psicodelicas-disociativas>*

Los psicodélicos clásicos ejercen sus principales efectos farmacológicos mediante la activación del receptor de serotonina 2A (5-HT_{2A} R); se pueden subdividir en dos familias principales según sus propiedades estructurales: indolaminas y fenilalquilaminas (162). La estructura de indolamina está presente tanto en los psicodélicos lisérgicos como en la triptamina, como lo ejemplifican la dietilamida del ácido lisérgico (LSD) (163) y la psilocibina (108). La familia de las fenilalquilaminas se puede subdividir en fenilisopropilaminas (“anfetaminas psicodélicas”, incluida la 2, 5 - dimetoxi - 4 - yodoanfetamina (DOI) y otros miembros de la clase DOX), las fenetilaminas (más notablemente la mescalina y los compuestos 2C-X como *el* 2C -B), y por último las *N*-bencilfenetilaminas (NBOMes) (162).

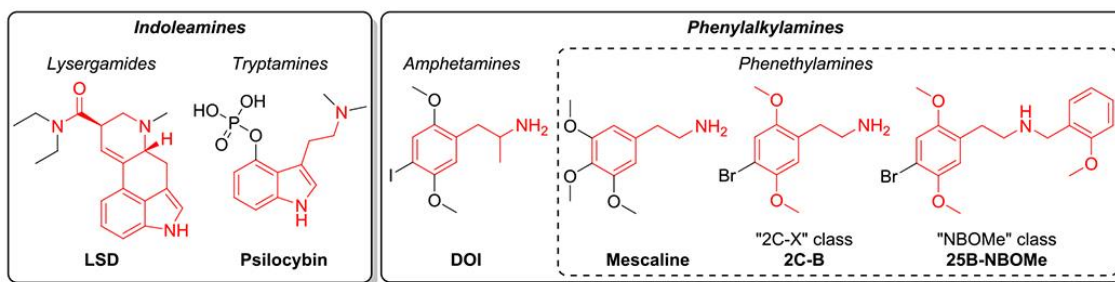


Figura 7. Descripción general y clasificación de los andamios químicos considerados como alucinógenos clásicos. Los andamios centrales están resaltados en rojo (162). Tomado de: Poulie CBM, Jensen AA, Halberstadt AL, Kristensen JL. *DARK Classics in Chemical Neuroscience: NBOMes. Vol. 11, ACS Chemical Neuroscience. 2020*

Si bien se cree que las propiedades psicoactivas de la psilocina se deben principalmente al agonismo parcial en el receptor 5-HT_{2A}, el patrón de activación del amplio espectro de receptores y subtipos de receptores es responsable del perfil psicodélico único observado en los usuarios de psilocibina (34). En el pasado, ha habido cierto debate sobre si los receptores 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C} o ambos eran responsables de las alucinaciones observadas en usuarios de psicodélicos. Los estudios han demostrado que los antagonistas de 5-HT_{2A} inhiben las alucinaciones en usuarios de psicodélicos, mientras que los antagonistas de 5-HT_{2C} no han podido replicar estos efectos (64,66).

2. 4. CÁNCER

2. 4. 1. DEFINICIÓN

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), define el cáncer como el crecimiento acelerado de células anómalas que se expanden fuera de sus fronteras usuales y podrían invadir regiones cercanas del organismo o diseminarse a otras partes del cuerpo, fenómeno denominado «metástasis» (164). La propagación del cáncer conocida como metástasis constituye la razón fundamental del fallecimiento debido a la enfermedad (164).

2. 4. 2. EPIDEMIOLOGÍA

El cáncer es la causa principal de mortalidad a nivel mundial: en el año 2020, casi 10 millones de fallecimientos fueron atribuidos a esta enfermedad, lo que representa cerca de una de cada seis defunciones registradas (164). De acuerdo con la OPS, en el año 2020, el cáncer ocasionó 1,4 millones de fallecimientos, siendo el 47% de ellos humanos de 69 años o más jóvenes (165). En la Región de las Américas, en 2020 se estimaron 4 millones de casos de cáncer y se espera que aumente a 6 millones para el año 2040 (165).

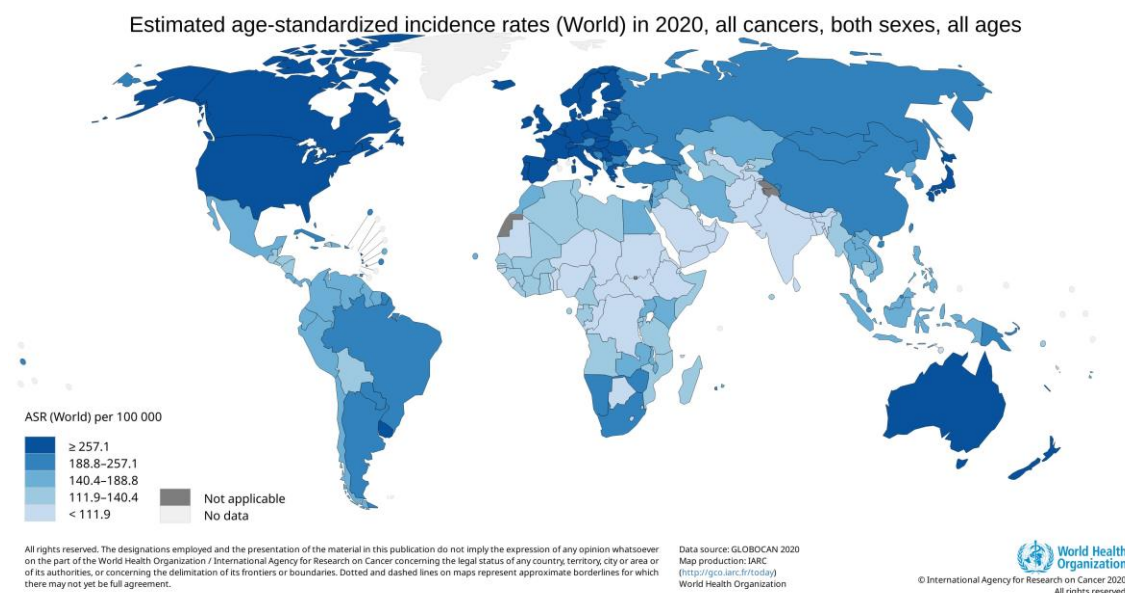


Gráfico 1. Tasas de incidencia estimadas estandarizadas por edad (mundial) en 2020 (166) Tomado de: *World Health Organization. GLOBOCAN 2020. Global Cancer Observatory. 2020 [cited 2023 Oct 17]. CANCER TODAY. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/home>*

Los tipos de cáncer más prevalentes en términos de casos nuevos en 2020 fueron: El cáncer más frecuente es el cáncer mama con 2,26 millones de casos; seguido por el cáncer de pulmón con 2,21 millones de casos; el cáncer colorrectal con 1,93 millones de casos; el cáncer de próstata con 1,41 millones de casos; el cáncer de piel (diferente del melanoma) con 1,20 millones de casos; y el cáncer gástrico con 1,09 millones de casos (164). Los tipos de cáncer que causaron más defunciones en 2020 fueron el cáncer de pulmón con 1,8 millones de casos, el cáncer colorrectal con 916,000 casos, el cáncer hepático con 830,000 casos, el cáncer gástrico con 770,000 casos y el cáncer de mama con 680,000 casos (164). Anualmente, aproximadamente 400,000 niños son diagnosticados con cáncer. El cáncer de cuello uterino es el tipo de cáncer más prevalente en 23 naciones, aunque los tipos de cáncer más comunes pueden variar según la nación (164).

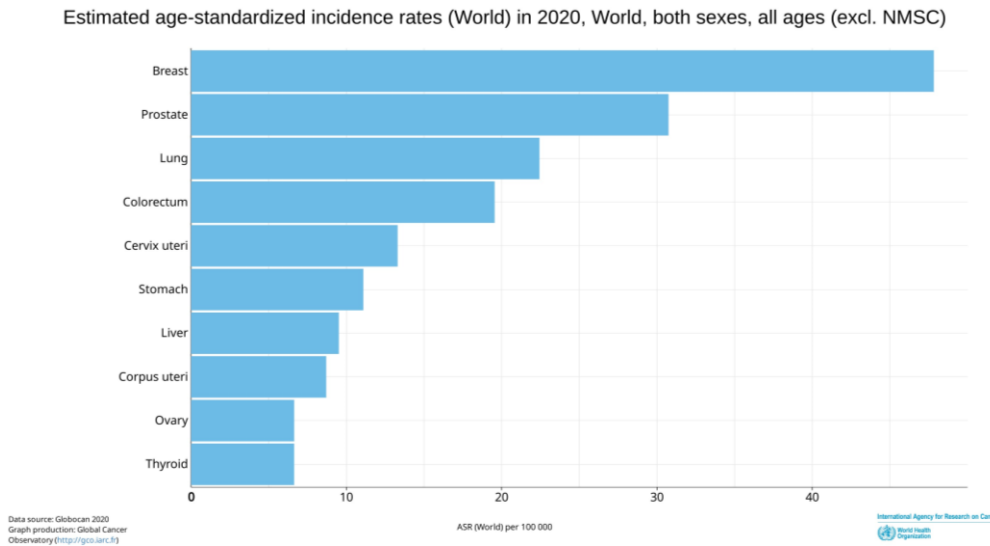


Tabla 4. Tasas de incidencia estandarizadas por edad estimadas (mundial) en 2020, mundial, ambos sexos, todas las edades (excluido Non-melanoma skin cancer, NMSC) (166). Tomado de: *World Health Organization. GLOBOCAN 2020. Global Cancer Observatory. 2020 [cited 2023 Oct 17]. CANCER TODAY. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/home>*

2. 4. 3. ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

El cáncer ocurre cuando células normales experimentan una transformación hacia células que son tumorales mediante un complejo proceso de múltiples etapas, típicamente involucra el desarrollo de una lesión denominada precancerosa hasta un tumor meramente maligno (164). Estas modificaciones surgen de la correlación entre los factores genéticos individuales y tres clases de elementos externos: 1) carcinógenos físicos, tales como radiación ionizante y ultravioleta; 2) carcinógenos químicos, como el amianto, componentes existentes en el humo del tabaco, arsénico encontrado en el agua potable y aflatoxinas presentes en alimentos contaminados; y 3) carcinógenos biológicos, tales como determinados parásitos, virus o bacterias (164). La incidencia de cáncer incrementa significativamente con el envejecimiento, posiblemente como resultado del acumulamiento de factores de riesgo específicos para ciertos tipos de cáncer. Además de este incremento acumulativo, se añade la reducción de la efectividad de mecanismos encargados de la reparación celular que tiende a producirse conforme envejece el ser humano (164).

El cáncer puede surgir por *una mutación* o por una *activación anormal* de los genes presentes en las células, los cuales regulan tanto el crecimiento como la mitosis (167). Los *proto-oncogenes* son genes normales diseñados para codificar una variedad de proteínas encargadas de regular procesos como la adhesión, el crecimiento y la división celular. Cuando sufren una mutación o una activación excesiva, los proto-oncogenes tienen la posibilidad de transformarse en *oncogenes*, los cuales funcionan de manera anormal y tienen la capacidad de inducir el desarrollo de cáncer. (167). Se han descubierto hasta 100 oncogenes diferentes en cánceres humanos. Todos los tipos de células también poseen *genes*

supresores de tumores, también conocidos como *antioncogenes*, los cuales inhiben la estimulación de oncogenes específicos. Por lo tanto, desactivación o pérdida de los antioncogenes puede facilitar la estimulación de oncogenes que desencadenan el cáncer (167).

A causa de diversas razones, apenas una pequeña proporción de células que experimentan mutaciones llegan a desarrollar cáncer: 1) Gran parte de las células mutadas tienen una capacidad de supervivencia reducida en comparación con células ordinarias y por lo tanto, mueren; 2) Únicamente pocas células mutadas logran sobrevivir y se convierten en células cancerosas, dado que gran cantidad de células mutadas todavía conservan sus controles de retroalimentación normales que impiden un crecimiento exagerado; 3) Las células con gran potencial canceroso por lo general son eliminadas por el sistema inmunológico antes de que puedan desarrollar cáncer (167).

Muchas células mutadas producen material proteico anómalo en sus estructuras celulares por cambios en sus genes, y estas proteínas estimulan la respuesta del sistema inmunológico del cuerpo, generando anticuerpos o linfocitos sensibilizados que atacan y eliminan a las células con potencial canceroso (167). (167) En personas cuyo sistema inmunológico ha sido debilitado, como los pacientes que toman medicamentos inmunosupresores posterior a un trasplante de riñón o corazón, la probabilidad de desarrollar cáncer aumenta hasta cinco veces (167). 4) Por lo general, se requiere la existencia simultánea de múltiples oncogenes activados diferentes para desencadenar el desarrollo de cáncer. En efecto, un gen podría estimular la veloz reproducción de un linaje celular, pero no provoca cáncer debido a la ausencia simultánea de otro gen mutado necesario para la formación de los vasos sanguíneos requeridos (167).

La probabilidad de manifestar mutaciones puede incrementar considerablemente cuando el ser humano entra en contacto con ciertos factores biológicos, físicos y químicos, incluidos los siguientes

1. *Radiación ionizante*, tal como los rayos gamma, rayos X, radiación de partículas de sustancias radiactivas, luz UV o ultravioleta, pueden predisponer a las personas a desarrollar cáncer. Los iones generados dentro de las células de los tejidos inducidos por la presencia de esta radiación son altamente reactivos y suelen causar rupturas en las cadenas de ADN, ocasionando numerosas mutaciones. (164,167,168)
2. *Las sustancias químicas* de determinados tipos también pueden inducir mutaciones. Desde hace mucho tiempo se sabe que diversos derivados de los colorantes de anilina tienen el potencial de causar cáncer. En efecto, empleados de plantas químicas que manipulan tales elementos, si no están protegidos, tienen una predisposición especial al cáncer. Estas sustancias químicas que pueden provocar mutaciones se conocen como *carcinógenos*. Entre los carcinógenos que hoy en día causan el considerable número de defunciones se encuentran en el humo del cigarrillo. Dichos carcinógenos son

responsables de más del 30% de todas las muertes por cáncer y al menos el 85% de las muertes por cáncer de pulmón (164,167,168).

3. *Irritantes físicos*, estos pueden inducir al cáncer, así como la destrucción continua del revestimiento del tracto gastrointestinal debido a cierto tipo de alimentos. La lesión a estos tejidos conduce a un rápido reemplazo mitótico celular; mientras más rápida es la mitosis, mayores son las posibilidades de mutación (164,167,168).
4. En algunas familias se produce *una tendencia hereditaria al cáncer*. Esta predisposición se atribuye al hecho de que la mayor parte de los cánceres requieren de dos o más mutaciones previo a que inicie el cáncer. En linajes con una predisposición especial al cáncer, se presume que uno o más genes cancerígenos ya están mutados en el genoma que heredan. Como resultado, se requieren menos mutaciones sobreañadidas en estos miembros de la familia antes de que comience el crecimiento del cáncer (164,167,168).
5. *Ciertos tipos de oncovirus* pueden causar varios tipos de cáncer. Algunos ejemplos de virus asociados con el cáncer en humanos incluyen *el virus del papiloma humano (VPH)*, *el virus de la hepatitis B y la hepatitis C*, el virus de Epstein-Barr, el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), el virus de la leucemia de células T humana, el virus del herpes asociado al sarcoma de Kaposi (KSHV) y poliomavirus de células de Merkel. Aunque los mecanismos por los cuales los oncovirus causan cáncer no se comprenden completamente, existen al menos dos formas potenciales (164,167,168). Para los virus de ADN, la cadena de ADN del virus puede integrarse directamente en uno de los cromosomas celulares, lo que ocasiona una mutación que puede conducir al cáncer. Por otro lado, en los virus de ARN, algunos de estos virus contienen una enzima llamada *transcriptasa inversa*, la cual permite la transcripción de ARN a ADN. Posteriormente, el ADN transcrito se incluye en el genoma de la célula huésped, lo que puede provocar cáncer (164,167,168).

El diagnóstico de cáncer representa un desafío significativo para la capacidad de sobrevivir, altera el curso de la vida y puede frustrar esperanzas y sueños, incluso en la era actual donde las terapias contra el cáncer han mejorado y ciertos individuos logran recuperarse (169). El médico busca brindar apoyo a los pacientes que se sienten abrumados y ayudarlos a tomar decisiones de tratamiento complejas que podrían influir en el curso de sus vidas o en los cuidados al final de la vida (169). Los pacientes oncológicos son especialmente propensos a la depresión y la ansiedad, no solo por los síntomas físicos que provoca el cáncer, como dolor, náuseas, letargo general y debilidad, sino también por la incertidumbre del futuro, en términos de supervivencia, planes de tratamiento y posibles efectos secundarios del tratamiento antineoplásico (170). La depresión y la ansiedad repercuten significativamente en la calidad de vida y son factores de riesgo para desenlaces desfavorables para la salud, ya que la apatía puede conducir a un deterioro funcional y a un autocuidado deficiente (170).

2. 4. 4. TRAYECTORIA DE LA ENFERMEDAD DEL CÁNCER AVANZADO

El curso clínico del cáncer avanzado difiere del curso de otras enfermedades crónicas tal como la falla de bomba o insuficiencia cardíaca, la enfermedad renal terminal, la enfermedad broncopulmonar crónica o la demencia (171). Muchas enfermedades crónicas exhiben un patrón de onda sinusoidal: períodos de bienestar que se alternan con períodos de enfermedad, con pequeños descensos progresivos a lo largo del tiempo.

Por el contrario, los individuos diagnosticados de cáncer avanzado generalmente tienen un período de salud relativamente estable seguido de un rápido deterioro (171). La trayectoria de la enfermedad de los humanos con cáncer varía según el sitio primario del cáncer, la capacidad de respuesta a la terapia, el intervalo libre de enfermedad y el estado funcional del individuo (171).

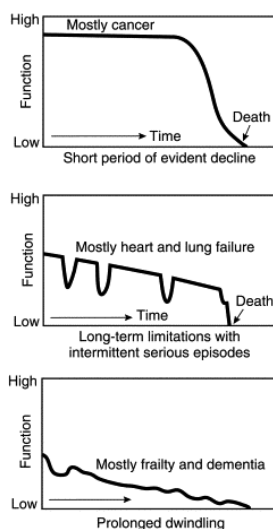


Figura 8. Comparación de curvas de trayectoria de enfermedades crónicas. (172). Tomado de: Lynn J, Adamson D. *Adapting Health Care to Serious Chronic Illness in Old Age. Living Well at the End of Life.* Washington DC: Rand Health; 2003.

La enfermedad avanzada en individuos con cáncer tendrá una trayectoria diferente según la capacidad de respuesta al tratamiento, el lapso libre de enfermedad y el estado funcional (171). Se puede distribuir en las siguientes cinco categorías:

1. Responsivo o sensible a la terapia, larga supervivencia libre de progresión/supervivencia global (PFS/OS), sensible al tratamiento con períodos prolongados de bienestar (buen estado funcional, calidad de vida).
2. Responde a la terapia, corta supervivencia libre de progresión/supervivencia general (SSP/OS), sensible al tratamiento, pero la respuesta es de corta duración y los pacientes experimentan un breve período de bienestar seguido de un rápido deterioro.
3. No responde a la terapia, corta supervivencia libre de progresión/supervivencia global (SSP/OS), resistente al tratamiento, con supervivencia corta, rápido descenso.

4. No responde a la terapia, larga supervivencia libre de progresión/supervivencia global (SLP/SG), resistente al tratamiento; sin embargo, la biología de la enfermedad es indolente y los pacientes aún pueden tener un período prolongado de bienestar.
5. El estado funcional impide el tratamiento.

RESPONSIVE LONG PFS/OS	RESPONSIVE SHORT PFS/OS	NOT RESPONSIVE LONG PFS/OS	NOT RESPONSIVE SHORT PFS/OS
Breast	Small cell lung	Indolent lymphoma	Non-small cell lung
Prostate	Aggressive lymphoma		Pancreas
Anal			Gastric
Uterine			Bladder
Good-risk leukemia			Colon
Myeloma			Esophageal
Ovary			Kidney
			Poor-risk leukemia
			Liver

PFS/OS, Progression-free/overall survival.

*NOTE: These are based on advanced (or metastatic) cancer presentations.

Tabla 5. Trayectorias de la enfermedad en el cáncer avanzado. Tomado de: *Ramchandran KJ, Von Roenn JH. What Is the Clinical Course of Advanced Cancer? In: Evidence-Based Practice of Palliative Medicine. Elsevier; 2013. p. 281–6.*

Aunque discutir todas las diversas neoplasias malignas y sus trayectorias está más allá del abordaje de la presente revisión, es importante colaborar con el equipo de oncología para comprender en qué subgrupo se encuentra una enfermedad en particular. Esto permitirá un mejor pronóstico y, por tanto, una mejor orientación de las decisiones clínicas basadas en los objetivos del paciente (171).

Síntomas físicos

En algunos casos, los síntomas físicos pueden tratarse con terapia contra el cáncer. Por ejemplo, en el cáncer de pulmón avanzado, los síntomas como la disnea, la anorexia y la tos mejoran con quimioterapia y/o tratamiento dirigido (173–176). Los efectos del tratamiento anticancerígeno también se observan en el cáncer de mama, en el que algunos síntomas, incluidos el dolor y la fatiga, mejoran con una terapia anticancerígena eficaz (177–180). Sin embargo, ciertos síntomas son un indicador de una enfermedad en etapa terminal y probablemente no se revertirán con el tratamiento contra el cáncer. En algunos estudios se ha demostrado que síntomas como disfagia, xerostomía, disfunción cognitiva y anorexia se correlacionan con una menor supervivencia (171). Un estudio canadiense retrospectivo reciente con más de 18.000 pacientes oncológicos, en los últimos 6 meses de vida, encontró que síntomas como dolor, náuseas, ansiedad y depresión eran relativamente estables. Alternativamente, síntomas como disnea, somnolencia, disminución del bienestar, anorexia y fatiga aumentaron durante el último mes de vida (181).

Síntoma	%
Dolor	84
Fatiga	69

Debilidad	66
Anorexia	66
Xerostomía	57
Constipación	52
Saciedad precoz	51
disnea	50
Pérdida de peso	50
Problemas para dormir	49
Depresión	41
Tos	38
Náuseas	36
Edema	28
cambio de gusto	28
Ronquera	24
Ansiedad	24
Vómitos	23
Confusión	21

Tabla 6. Prevalencia de síntomas en cáncer avanzado. (182) Tomado y adaptado de: *Walsh D, Donnelly S, Rybicki L. The symptoms of advanced cancer: Relationship to age, gender, and performance status in 1,000 patients. Vol. 8, Supportive Care in Cancer. 2000.*

Grupo de síntomas comunes
Ansiedad/Agitación/Delirio
Tos/falta de aire/fatiga
Depresión ansiedad
Fatiga/Anorexia-Caquexia
Fatiga/Somnolencia/Náuseas/Disminución del apetito/Disnea
Fatiga/Dolor/Ansiedad/Depresión
Fatiga/somnolencia
Náuseas/anorexia/deshidratación
Náuseas/pérdida de apetito/estreñimiento
Dolor/Depresión/Fatiga
Dolor/disnea/entumecimiento

Tabla 7. Grupos de síntomas comunes observados en pacientes con cáncer. (183) Tomado y adaptado de: *Esper P. Symptom clusters in individuals living with advanced cancer. Semin Oncol Nurs. 2010;26(3)*

Saber cuándo el tratamiento contra el cáncer puede mejorar los síntomas y comprender la importancia pronóstica de síntomas como la disnea y la disfagia permite a los médicos brindar asesoramiento e información adecuada a los individuos que padecen la enfermedad y sus familias acerca de los objetivos generales de la terapia (171).

2. 4. 5. SÍNDROMES DE ANSIEDAD EN CÁNCER

Una parte importante de la respuesta emocional a un diagnóstico de cáncer es la ansiedad. Los estímulos aversivos impredecibles que causan la impotencia condicionada y la depresión son similares a la montaña rusa de emociones que acompaña a las experiencias potencialmente mortales y la incertidumbre relacionada con la terapia del cáncer (184). Un fallo común tanto entre enfermos como entre el personal de la salud es catalogar la ansiedad

como una respuesta normal, aun cuando es desmesurada y provoca una perturbación significativa. Se ha observado que hasta el 34% de los sujetos con diagnóstico de cáncer atraviesan ansiedad clínicamente significativa (185).

Los antecedentes de ansiedad hacen que las personas sean más susceptibles a experimentar un resurgimiento de la ansiedad previa al cáncer (186,187). Las razones detrás de los síntomas de ansiedad pueden ser diversas. En pacientes con cáncer, se pueden identificar cuatro tipos diferentes de ansiedad: orgánica, situacional, existencial y psiquiátrica (188). Las personas enfermas de cáncer esperan con anticipación los hallazgos de marcadores tumorales y las pruebas de detección; el estado de ánimo fluctúa según los resultados o novedades en la evolución de la patología (189). Gran parte de los sujetos con cáncer están atentos a los síntomas en su cuerpo posterior al tratamiento y están preocupados de que esto signifique una recaída de la enfermedad (169).

Para la mayoría de las personas, una visita al médico puede ser reconfortante, pero para algunos, la sensación de peligro persiste incluso después de la consulta (169). Permanecen preocupados y temerosos, ya que cada síntoma podría ser un indicio de que el cáncer ha regresado. Los problemas metabólicos, como la hipoglucemia e hipercalcemia, también pueden ocasionar preocupación (190), la hipoxia causada por enfermedades parenquimatosas o mediastínicas, embolias pulmonares, derrames pleurales o edemas pulmonares, y los efectos secundarios de medicamentos como esteroides y antieméticos, a veces se confunde con ansiedad (191).

La claustrofobia es clínicamente significativa si se necesita de resonancia magnética (RM) para una inspección física o cuando las personas enfermas deben mantenerse inmóviles en la cama debido a la atención ortopédica, como el tratamiento de una extremidad afectada por un sarcoma osteogénico. La desensibilización rápida puede tratar la fobia o el miedo a las agujas, que también puede representar un problema (192). El TEP o trastorno de estrés postraumático es poco común (incidencia: 3-10%) en los individuos oncológicos con tratamiento (193); no obstante, Pitman et al. (194) demostró que las mujeres que tienen cáncer de mama muestran una reacción fisiológica incluso dos años después de oír una historia sobre las dos situaciones más estresantes que vivieron durante su enfermedad.

Los sobrevivientes de leucemia que experimentaron náuseas anticipadas durante el tratamiento también tienen más probabilidades de manifestar náuseas al recordar el tratamiento (195). Las manifestaciones clínicas que se asocian con el cáncer, como la vergüenza asociada con la diarrea imprevista, pueden aumentar la agorafobia y la ansiedad anticipatoria. Además, los trastornos de ansiedad y las enfermedades físicas concomitantes han sido relacionados con la discapacidad y una baja calidad de vida (196).

En Ecuador las guías de práctica clínica recomiendan la evaluación de las causas, el estado adaptativo, tratamientos asociados y preferencias del paciente. Se recomienda el apoyo psicológico, el tratamiento farmacológico se prefiere cuando el psicológico no es suficiente, pueden utilizarse benzodiacepinas, de preferencia de acción corta o intermedia. En caso de

ansiedad asociada a depresión, delirium, dolor intenso o disnea se puede emplear antidepresivos tricíclicos, haloperidol u opioides (197).T

2. 4. 6. DEPRESIÓN EN CÁNCER

En individuos con cáncer, la presencia del trastorno de depresión mayor (TDM) se relaciona con un descenso en la calidad de vida, adherencia menos efectiva al tratamiento, períodos de hospitalización prolongados, un mayor deseo de fallecer y un aumento en las tasas de suicidio y mortalidad (198–201). Los datos sobre la prevalencia, que oscilan entre el 10% y el 25%, han presentado una notable variabilidad en los informes sobre personas afectadas por cáncer. (202).

Los enfermos con historial de trastorno de depresión mayor (TDM) tienen una mayor probabilidad de presentar TDM posterior al diagnóstico oncológico, aunque cerca de la mitad de los casos ocurren en individuos sin historia previa de TDM (203).El diagnóstico del trastorno de depresión mayor (TDM) en personas con cáncer sigue los criterios establecidos en el DSM-5. No obstante, esta tarea puede resultar complicada debido a la superposición de síntomas del cáncer en sí y del tratamiento oncológico (169).

Para resolver este desafío, se han sugerido enfoques diferentes, como los criterios clínicos de Endicott, que reemplazan la sintomatología somática (como anorexia, insomnio y fatiga) por sintomatología no somática (como llanto, aislamiento social y autocompasión) (204). La Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión (HADS) es una herramienta valiosa para determinar el malestar emocional en humanos con cáncer y continua un planteamiento similar (169). En el proceso de evaluación a individuos oncológicos u otras enfermedades que muestran síntomas de depresión, es crucial contemplar las posibles aportaciones médicas al diagnóstico diferencial.

El trastorno depresivo mayor puede ser influido por diversos factores médicos, como dolencia no controlada, el hipotiroidismo y ciertos fármacos como corticosteroides y agentes quimioterapéuticos como el interferón α , el pemetrexed y los taxanos (169). El síndrome confusional, conocido como *delirium*, especialmente su variante hipoactiva, puede ser malinterpretado como depresión. Aunque los síntomas del estado de ánimo pueden manifestarse en el *delirium*, sus características distintivas incluyen un deterioro globalizado de la atención y cognición, variaciones en la severidad de los signos o síntomas, y alteraciones en el ciclo de vigilia-sueño (169).

Un síntoma comúnmente asociado con el cáncer es la fatiga, siendo frecuente y a menudo difícil de distinguir del Trastorno Depresivo Mayor (TDM). El factor más diferenciador del TDM puede ser la anhedonia (205). Aunque los antidepresivos son comúnmente utilizados para tratar el Trastorno Depresivo Mayor (TDM) concurrente con el cáncer, los experimentos controlados con placebo que evalúan su efectividad en estos casos son limitados. Un reciente metaanálisis enfocado solo en intervenciones farmacológicas encontró que los antidepresivos mejoraron la sintomatología depresiva más que el placebo (206).

También se ha encontrado que los fármacos pueden mejorar los síntomas depresivos subsindrómicos. (206). Es crucial prestar atención a los posibles efectos secundarios al utilizar antidepresivos, ya que algunos, como los efectos gastrointestinales y anticolinérgicos, podrían empeorar las condiciones preexistentes. En ocasiones, se seleccionan antidepresivos específicos por su clasificación de eventos secundarios, como la sedación o el aumento del apetito, que en algunos casos pueden ser beneficiosos (169). A causa de su influencia en el sistema del citocromo P450 2D6, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), como la fluoxetina, la fluvoxamina y la paroxetina, junto con el bupropión, Pueden afectar el metabolismo de algunos medicamentos comúnmente utilizados en oncología (207).

Aunque la investigación sobre el uso de fármacos en el trastorno depresivo mayor (TDM) en personas con diagnóstico de cáncer es reducida, existen numerosas investigaciones que respaldan la efectividad de las intervenciones psicosociales (202). La severidad de los síntomas del cáncer, como el cansancio y las náuseas, junto con los cronogramas demandantes de tratamiento, podrían dificultar la participación del enfermo en las sesiones de psicoterapia tradicional de 50 minutos por semana (169). En consecuencia, las sesiones de psicoterapia deben adaptarse a las necesidades del paciente, incorporando citas más breves, encuentros durante la quimioterapia y un mayor cercanía vía telefónica (169).

En Ecuador las guías de práctica clínica recomiendan la identificación y el abordaje de causas potencialmente tratables, la evaluación de efectos adversos e interacciones medicamentosas. Se recomienda las intervenciones psicosociales, la psicoterapia y en caso de ser necesario administrarse fármacos antidepresivos (ISRS o tricíclicos) tomando en cuenta las propiedades farmacológicas (197).

2. 4. 7. TRATAMIENTO ONCOLÓGICO CONVENCIONAL

TRATAMIENTO HORMONAL

El descubrimiento y estudio de receptores hormonales esteroides como reguladores de la expresión génica en el interior de las células, los cuales responden a la presencia de hormonas específicas, ha facilitado el desarrollo de terapias dirigidas contra tumores que son sensibles a estas hormonas (208). Algunos de los más representativos en este sentido son los receptores de estrógenos (RE), los receptores de andrógenos (RA) y los receptores de progesterona (RP) (208). El impedimento o la supresión de las vías de comunicación de estos receptores ha demostrado ser efectivo para tratar tumores que dependen de hormonas, especialmente carcinomas de próstata y de mama (208).

CÁNCER DE MAMA

La obstrucción de las rutas de comunicación de los receptores de estrógenos representa una terapia beneficiosa para pacientes cuyos tumores muestran una expresión de receptores hormonales en el 1% o más de las células tumorales (208).

TRATAMIENTO ABLATIVO

Castración quirúrgica o análogos de la hormona LHRH (aLHRH)

En mujeres premenopáusicas, la supresión permanente de la actividad ovárica puede lograrse a través de cirugía o radioterapia, o reversible gracias a la administración de aLHRH, que actúan inhibiendo el eje hipotálamo- hipófisis-ovario (208). La triptorelina y la goserelina son algunos de los análogos de la hormona liberadora de hormona luteinizante (aLHRH) utilizados en el campo clínico (208).

Inhibidores de la aromatasas (IA)

En mujeres posmenopáusicas, los estrógenos se sintetizan en tejidos periféricos, donde la enzima aromatasas, un citocromo P450, transforma los andrógenos suprarrenales en estrógenos (208). Los inhibidores de la aromatasas evitan la síntesis del estrógeno. Los inhibidores de la aromatasas de tercera generación, como el anastrozol, el letrozol y el exemestano, su unión con la enzima aromatasas es extremadamente selectiva (208).

BLOQUEO DEL RECEPTOR DE ESTRÓGENO (RE)

Moduladores del RE

El tamoxifeno es conocido como el modulador selectivo del receptor de estrógeno (SERM) principal, ya que produce una inhibición parcial de la transcripción. Aunque actúa como antagonista del estrógeno en el tejido mamario, en los huesos funciona como un agonista, el sistema cardiovascular y el metabolismo de las grasas, lo que resulta beneficioso para estos tejidos. (208). Es útil tanto en pacientes pre- como posmenopáusicas (208).

Down -reguladores del RE

Estos medicamentos son anti-estrógenos puros, lo que significa que no tienen acción agonista. El fulvestrant es el más utilizado en la terapia del cáncer de mama avanzado. Cuando se une al receptor de estrógeno (RE), el fulvestrant inhibe su dimerización, lo que conduce a la degradación del receptor y a una inhibición total de la transcripción (208). Sólo indicado en pacientes posmenopáusicas (208).

CÁNCER DE PRÓSTATA

El receptor de andrógenos (RA) es un receptor nuclear que regula la transcripción de genes asociados con esta ruta, controlando el crecimiento y diferenciación de las células que dependen de andrógenos (208). Desde el año 1941 se ha reconocido la ventaja terapéutica de la castración para disminuir los niveles de testosterona a menos de 50 ng/mL, lo que inhibe la proliferación de las células cancerosas de próstata que dependen de hormonas. Gran parte de los individuos responden de manera positiva a esta terapia inicial de supresión de andrógenos (208).

OPCIONES TERAPÉUTICAS ANTIANDROGÉNICAS

Terapia de privación androgénica

La extirpación quirúrgica de los testículos logra altas tasas de respuesta en casos avanzados de la enfermedad. Sin embargo, debido a sus efectos negativos en el bienestar psicológico y social de los pacientes, su aplicación ha sido reemplazada en gran medida por la castración química a través de los agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (aLHRH) (208). Se prefiere el uso de análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas (Gn-RH) sobre los tratamientos previos, debido a que no provocan el inicio del crecimiento tumoral observada con los agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (aLHRH) (208).

Inhibidores de la síntesis de andrógenos

Estos medicamentos tienen la capacidad de detener la producción de andrógenos suprarrenales al bloquear la actividad del citocromo P450 a nivel intratumoral, hepático, y en otras localizaciones (208). La abiraterona es el agente terapéutico más prescrito y la inhibición irreversible del citocromo P450 es la base de su funcionamiento, lo que resulta en una detención total de la producción de andrógenos en tumores, testículos y glándula suprarrenal (208).

Inhibidor del RA

Estos fármacos bloquean la vía de señalización del receptor de andrógenos al unirse a él. La flutamida y la bicalutamida son los antiandrógenos más antiguos, que comparten un mecanismo de acción comparable y muestran una gran afinidad con el receptor de andrógenos, especialmente en el caso de la bicalutamida (208). La enzalutamida es el más reciente inhibidor de la señalización del receptor de andrógenos añadido al arsenal terapéutico contra el cáncer de próstata, con capacidad para unirse al receptor de andrógenos (208).

TRATAMIENTO CITOTÓXICO

La quimioterapia es conocida también como terapia citotóxica, ya que provoca la muerte celular al interrumpir el ciclo celular, afectando la síntesis de proteínas y ácidos nucleicos, así como el proceso mediante el cual las células se dividen (208). La quimioterapia presenta importantes restricciones: su falta de selectividad, por lo tanto, tiene un impacto en todas las células del cuerpo, sobre todo si se encuentran en división activa. Además, existe la posibilidad de resistencia tumoral, que puede ser primaria (resistencia intrínseca) o adquirida después de la exposición al fármaco (resistencia adquirida) (208).

Tipos de quimioterapia

El abordaje del cáncer es multidisciplinario, abarcando desde la terapia quirúrgica, hasta la radioterapia y quimioterapia. Esta última se subdivide en diversas categorías según la intención del tratamiento respecto a las otras terapias y el modo de administración (208).

Intención de tratamiento

Quimioterapia neoadyuvante o de inducción

La quimioterapia neoadyuvante se emplea previamente a la terapia local, que puede incluir radioterapia o cirugía. Sus objetivos son reducir el tamaño del tumor para facilitar el tratamiento radical posterior, eliminar las micrometástasis subclínicas y mejorar la supervivencia. (208).

Quimioterapia adyuvante

La quimioterapia adyuvante se aplica posteriormente a la terapia local radical, que puede involucrar radioterapia o cirugía. El objetivo principal es erradicar micrometástasis subclínicas y reducir la probabilidad de recurrencias a distancia, con el fin de mejorar la supervivencia (208).

Quimioterapia para enfermedad avanzada

Este término se aplica a todas las terapias sistémicas que emplean quimioterapia cuando hay presencia de metástasis o cuando se descarta la terapia radical mediante cirugía y/o radioterapia del tumor primario debido a su avanzado estado, con el propósito de mejorar los síntomas y prolongar la vida, aunque no se persiga la curación (208)El propósito es proporcionar cuidados paliativos, que incluyen el control de la enfermedad, la reducción de la sintomatología y el mejoramiento tanto en cantidad como en la calidad de vida. Generalmente, implica el uso de un solo agente citotóxico o una mezcla de dos agentes (208).

Forma de administración

Quimioterapia concomitante con radioterapia

La quimioradioterapia, conocida como tratamiento combinado de quimioterapia y radioterapia, se administra de manera simultánea con la radioterapia. Su objetivo principal es mejorar el efecto de la irradiación al tiempo que reduce el riesgo de recurrencia local. Este enfoque terapéutico combinado también puede llevarse a cabo como tratamiento de inducción antes de la cirugía (neoadyuvancia) o después de la cirugía (adyuvancia) (208).

Quimioterapia de mantenimiento

La quimioterapia de mantenimiento se ha hecho más fácil por el desarrollo de modernos agentes citotóxicos con perfiles de toxicidad más manejables, lo que permite la continuación del tratamiento hasta que la enfermedad progresa, con una excelente tolerancia y adherencia por parte de los pacientes. Su propósito es prolongar el tiempo de vida mientras avanza la enfermedad en individuos que reciben cuidados paliativos (208).

FÁRMACOS ANTINEOPLÁSICOS

Disruptores directos del DNA

Agentes alquilantes

Los agentes alquilantes integran grupos alquilo que inducen la creación de enlaces dentro o entre las cadenas de ADN, lo que resulta en disfunción del ADN y eventualmente en la

muerte celular. Su actividad máxima se produce en el transcurso de la fase de reposo celular. Dichos agentes no son específicos de ninguna fase del ciclo celular (208).

Antimetabolitos

Los antimetabolitos son compuestos que actúan como análogos estructurales de metabolitos naturales, pero con modificaciones en su estructura química impiden la síntesis de bases purínicas o pirimidínicas que son necesarias para la síntesis de ácidos nucleicos. Estos fármacos son exclusivos de la fase S del ciclo celular (208).

Inhibidores de la topoisomerasa

Los inhibidores de la topoisomerasa dificultan la actividad de las enzimas topoisomerasas (tipo I y II), que son vitales para la replicación, transcripción y reparación del ADN. Al igual que los agentes alquilantes, estos fármacos no son exclusivos de ninguna fase particular del ciclo celular (208).

Agentes antimicrotúbulo

Los agentes antimicrotúbulo, ya sean productos naturales o sintéticos, provocan la desestabilización del microtúbulo, que es un componente crucial del huso mitótico requerido para la mitosis y la división celular. Estos fármacos detienen el ciclo celular durante la fase de mitosis (fase M) (208). Los alcaloides derivados de la vinca, obtenidos naturalmente del arbusto *Vinca rosea*, y los taxanos son dos tipos de agentes que actúan sobre los microtúbulos. Los alcaloides de la vinca se fusionan con la tubulina, una subunidad proteica esencial de los microtúbulos, lo que resulta en la disrupción del microtúbulo. Esta acción preferencial sobre el huso mitótico lleva a que la célula se detenga en la metafase del ciclo celular (208).

Los alcaloides que se encuentran en la vinca son conocidos por ser irritantes, lo que requiere infusiones rápidas durante su administración. Además, pueden causar íleo paralítico y toxicidad neuronal periférica. Por otro lado, los taxanos, derivados de la corteza del tejo, tienen un mecanismo de acción contrario a los alcaloides de la vinca, ya que estabilizan los microtúbulos en lugar de interrumpirlos. Uno de los eventos adversos medicamentosos más frecuentes de los agentes antimicrotúbulo es la toxicidad neuronal periférica, que es dependiente de la dosis. (208).

TRATAMIENTO ANTIDIANA

Grupos de terapia antidiaria

Las terapias antidiaria se dividen en tres categorías principales: 1) Terapia hormonal (detallada en la sección sobre tratamientos citotóxicos); 2) Terapia molecular dirigida; y 3) Terapia biológica, incluye anticuerpos reguladores del tumor y conjugados fármaco-anticuerpo.

Terapia dirigida molecularmente con biomarcador predictivo

Los biomarcadores predictivos son cambios moleculares específicos presentes en el tumor que se utilizan para reconocer a los sujetos que podrían beneficiarse de una terapia particular.

En muchos casos, el biomarcador coincide con la misma diana terapéutica. El tratamiento molecular dirigido generalmente se administra vía oral, y los eventos adversos están relacionados con la función normal de la diana en la homeostasis tisular, así como con posibles efectos fuera del objetivo terapéutico (Off-Target) (208). Un ejemplo de esto son los fármacos que bloquean la actividad de la tirosina cinasa del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y HER2. También se pueden emplear para inhibir la actividad de la enzima tirosina cinasa de proteínas como BCR-ABL, c-kit y PDGFR como parte del objetivo terapéutico (208).

Terapia dirigida molecularmente sin biomarcador predictivo

Actualmente, existen tratamientos moleculares dirigidos contra rutas oncogénicas para las cuales aún no se han identificado biomarcadores predictivos de efectividad. Estos tratamientos sin marcadores predictivos incorporan inhibidores de múltiples cinasas e inhibidores de mTOR. Los inhibidores de múltiples cinasas bloquean diversas proteínas involucradas en el crecimiento tumoral y la formación de nuevos vasos sanguíneos (angiogénesis). Por otro lado, mTOR (*objetivo terapéutico de rapamicina en mamíferos*) es un regulador crucial del crecimiento tanto de las células tumorales y endoteliales. Los inhibidores de mTOR ejercen efectos antitumorales tanto directamente sobre las células tumorales como al reducir la neoformación de vasos sanguíneos (208).

Anticuerpos monoclonales reguladores de tumor

La tecnología de hibridoma se utiliza para generar anticuerpos monoclonales reguladores de tumores. Actúan sobre las células tumorales directamente, el anticuerpo se une a una diana molecular específica para bloquear las vías de crecimiento tumoral, y/o indirectamente, estimulando la respuesta inmunitaria del individuo contra las células a las que se ha integrado el anticuerpo (208). Generalmente, se toleran bien. Los anticuerpos monoclonales están diseñados para atacar las siguientes dianas: HER2, EGFR, VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular), VEGFR2 y proteína sintética de fusión (208).

Conjugados fármaco-anticuerpo

El trastuzumab-emtansina (T-DM1) es un compuesto que combina el trastuzumab con un potente agente quimioterapéutico llamado DM1. Este conjugado permite la liberación selectiva del DM1 dentro de las células tumorales que expresan HER2 (208). Esta estrategia ofrece una acción antitumoral significativa sin los efectos tóxicos asociados con la quimioterapia convencional. El T-DM1 se utiliza específicamente en el tratamiento del cáncer de mama HER2-positivo (208).

TRATAMIENTO INMUNOLÓGICO

La inmunoterapia del cáncer pretende activar o potenciar la estimulación del sistema inmunológico del huésped para atacar células tumorales mediante mecanismos fisiológicos evadidos durante la tumorigénesis (208).

Inmunoestimuladores inespecíficos

Hay compuestos tanto naturales como sintéticos que pueden desencadenar una respuesta inmune o inflamatoria no específica que puede afectar a las células cancerosas. (208). Uno de los ejemplos más destacados es el bacilo de Calmette-Guérin (BCG), empleado en la terapia intravesical y prevención de carcinomas superficiales de vejiga (208).

Vacunas

Este tipo de terapia se considera inmunoterapia activa y su objetivo es activar linfocitos T específicos contra neoantígenos tumorales. Este antígeno puede ser específico del tumor o no específico. Las estrategias más comunes son aquellas basadas en péptidos, en células presentadoras de antígenos (generalmente, células dendríticas), células tumorales y DNA/RNA tumoral (208). Para potenciar la inmunogenicidad de las vacunas, con frecuencia se incorporan coadyuvantes (elementos no antigénicos que generan una respuesta inmunitaria inespecífica) como, por ejemplo, el factor de crecimiento GM-CSF.

Por el momento, única vacuna para uso clínico en Cáncer de próstata en estado avanzado y metastásico que no responde a la terapia hormonal para reducir los niveles de testosterona. Este tratamiento, conocido como Sipuleucel-T, consiste en una vacuna personalizada elaborada en base a las células mononucleares de la sangre del propio individuo, las cuales contienen células que presentan antígenos (208).

Citocinas

Las citocinas son moléculas proteicas solubles de peso molecular reducido, producidas temporalmente por diversas células del sistema inmunitario, que desempeñan un papel crucial en la regulación de la actividad de otras células (208). La interleucina 2 (IL-2), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) y el interferón α muestran actividad en ciertos tumores humanos (208).

Anticuerpos inhibidores de las proteínas de control inmune

La expresión de proteínas reguladoras de control inmune, como CTLA-4 o PD-1/PD-L1, es un mecanismo de evasión del sistema inmunológico por parte de las células tumorales capaz de inducir tolerancia e inhibir o evitar una respuesta celular T antitumoral (208). CTLA-4 es un receptor que inhibe la activación temprana de los linfocitos T (208). La activación de la vía PD-1/PD-L1 provoca la fatiga de los linfocitos T específicos del tumor. Se han creado varios anticuerpos monoclonales que apuntan a PD-1 o PD-L1 (208).

Terapia celular adoptiva

La terapia celular adoptiva (TCA) abarca diversas formas de inmunoterapia que implican la infusión de células inmunes con capacidad para combatir el tumor. Por lo general, este procedimiento incluye la selección y/o modificación genética de las células, su expansión en el laboratorio, la reintroducción en el paciente (a menudo después de eliminar selectivamente las células inmunes del receptor) y la proliferación adicional de las células inmunes en el cuerpo del paciente (208).

La TCA implica la infusión de linfocitos T obtenidos del propio tejido tumoral del paciente. Antes de reintroducirse en el paciente, la especificidad de estos linfocitos puede modificarse genéticamente para expresar receptores de linfocitos T específicos para el antígeno (Ag) o introduciendo un receptor de antígeno quimérico (CAR), entre otros enfoques. (208).

Virus oncolíticos

Los virus oncolíticos tienen un potencial antineoplásico dual. Por un lado, pueden inducir la muerte celular inmunogénica al replicarse selectivamente en las células tumorales, lo que resulta en la liberación de antígenos tumorales. Por otro lado, estos virus también pueden desencadenar una respuesta inmunitaria por parte del huésped (208). En 2015, se autorizó la terapia intradérmica del virus oncolítico intradérmicos llamado talimogene laherparepvec (T-VEC) para el tratamiento del melanoma avanzado. Este virus es una forma modificada del virus del herpes simplex tipo 1 que contiene un gen que codifica para el factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos (GM-CSF) (208).

2. 4. 8. FACTORES PSICOLÓGICOS, SOCIALES Y ESPIRITUALES

El cáncer avanzado también presenta desafíos psicológicos, sociales y espirituales. Los individuos con enfermedad avanzada que tienen síntomas físicos (p. ej., dolor) tienen una mayor angustia psicológica (209,210). Las preocupaciones existenciales y sociales también contribuyen al sufrimiento en el cáncer avanzado (171). Las preocupaciones existenciales y sociales también contribuyen al sufrimiento en el cáncer avanzado.

Un estudio de 381 individuos con diagnóstico de cáncer encontró que, mientras que los problemas físicos representaban aproximadamente la mitad (49,5%) de los informes de sufrimiento de los pacientes, las preocupaciones psicológicas, existenciales y sociales representaban el 14,0%, 17,7% y 18,8%, respectivamente (211). Es de destacar que a menudo los pacientes con depresión o ansiedad tienen redes sociales más pequeñas y menos participación en comunidades espirituales o religiosas (212). Un enfoque de cuidados paliativos integrados puede garantizar una evaluación y un tratamiento adecuados del malestar psicológico, social y espiritual (171).

2. 5. CUIDADOS PALIATIVOS

Existen diversas definiciones acerca de cuidados paliativos. La OMS describe al cuidado paliativo como “un enfoque para mejorar la calidad de vida de los pacientes y sus familias que enfrentan los problemas asociados con enfermedades potencialmente mortales (213). Incluye la prevención y el alivio del sufrimiento mediante la identificación temprana, evaluación y tratamiento del dolor y otros problemas físicos, psicosociales y espirituales” (213).

Los cuidados paliativos se basan en un enfoque de equipo interdisciplinario (enfermería, trabajo social, médico, capellanía) para cuidar a la unidad del paciente (paciente, familia y cuidadores) durante la enfermedad avanzada, desde el diagnóstico hasta la muerte o la curación (202,203). Una enfermedad terminal con un pronóstico de meses a años de vida sostenida puede dar lugar a mecanismos de afrontamiento como la negación, la creación de significado para la vida y la muerte o la desmoralización (22).

Los sentimientos de desmoralización pueden incluir depresión, pérdida de significado, impotencia, remordimiento, desesperanza, un mayor deseo de una muerte acelerada o ideas suicidas (214). Estos sentimientos pueden conducir a una desconexión de los seres queridos o de las fuentes espirituales de trascendencia (22,214). La psilocibina puede tener un papel indirecto pero crucial en la elevación de los fundamentos sociales y culturales de los cuidados paliativos, transformando lo que se consideran posibles resultados de los cuidados paliativos (22). Con una perspectiva renovada y efectos enteogénicos, un individuo tiene la oportunidad de curar patrones psiconeurológicos inadaptados o angustiantes, como aquellos acostumbrados a "síntomas" como predecir excesivamente una pérdida o tragedia, sentimientos de desconexión, bajo sentido de autoestima, hiperalgesia o dolor neuropático (22).

Los objetivos del tratamiento dentro de los cuidados paliativos incluyen abordar estos síntomas en lo que respecta a enfermedades que limitan la vida, como aumentar la comodidad, optimizar la calidad de vida y aliviar el dolor independientemente de la etiología (22). Es notable que en el ámbito de la terapia paliativa la nueva evidencia sugiere que la psilocibina, entre otros psicodélicos clásicos, puede ser beneficiosa para cada uno de estos dominios, no sólo para su tratamiento, sino también para promover nuestra comprensión de los elementos que se sustentan mutuamente en los aspectos espiritual, físico y psicodélico. síntomas emocionales (215).

Los metaanálisis y las revisiones sistemáticas revelan que la mayoría de los ensayos clínicos muestran beneficios y seguridad con la terapia asistida con psilocibina en el contexto de la atención de enfermedades potencialmente mortales (22). El cáncer avanzado es complejo, tanto en términos de comprender las trayectorias únicas de la enfermedad como de lidiar con una carga de síntomas que abarca los dominios físico, social, emocional y espiritual. El tratamiento debe abordar esta complejidad. Un enfoque que integre los cuidados paliativos en el plan de tratamiento para individuos con enfermedad avanzada reducirá la carga general de síntomas, mejorará la calidad de vida y posiblemente mejorará la supervivencia (174–176,216,217).

2. 6. CONSIDERACIONES ÉTICAS Y SEGURIDAD

El uso de sustancias psicodélicas en entornos clínicos plantea desafíos éticos y de seguridad. Es importante considerar los aspectos relacionados con el consentimiento informado, el

acompañamiento terapéutico adecuado y la gestión de los posibles eventos adversos medicamentosos. La seguridad y el bienestar de los pacientes deben ser prioritarios en cualquier estudio que involucre la administración de psilocibina. El presente estudio usará datos previos de ensayos clínicos controlados aleatorizados, estudios observacionales de cohorte o casos y controles, por lo tanto, es seguro y ético realizar esta investigación.

En conclusión, la efectividad de la sustancia psilocibina como terapia complementaria de la depresión y ansiedad en pacientes con cáncer en etapas avanzadas muestra resultados prometedores y con una seguridad considerable, pero aún limitados. La investigación previa ha señalado la necesidad de estudios más amplios.

CAPITULO 3: METODOLOGÍA

3. 1. JUSTIFICACIÓN

La realización de la presente investigación se justifica por diversas razones que resaltan la importancia y el potencial de este estudio en el campo de la medicina y la psicología. A continuación, se exponen los motivos fundamentales.

Conveniencia: La sintomatología depresiva, ansiosa y dolorosa en pacientes con cáncer en etapas avanzadas es una preocupación clínica relevante, debido a su impacto desfavorable sobre la calidad de vida de estos sujetos (6). Es conveniente investigar la eficacia de la psilocibina como tratamiento complementario, ya que es una opción terapéutica adicional para aliviar dichos síntomas y mejorar el bienestar psicológico de aquellos pacientes.

Relevancia social: El cáncer es una enfermedad de alta prevalencia a nivel mundial y afecta a un gran número de personas (6,218). La identificación de intervenciones efectivas para el manejo de la sintomatología depresiva y ansiosa en pacientes con cáncer avanzado es de gran relevancia social, ya que contribuye a mejorar la calidad de vida de estos pacientes y ofrece alternativas de tratamiento más amplias.

Implicaciones prácticas: La psilocibina ha mostrado resultados prometedores en el manejo de depresión y ansiedad en otros ambientes clínicos (2–5,7). Confirmar su eficacia en pacientes con cáncer avanzado tiene importantes implicaciones prácticas, ya que permite incorporar esta intervención complementaria en los protocolos de atención y cuidado de estos pacientes, mejorando su bienestar emocional y su capacidad para enfrentar los desafíos asociados al cáncer.

Valor teórico: La investigación sobre la eficacia de la psilocibina como tratamiento complementario en humanos con cáncer avanzado aporta conocimientos teóricos significativos al campo de la medicina y la psicología. Se amplía la comprensión de los mecanismos subyacentes de la psilocibina y su impacto en la sintomatología depresiva y ansiosa en un grupo de pacientes específico, generando conocimientos que podrían ser aplicables a otros contextos clínicos y condiciones médicas.

Utilidad metodológica: La realización de una revisión sistemática y metaanálisis de estudios controlados y aleatorizados permite recopilar y sintetizar la evidencia científica existente de manera rigurosa. Esto brinda una evaluación más objetiva de la efectividad farmacológica de la sustancia psilocibina en humanos con diagnóstico de cáncer avanzado, utilizando un enfoque metodológico que permite obtener conclusiones basadas en evidencia científica actualizada.

En resumen, la investigación propuesta tiene una alta conveniencia y relevancia social, con implicaciones prácticas significativas para el tratamiento de síntomas depresivos y ansiosos en pacientes con cáncer en etapas avanzadas. Además, posee un valor teórico importante y utiliza una metodología rigurosa que permite obtener conclusiones respaldadas por la evidencia científica. Estos factores justifican la realización de este estudio y su contribución al campo de la medicina y la psicología. Se abre la oportunidad a la investigación en Latinoamérica, tomando en cuenta la presencia de Hongos psilocybe en territorio ecuatoriano.

3. 2. PROBLEMA DE INVESTIGACIÓN

La existencia de síntomas depresivos, ansiedad y dolor es frecuente en humanos con cánceres en etapas avanzadas, lo cual impacta negativamente en su calidad de vida. El cáncer en etapas avanzadas, que frecuentemente representa un gran reto para los pacientes, sus seres queridos y los equipos médicos, tiene un impacto significativo en la salud física y emocional del paciente (1). Los pacientes con cáncer a menudo desarrollan un síndrome crónico y clínicamente significativo de angustia psicosocial caracterizado por un estado de ánimo deprimido, ansiedad y calidad de vida reducida. Se estima que hasta el 40 % de los pacientes con cáncer cumplen los criterios diagnósticos de un trastorno del estado de ánimo (6,218).

A pesar de la disponibilidad de tratamientos convencionales para la depresión y la ansiedad, estos medicamentos tienen una eficacia limitada, pueden provocar efectos secundarios y están vinculados a problemas de adherencia por parte del paciente (13). Es crucial explorar opciones adicionales que alivien a estos pacientes y mejoren su bienestar psicológico.

La psilocibina, un alucinógeno psicodélico, ha mostrado eficacia en el manejo terapéutico de la depresión y ansiedad en otros contextos clínicos (3,6,14,16,17,218). Es importante destacar que la psilocibina presenta el perfil de seguridad bastante óptimo de entre todas las drogas psicodélicas. (9–11). Sin embargo, su efectividad en humanos con cáncer en etapas avanzadas aún no ha sido suficientemente investigada.

En una investigación aleatorizada doble ciego, se determinó la efectividad de la psilocibina y dentro de los resultados se evidencia que, a los 6 meses de seguimiento, cerca del 80 % de los voluntarios mantuvieron reducciones clínicamente relevantes en el estado de ánimo deprimido y ansiedad (7). Además, en tres estudios controlados, la psilocibina puede reducir los síntomas de depresión y ansiedad en el contexto del malestar psicológico relacionado con el cáncer durante un período de al menos seis meses después de una sola intervención para los trastornos del estado de ánimo y de trastornos de ansiedad (17).

Por lo tanto, es necesario establecer la relación entre la administración de psilocibina y la disminución de los signos o síntomas depresivos y ansiosos en individuos con cáncer en etapas avanzadas. Esto permitirá evaluar si la psilocibina puede ser una opción terapéutica

complementaria eficaz en este grupo de pacientes, reduciendo los síntomas depresivos y ansiosos, mejorando su calidad de vida y bienestar psicológico.

El planteamiento del problema se enmarca en la ausencia de conocimientos específicos sobre la eficacia de la psilocibina en pacientes con cáncer avanzado. Al explorar esta relación, se contribuye al cuerpo de conocimiento existente en el campo de la medicina y se podrán establecer precedentes para el uso de la psilocibina como tratamiento complementario en esta población.

El estudio se enfocó en evaluar la eficacia de la psilocibina como tratamiento complementario en pacientes adultos mayores de 18 años, con cánceres en etapas avanzadas. Se utilizó una metodología de revisión sistemática y metaanálisis de estudios controlados y aleatorizados para obtener conclusiones basadas en evidencia científica sólida.

3. 2. 1. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la eficacia de la psilocibina como tratamiento complementario en la disminución de signos y síntomas depresivos y ansiosos en individuos con cáncer en etapas avanzadas?

Componentes de la pregunta PICO:

P: Adultos con cáncer en etapa avanzada

I: Terapia con psilocibina

C: Terapia con placebo

O: Disminución de síntomas depresivos y ansiosos

3. 3 OBJETIVOS

3. 3. 1. OBJETIVO GENERAL

1. *Evaluar la eficacia de la psilocibina como tratamiento complementario en la disminución de la sintomatología depresiva y ansiosa en individuos con cáncer en etapas avanzadas.*

3. 3. 2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 1 *Analizar la prevalencia y el impacto de la depresión y ansiedad en pacientes con cáncer avanzado, a través de la revisión de estudios epidemiológicos y de salud mental.*
- 2 *Investigar los mecanismos de acción de la psilocibina y su potencial para modular los síntomas depresivos y ansiosos en contextos clínicos oncológicos y no oncológicos.*
- 3 *Realizar una revisión sistemática y metaanálisis de ensayos clínicos controlados aleatorizados, estudios observacionales de cohorte o casos y controles previos que*

evalúen la eficacia de la psilocibina en individuos con cáncer avanzado, analizando los resultados obtenidos.

- 4 *Evaluar los efectos adversos y la seguridad de la administración de psilocibina en individuos con cáncer en etapas avanzadas, considerando aspectos éticos y prácticos.*
- 5 *Comparar los resultados de la intervención con psilocibina frente a intervenciones estándar o placebo en términos de disminución de signos y síntomas depresivos y ansiosos en individuos con cáncer avanzado.*
- 6 *Establecer recomendaciones y conclusiones basadas en la evidencia científica recopilada, en relación con la terapia de psilocibina como terapia complementaria en individuos con cáncer en etapas avanzadas, resaltando su viabilidad, efectividad y posibles implicaciones clínicas.*

3. 4. HIPÓTESIS

3. 4. 1. HIPÓTESIS NULA

No existe diferencia significativa en la disminución de los signos y síntomas depresivo y ansiosos en pacientes con cáncer en etapas avanzadas tratados con psilocibina comparado con los tratados con placebo o tratamiento estándar.

3. 4. 2. HIPÓTESIS ALTERNATIVA

Existe una diferencia significativa en la disminución de signos y síntomas depresivos y ansiosos en individuos con cáncer en etapas avanzadas tratados con psilocibina en contraposición al grupo placebo o tratamiento estándar.

3. 5. DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

El diseño del estudio es una investigación observacional a manera de revisión sistemática y metaanálisis, el cual no recolectó muestras biológicas, utilizó datos de estudios previamente publicados. La población estudiada fueron adultos con cáncer en etapas avanzadas con sintomatología depresiva y ansiosa.

El tamaño muestral se calculó tras realizar la depuración e inclusión de estudios, utilizando fórmulas estadísticas apropiadas para el tipo de estudio y objetivos planteados. La población estudiada estuvo compuesta por participantes adultos, superiores a los 18 años, con diagnóstico de cáncer en etapas avanzadas.

3. 6. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

En la *tabla 8* se resume la operacionalización de variables que se estudiaron en el presente proyecto de investigación.

Variable	Definición	Dimensión	Indicador	Escala	Tipo
Género	Característica de identidad relacionada con el sexo del individuo	Nominal	Masculino y femenino	Catógica	Cualitativa
Tipo de cáncer	Tipo específico de cáncer que afecta a los pacientes	Nominal	Cáncer pulmonar, cáncer mamario, cáncer de colon, etc.	Catógica	Cualitativa
Estado de tratamiento	Estado actual del tratamiento recibido por los pacientes	Nominal	Recibiendo psilocibina, recibiendo antidepresivos/placebo, tratamiento convencional, sin tratamiento	Catógica	Cualitativa
Grado de cáncer	Etapa en la que se encuentra el cáncer diagnosticado en los pacientes	Ordinal	Etapa I, etapa II, etapa III, etapa IV	Ordenada	Cualitativa
Calidad de vida	Percepción subjetiva del bienestar general y satisfacción con la vida de los pacientes	Ordinal	Muy baja, baja, moderada, alta, muy alta	Ordenada	Cualitativa
Grado de dolor	Intensidad del dolor experimentado por los pacientes	Ordinal	Sin dolor, leve, moderado, intenso	Ordenada	Cualitativa
Edad	Edad de los participantes en el estudio	Discreta	Valores enteros que representan la edad	Numérica	Cuantitativa
Número de sesiones de psilocibina	Cantidad de sesiones de psilocibina que reciben los pacientes	Discreta	Valores enteros que representan la cantidad de sesiones	Numérica	Cuantitativa
Duración de tratamiento	Tiempo en semanas o meses de duración del	Continua	Valores numéricos que representan el tiempo	Numérica	Cuantitativa

con psilocibina	tratamiento con psilocibina				
Niveles de ansiedad	Intensidad de ansiedad experimentada por los pacientes. Escala: HAM-A (Anxiety). STAI-Trait Anxiety. Death Anxiety Scale (DAS)	Continua	Valores numéricos que representan la intensidad	Numérica	Cuantitativa
Niveles de depresión	Intensidad de la depresión experimentada por los pacientes. Escala: Beck Depression Inventory (BDI). GRID-HAMD-17 (Depression). HADS Depression. Quick Inventory of Depressive Symptoms (QIDS)	Continua	Valores numéricos que representan la intensidad	Numérica	Cuantitativa
Cambios en la calidad de vida:	Mejora o empeoramiento en la calidad de vida de los pacientes después del tratamiento con psilocibina. Escala: MQOL (Overall Calibri Quality of Life)	Continua	Valores numéricos que representan la mejora o empeoramiento	Numérica	Cuantitativa

Tabla 8. Operacionalización de variables.

3. 7. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

En el presente estudio se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados que cumplieran los siguientes criterios: 1) Adulto de 18-65 años. 2) Diagnóstico de cáncer en etapas avanzadas. 3) Terapia con psilocibina. 4) Tratamiento con placebo. 5) Sintomatología depresiva y ansiosa. 6) Estudios publicados en inglés y español.

3. 8. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

En el presente estudio se excluyeron los estudios que cumplieran los siguientes criterios: 1) Pacientes menores de 18 años. 2) Cáncer en etapa temprana. 3) Estudios que no incorporan grupo control. 4) Estudios que no hayan recibido tratamiento con antidepresivos o placebo. 5) Estudios que no reportaron información suficiente sobre los resultados o intervenciones. 6) Investigaciones con elevado riesgo de sesgo metodológico. 7) Investigaciones que no estuvieron disponibles en formato completo. 8) Estudios que no midieron los resultados definidos en los objetivos. 9) Estudios que no contaban de consentimiento informado.

3. 9. VARIABLES DE LA INVESTIGACIÓN

Las variables cualitativas nominales incorporadas en el estudio son: Género: Masculino y femenino; Tipo de cáncer: Cáncer pulmonar, cáncer mamario, cáncer de colon, cáncer de piel, etc.; Estado de tratamiento: Recibiendo psilocibina, recibiendo antidepresivos/placebo, tratamiento convencional, sin tratamiento.

Las variables cualitativas ordinales incluidas en el estudio son: Grado de cáncer: Etapa I, etapa II, etapa III, etapa IV; Calidad de vida: Muy baja, baja, moderada, alta, muy alta; Grado de dolor: Sin dolor, leve, moderado, intenso.

Las variables cuantitativas discretas son: Edad: Valores enteros que representen la edad de los participantes; Número de sesiones de psilocibina: Valores enteros que representan la cantidad de sesiones de psilocibina recibían.

Las variables cuantitativas continuas incluidas son: Duración de tratamiento con psilocibina: Valores numéricos que representen el tiempo en semanas o meses el tratamiento con psilocibina; Niveles de ansiedad: Valores numéricos que representan la intensidad de ansiedad experimentada (medido con escalas específicas); Niveles de depresión: Valores numéricos que representan la intensidad de la depresión experimentada por los pacientes (medido con escalas específicas); Modificaciones en la calidad de vida: Valores numéricos que representan la mejora o empeoramiento en la calidad de vida de los pacientes después de recibir tratamiento con psilocibina.

3. 10. PROCEDIMIENTO DE RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

Se realizó una revisión sistemática de la literatura relevante conforme con las guías y pautas de la declaración de elementos de informe preferidos para revisiones sistemáticas y metaanálisis (PRISMA) (219). Se ejecutó una exploración en las bases de datos electrónicas PubMed, Scopus, Cochrane Library, ClinicalKey con los siguientes términos de búsqueda MeSH y operadores booleanos: ((Psilocybin) AND (Cancer OR Oncology OR Efficacy OR Anxiety OR Depression)).

Los parámetros de búsqueda se restringieron para incluir estudios publicados en inglés y español, compuestos por humanos, y con fecha desde el 2010 hasta el 2023. Se evaluaron las

citas incluidas en los artículos seleccionados en busca de investigaciones extra que merecieran su inclusión que no aparecieron durante las búsquedas electrónicas iniciales dentro de las bases de datos antes mencionadas. Se utilizaron filtros de búsqueda como herramienta de automatización para eliminar los artículos no relevantes.

Se realizó un screening de 602 estudios mediante una revisión rápida del título, resumen y contenido de cada artículo, de los cuales se eligieron 10 estudios para una revisión de elegibilidad, 3 estudios cumplieron los criterios de inclusión, exclusión, elegibilidad, y están acorde a los objetivos de la presente investigación. Se resumen los estudios en la *Figura 9*.

3. 11. PLAN DE ANÁLISIS DE DATOS

Se elaboró el análisis estadístico a partir de la extracción de los datos arrojados por los tres ensayos clínicos aleatorizados seleccionados. Se usaron los datos de media, desviación estándar y total de participantes de las escalas de depresión y ansiedad, Beck Depression Inventory (BDI) y STAI-Trait Anxiety. Se realizó el metaanálisis para cada variable continua antes de empezar la exposición, a las 2-6 semanas y a los 6 meses después de la exposición. No se incluyeron otras escalas debido a la falta de datos necesarios para realizar el metaanálisis respectivo. Se realizó el metaanálisis con el programa Review Manager Web (RevMan Web) (220).

3. 12. ASPECTOS BIOÉTICOS

La consideración de los aspectos éticos es fundamental en cualquier investigación que involucre a seres humanos. En el caso de este estudio, la exención del proyecto por parte del Comité de Ética en Investigación de Seres Humanos (CEISH - PUCE) con el código EO-160-2023, V1, es un indicador clave de que se ha prestado atención a estos principios fundamentales. A continuación, se exploran algunos aspectos bioéticos relevantes en el contexto de la presente investigación, tomando en cuenta la naturaleza del metaanálisis y la revisión sistemática:

1. Consentimiento Informado: Exención Justificada: Dado que la investigación se basa en la recopilación y análisis de datos previamente publicados, es lógico que no se haya requerido el consentimiento informado de los participantes individuales. La exención otorgada por el CEISH – PUCE código EO-160-2023, V1 respalda la validez ética de esta decisión.

2. Confidencialidad y Anonimato: Protección de la Privacidad: Al trabajar con datos ya publicados, la confidencialidad y el anonimato de los participantes no son un problema directo, ya que la información ya está en el dominio público. Sin embargo, la ética de la revisión sistemática implica tratar los datos con la misma diligencia y respeto por la privacidad que se aplicaría en un estudio primario.

3. Beneficencia y No Maleficencia: Consideración del Bienestar: En este tipo de investigación, donde no se llevó a cabo una intervención directa con los participantes, los principios de beneficencia y no maleficencia se aplican al aseguramiento de que los datos recopilados y analizados se utilizaron de manera ética y para el beneficio general de la comunidad científica y atención de la médica.

4. Equidad y Justicia: Inclusión y Representación: La revisión sistemática busca incluir estudios relevantes y representativos. La atención a la equidad y la justicia se manifiesta en la inclusión de una variedad de estudios que representan la diversidad de la población en estudio, garantizando que los resultados sean aplicables a grupos diversos.

5. Transparencia y Rigor Metodológico: Integridad en la Investigación: La transparencia y el rigor metodológico son aspectos cruciales para la ética en la investigación. La presentación clara de los métodos utilizados en la revisión sistemática y el metaanálisis garantiza la integridad del estudio y facilita la evaluación crítica por parte de la comunidad científica.

6. Evaluación de Riesgos y Beneficios: Análisis Cuidadoso: aunque el riesgo directo para los participantes es mínimo en este tipo de investigación, es fundamental que se valore los riesgos potenciales y los beneficios derivados de la investigación, incluso cuando se trata de datos publicados.

7. Respeto por la Autonomía: Enfoque Ético: La investigación basada en metaanálisis y revisión sistemática debe respetar los principios de autonomía, aunque no se solicite el consentimiento individual. Esto se logró mediante un enfoque ético y transparente en la selección, análisis y presentación de los datos.

8. Cumplimiento de Normativas y Directrices: Normativas Éticas: La investigación debe cumplir con todas las normativas éticas y directrices establecidas por la institución y organismos reguladores pertinentes. La exención otorgada por el CEISH - PUCE sugiere que se ha realizado una evaluación ética adecuada.

CAPITULO 4: RESULTADOS

4. 1 IDENTIFICACIÓN Y SELECCIÓN DE ESTUDIOS

Como resultado de la búsqueda en 4 bases de datos seleccionadas se obtuvieron un total de 2070 artículos. Se utilizaron herramientas de automatización a manera de filtro según temporalidad y tipo de estudio lo cual eliminó 1339 artículos, además se eliminaron 58 artículos duplicados y 71 artículos se eliminaron porque evaluaban otras patologías, eran revisiones breves o comentarios de perspectivas futuras en el tratamiento psicodélico.

Se cribaron 602 artículos mediante revisión breve de título y resumen, de los 592 se eliminaron por no cumplir con los criterios de inclusión o exclusión y evaluar la eficacia de la psilocibina en otros contextos clínicos no contemplados en este estudio.

Se evaluaron 10 artículos científicos que evalúan la eficacia de la psilocibina en contextos clínicos similares, sin embargo, después de analizar detalladamente los estudios se eliminaron porque no cumplen los criterios de inclusión y exclusión, contenían información no pertinente, no evaluaban las variables que se deseaba estudiar, no evaluaban específicamente la eficacia de la psilocibina en cáncer.

En total se incluyeron 3 ensayos clínicos aleatorizados que contemplan la efectividad de la psilocibina como terapia para depresión y ansiedad en individuos oncológicos, que cumplen los criterios de inclusión y exclusión, y evalúan específicamente las variables que se busca estudiar y analizar. En la figura 9. Se detalla el flujograma PRISMA con los pasos para la selección de estudios.

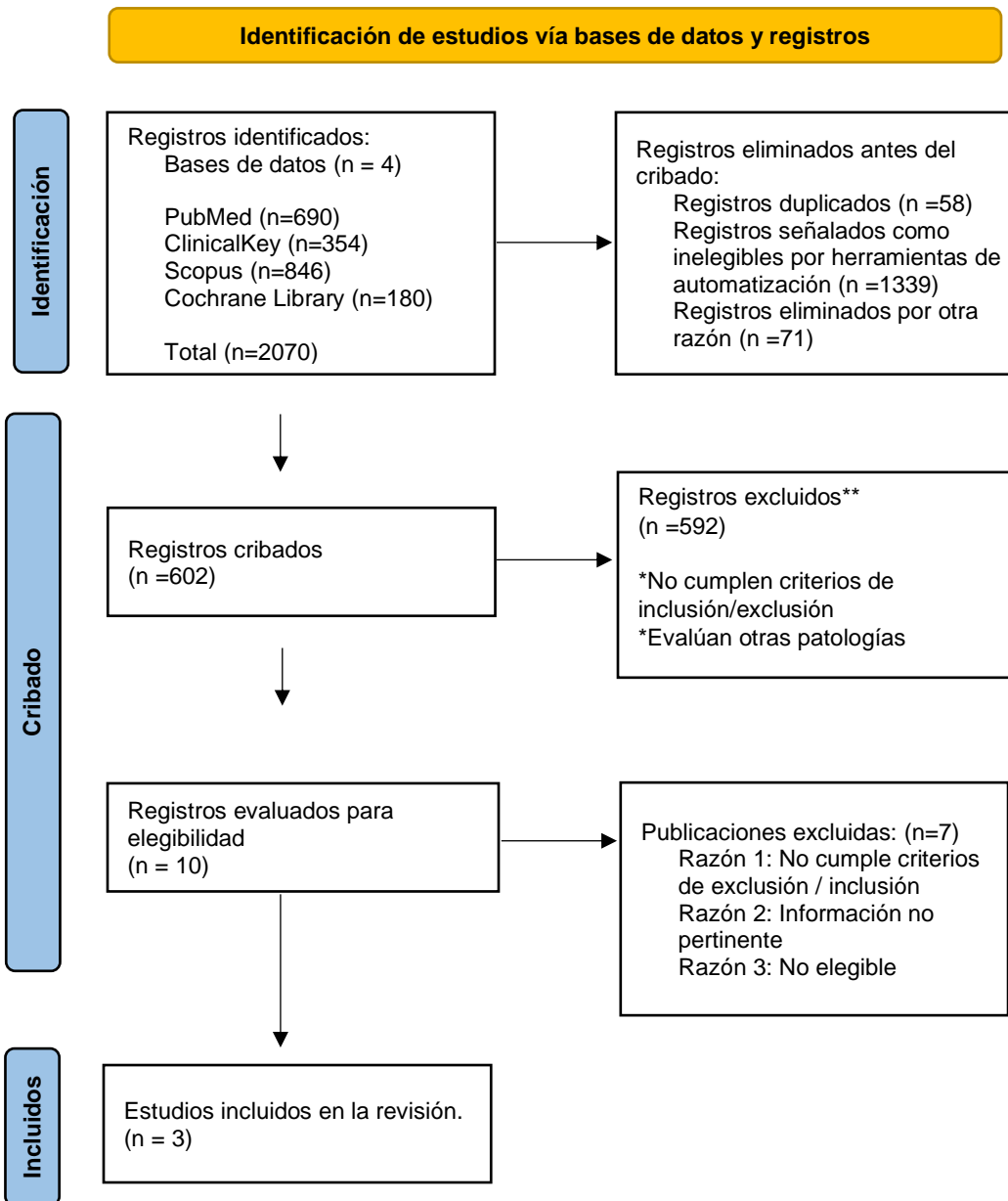


Figura 9. Flujograma PRISMA 2020 para revisiones sistemáticas. Tomado y adaptado de: *Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ 2021;372: n71. doi: 10.1136/bmj. N71.*

4. 2. CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS

En la *Tabla 9* se muestra características y datos demográficos de las 3 investigaciones incluidas en la revisión sistemática y metaanálisis. La muestra de participantes fue de 92 personas, 46 pertenecían al grupo de intervención y 46 al grupo control. Los 3 estudios hasta las 6 semanas no se abandonaron o perdieron el seguimiento de los participantes, pero a los 6 meses los participantes que lo completaron fueron 77, 41 pertenecían al grupo de

intervención y 36 al grupo control. 15 participantes que no lo completaron, por abandono del estudio o muerte de los participantes.

Los 3 estudios presentan los resultados en la escala de depresión con Beck Depression Inventory (BDI) a manera de gráfico, también presentan los resultados de ansiedad en la escala STAI-Trait Anxiety a manera de gráfico. Los 3 estudios reportan otros resultados, sin embargo, no se reportan de manera similar para ser evaluados dentro del metaanálisis, por lo tanto, los resultados de las variables no son comparables.

Estudio / Año	Revista indexada	Diseño del estudio	Tamaño de muestra (Intervención / Control)	Dosis	Grupo control	Efectos adversos severos	Resultados principales reportados
Griffiths et al., 2016 (7)	SAGE Journals. Journal of Psychopharmacology.	Ensayo clínico controlado / Doble ciego	51 (26/25)	Dosis única oral: 0.20mg/kg (22 a 30 mg/70kg). Dosis alta	Dosis oral única con psilocibin a: 1 a 3 mg/70kg. Dosis baja	No	GRID – HAMD - 17 (Depression). Beck Depression Inventory (BDI). HADS Depression. HAM-A (Anxiety). STAI-Trait Anxiety. POMS Total Mood Disturbance. Brief Symptom Inventory (BSI). MQOL (Overall Quality of Life). MQOL (Meaningful Existence). LAP-R Death Acceptance. LOT-R (Optimism).
Grob et al., 2011 (2)	JAMA. Psychiatry . Arch Gen Psychiatry	Ensayo clínico controlado / Doble ciego	12 (6/6)	Dosis única oral: 0.20mg /kg	Niacina 250mg	No	Heart Rate. Systolic Blood Pressure, mm Hg. Diastolic Blood Pressure, mm Hg. 5-Dimension Altered States of Consciousness profile (5D-ASC). BDI Score. POMS Score. STAI State Anxiety Score.

STAI Trait
Anxiety Score.

Ross et al., 2016 (5)	SAGE Journals. Journal of Psychopharmacology.	Ensayo clínico controlado / Doble ciego	29 (14/15)	Dosis única oral: 0.3mg/kg	Niacina 250mg	No	HADS Anxiety. HADS Depression. BDI Score. STAI-State Anxiety STAI-Trait Anxiety.
-----------------------	-----------------------------------------------	-----------------------------------------	------------	----------------------------	---------------	----	----------------------------------------------------------------------------------

Tabla 9. Características y datos demográficos de los estudios utilizados.

4. 3. DESCRIPCIÓN DE LOS RESULTADOS RECOPIADOS DE LOS ESTUDIOS: EFECTOS DE LA PSILOCIBINA VS PLACEBO SOBRE LA DEPRESIÓN Y ANSIEDAD EN PACIENTES CON CÁNCER

A continuación, en la *tabla 10* se describen los resultados de la eficacia de la psilocibina vs placebo sobre las escalas Beck Depression Inventory (BDI) y STRAIT – Trait Anxiety, descritas a manera de media y desviación estándar.

Autor y año de publicación	Tiempo	Grupo intervención (Psilocibina) Media / DE	Grupo control (Placebo) Media / DE	Valor de P
Beck Depression Inventory (BDI)				
Griffiths et al., 2016	Baseline	17.77 (± 1.61)	18.40 (± 1.09)	NR
	2-6 semanas	7 (± 1.39)	12.92 (± 1.58)	P < 0.01
	6 meses	6.17 (± 1.26)	8 (± 1.5)	NR
Grob et al., 2011	Baseline	16.1 (± 3.6)	14.5 (± 3.5)	NR
	2-6 semanas	10 (± 2.7)	14 (± 2.5)	NR
	6 meses	6 (± 2.7)	NR	NR
Ross et al., 2016	Baseline	16 (± 0.80)	17 (± 0.80)	P < 0.05
	2-6 semanas	6 (± 1.5)	14 (± 1.5)	P < 0.01
	6 meses	6 (± 3.5)	9 (± 3.5)	NR
STAI – Trait Anxiety				
Griffiths et al., 2016	Baseline	47.73 (±1.91)	47.46 (±1.62)	NR
	2-6 semanas	36.64 (± 1.84)	40.48 (± 2.11)	P < 0.05
	6 meses	35.32 (± 2.18)	36.83 (± 2.08)	NR
Grob et al., 2011	Baseline	44 (± 1.75)	41 (± 3)	NR
	2-6 semanas	36 (± 1)	40 (± 1.5)	P < 0.01
	6 meses	35 (± 1.5)	NR	NR
Ross et al., 2016	Baseline	48 (± 1)	48 (± 1)	NR
	2-6 semanas	35 (± 0.8)	42 (± 0.8)	P < 0.01
	6 meses	30 (± 1)	35 (± 1)	NR

Tabla 10. Descripción de los resultados de medias y desviación estándar de los ensayos clínicos aleatorizados seleccionados. NR: No reportado. DE: Desviación Estándar.

4. 4. RESULTADOS PRINCIPALES

4. 4. 1 ANÁLISIS ESTADÍSTICO EN DEPRESIÓN: EFECTO DE LA PSILOCIBINA SOBRE LA DEPRESIÓN SEGÚN LA ESCALA DE BECK DEPRESSION INVENTORY (BDI)

En la línea de base, no se notaron diferencias significativas entre el grupo de psilocibina y el grupo de control en términos de depresión, lo que sugiere que las condiciones iniciales eran comparables. Sin embargo, a las 2-6 semanas, se manifestó un cambio significativo en la sintomatología depresiva, indicando una mejora sustancial en el grupo tratado con psilocibina en comparación con el grupo de control. Esta reducción se mantiene a los 6 meses, evidenciando la durabilidad del efecto beneficioso de la psilocibina en la depresión a largo plazo. A pesar de la heterogeneidad observada, la magnitud del efecto y la significancia estadística respaldan la eficacia del tratamiento con psilocibina.

4. 4. 1. 1. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LA LÍNEA DE BASE CON LA ESCALA DE BECK (BDI)

Se incluyeron 3 estudios con 92 participantes, 46 de ellos pertenecían al grupo de intervención y 46 al grupo control. Ambos grupos, el de tratamiento con psilocibina y el de control, presentaron puntuaciones iniciales similares en la escala BDI antes de la intervención. Este valor basal se estableció para comparar la progresión de la depresión en ambos grupos a lo largo del estudio.

La diferencia media entre los grupos fue de -0.82, con un intervalo de confianza del 95% de [-1.29, -0.36]. En este contexto, se debe interpretar como la diferencia basal en los niveles de depresión entre los dos grupos antes de la intervención. La heterogeneidad entre los estudios fue mínima, con un I^2 del 2%. Esto sugiere que los estudios incluidos presentan consistencia en la medida de los niveles de depresión en la línea de base. La prueba de chi-cuadrado fue de 2.04 con 2 grados de libertad, y el valor de P fue 0.36. La falta de significancia en la prueba de chi-cuadrado respalda la baja heterogeneidad observada. El valor de Tau² fue de 0.01, confirmando la baja heterogeneidad observada. La prueba de efecto global ($Z = 3.45$, $P = 0.0006$) indica una diferencia significativa en los niveles de depresión entre los grupos en la línea de base, antes de la intervención con psilocibina. Se incluye el forest plot en la *Figura 10*.

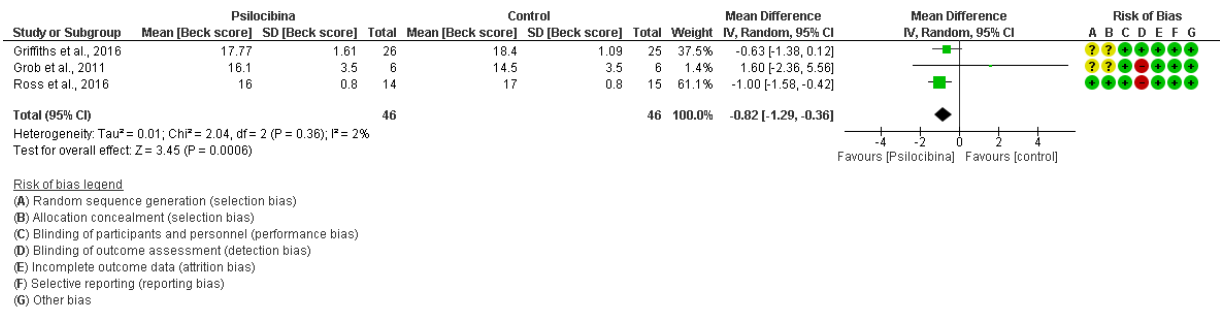


Figura 10. Forest Plot Beck Depression Scale BDI (Baseline). Realizado con: *Review Manager Web (RevMan Web)* [Computer Program]. *The Cochrane Collaboration; 2020. Version 5.4. Available from: revman.cochrane.org*

En la línea de base, se observa una diferencia relevante en los niveles de depresión entre el grupo de intervención y el grupo control, antes de la terapia. La baja heterogeneidad sugiere que existe consistencia en la dirección del efecto entre los estudios incluidos, respaldando la validez de la comparación de los grupos en términos de niveles de depresión antes de la intervención. La significancia estadística en la prueba global respalda la conclusión de que los grupos eran diferentes en términos de niveles de depresión antes de la intervención, lo que es esperado y necesario para evaluar el efecto de la psilocibina sobre estos niveles durante el tratamiento.

Se realizó el análisis de sesgo de publicación mediante el funnel plot que incluye los 3 ensayos clínicos aleatorizados, se evidenció asimetría en el gráfico debido a un estudio, dos estudios se encontraron cerca de la línea central en la parte más superior de la gráfica y el estudio que se excluye se encontraba hacia la derecha en la parte de los positivos y por debajo de los otros dos estudios. La asimetría observada en el gráfico en embudo puede deberse a varios factores, incluida la heterogeneidad entre los estudios o sesgos potenciales. La presencia de estudios más positivos en la parte inferior derecha del gráfico podría indicar la posibilidad de sesgo de publicación o sesgo de resultados. La exclusión de un estudio que se encontraba hacia la derecha y por debajo de los otros dos puede haber contribuido a una mayor simetría en el gráfico.

4. 4. 1. 2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO A LAS 2-6 SEMANAS CON LA ESCALA DE BECK (BDI)

Se incluyeron 3 estudios con 92 participantes, 46 de ellos pertenecían al grupo de intervención y 46 al grupo control, distribuidos equitativamente entre el grupo de tratamiento con psilocibina y el grupo de control, manteniendo un peso del 100%.

Se observó una significativa diferencia media de -6.31 en la escala BDI entre los dos grupos, con un intervalo de confianza del 95% de [-8.19, -4.44]. Este valor indica una disminución sustancial de la sintomatología depresiva en los individuos tratados con psilocibina comparado con el grupo control. La heterogeneidad entre los estudios se estimó en un I² del

83%, indicando una variabilidad significativa en las respuestas entre los participantes. Esto sugiere que factores más allá del azar podrían contribuir a las diferencias observadas.

La prueba de chi-cuadrado fue estadísticamente significativa ($\text{Chi}^2 = 11.93$, $\text{df} = 2$, $P = 0.003$), lo que confirma la presencia de heterogeneidad. Esta heterogeneidad podría deberse a diferencias en la población de estudio, enfoques de tratamiento o mediciones. El valor de Tau^2 , que mide la verdadera varianza entre los efectos, fue de 2.08, sugiriendo una magnitud considerable de la heterogeneidad observada. La prueba de efecto global ($Z = 6.60$, $P < 0.00001$) indica una diferencia significativa en la reducción de la sintomatología depresiva entre los grupos. Este resultado refuerza la consistencia en la dirección del efecto observado en los estudios individuales. Se incluye el forest plot de los ensayos clínicos aleatorizados en la *Figura 11*.

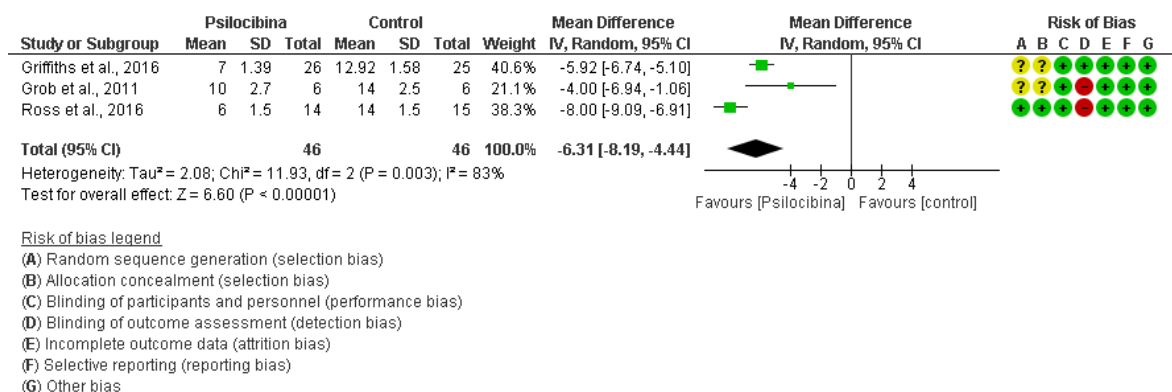


Figura 11. Forest Plot Beck Depression Scale BDI (2-6 Semanas). Realizado con: *Review Manager Web (RevMan Web) [Computer Program]. The Cochrane Collaboration; 2020. Version 5.4. Available from: revman.cochrane.org*

A las 2-6 semanas tras administrar psilocibina, se evidencia una disminución estadísticamente significativa en la sintomatología depresiva en el grupo de tratamiento frente al grupo de control. La heterogeneidad significativa destaca la necesidad de explorar factores moderadores potenciales que podrían contribuir a las variaciones en las respuestas individuales. A pesar de la heterogeneidad, la consistencia en la dirección del efecto y la significancia estadística respaldan la conclusión de que la psilocibina está relacionada con una disminución efectiva de los síntomas depresivos a corto plazo en sujetos con cáncer avanzado.

Se realizó un análisis de sesgo de publicación mediante el funnel plot con los 3 ensayos clínicos aleatorizados, se evidenció una simetría en el gráfico lo que indica que no se sospecha de sesgo de publicación. Se evidencia un artículo más cercano hacia la línea central en la parte de los positivos y en la parte más superior del gráfico, debajo de este se encuentra otro estudio en la parte de los negativos un poco más lejano a la línea central y por último se evidenció un estudio en la parte de los positivos casi cercano a la línea media, pero estaba en la parte más inferior del gráfico. La simetría general del funnel plot sugiere que no hay

evidencia sustancial de sesgo de publicación en el conjunto de investigaciones analizadas a las 2-6 semanas. La posición de los estudios indica una distribución equilibrada de resultados, con un estudio más cercano a la línea central y en la parte superior, otro más lejano en la parte inferior y otro casi cercano a la línea central en la parte inferior. Esto sugiere que hay variabilidad en los resultados entre los estudios.

4. 4. 1. 3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO A LOS 6 MESES CON LA ESCALA DE BECK (BDI)

A los 6 meses únicamente 2 estudios tuvieron seguimiento del grupo control y del grupo de intervención. Los estudios incluidos en el metaanálisis fueron Griffiths et al, 2016 y Ross et al, 2016. Se excluyó el estudio de Grob et al, 2011 debido a que hicieron el seguimiento solamente del grupo de intervención y no reportan el grupo control. El tamaño de la muestra fue de 77 pacientes, de los cuales 41 corresponden al grupo de intervención y 36 participantes al grupo placebo o control.

La diferencia media entre los grupos fue de -1.90, con un intervalo de confianza del 95% de [-2.64, -1.17]. Este valor indica una ligera disminución en la sintomatología depresiva en el grupo que recibió psilocibina en contraste con el grupo que recibió placebo. La heterogeneidad fue prácticamente nula ($I^2 = 0\%$), indicando una consistencia considerable entre los estudios. La prueba de chi-cuadrado fue no significativa ($Chi^2 = 0.58$, $df = 1$, $P = 0.45$), respaldando la baja heterogeneidad y sugiriendo la homogeneidad en los resultados. El valor de Tau^2 fue de 0.00, confirmando la baja heterogeneidad observada. La prueba de efecto global ($Z = 5.06$, $P < 0.00001$) indica una diferencia significativa en la disminución de la sintomatología depresiva a favor del grupo de psilocibina.

A los 6 meses, la administración de psilocibina parece estar asociada con una disminución significativa de la sintomatología depresiva en contraposición al grupo que recibió placebo. La baja heterogeneidad sugiere consistencia en la dirección del efecto entre los estudios, respaldando la validez de los resultados. Es importante señalar que debido a la exclusión del estudio de Grob et al, 2011 en este análisis, la interpretación se basa en un número limitado de estudios y debe considerarse con precaución.

Se analizó el sesgo de publicación mediante el funnel plot a los 6 meses, sin embargo, se excluyó un estudio de los 3 ensayos clínicos aleatorizados debido a que no incluía un grupo control. En la gráfica se evidenció una simetría con un estudio en la parte superior de la gráfica y ubicado en la línea central, en la parte inferior se evidenció el otro estudio en la parte de los negativos. La simetría general del funnel plot sugiere que no hay evidencia sustancial de sesgo de publicación en el conjunto de investigaciones analizadas a los 6 meses. La posición de los estudios indica una distribución equilibrada de resultados, con un estudio más cercano a la línea central y en la parte superior, y otro más lejano en la parte inferior. Aunque un estudio fue excluido debido a la falta de un control de grupo, la observación de simetría en la gráfica puede ofrecer información sobre la validez de los resultados.

4. 4. 2 ANÁLISIS ESTADÍSTICO EN ANSIEDAD: EFECTO DE LA PSILOCIBINA SOBRE LA ANSIEDAD SEGÚN LA ESCALA STAI – TRAIT ANXIETY

En términos de ansiedad, los resultados fueron consistentes con los hallazgos en depresión. A las 2-6 semanas, se observa una disminución significativa de los grados de ansiedad en el grupo que recibió psilocibina en contraposición al grupo control. Sin embargo, a los 6 meses, aunque la tendencia indicaba una reducción en el grupo de psilocibina, la diferencia no alcanzó significancia estadística. La heterogeneidad entre los estudios sugiere variaciones en la respuesta de los participantes, lo que podría ser crucial al interpretar estos resultados.

4. 4. 2. 1. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LA LÍNEA DE BASE CON LA ESCALA STAI – TRAIT ANXIETY

Se incluyeron 3 artículos, el tamaño de la muestra fue de 92 participantes en total, de los cuales 46 pertenecen al grupo de intervención y 46 al grupo control. La diferencia media entre los grupos fue de 0.42, con un intervalo de confianza del 95% de [-0.56, 1.40]. Este resultado indica una pequeña diferencia a favor del grupo de control, pero el intervalo de confianza incluye el cero, sugiriendo que la diferencia no es estadísticamente significativa. La heterogeneidad entre los estudios se estimó en un I^2 del 52%, indicando una moderada variabilidad en las respuestas entre los participantes. Esto podría deberse a diferencias en los niveles de ansiedad en la línea de base en los diferentes estudios. La prueba de chi-cuadrado fue de 4.20 con 2 grados de libertad, y el valor de P fue 0.12. Aunque no alcanzó significancia estadística convencional ($P < 0.05$), sugiere cierta variabilidad en los resultados entre los estudios. El valor de Tau^2 fue de 0.37, indicando una magnitud moderada de la heterogeneidad observada. La prueba de efecto global ($Z = 0.85$, $P = 0.40$) no mostró una diferencia significativa en los niveles de ansiedad entre los grupos en la línea de base. Se incluye el forest plot en la *Figura 12*.

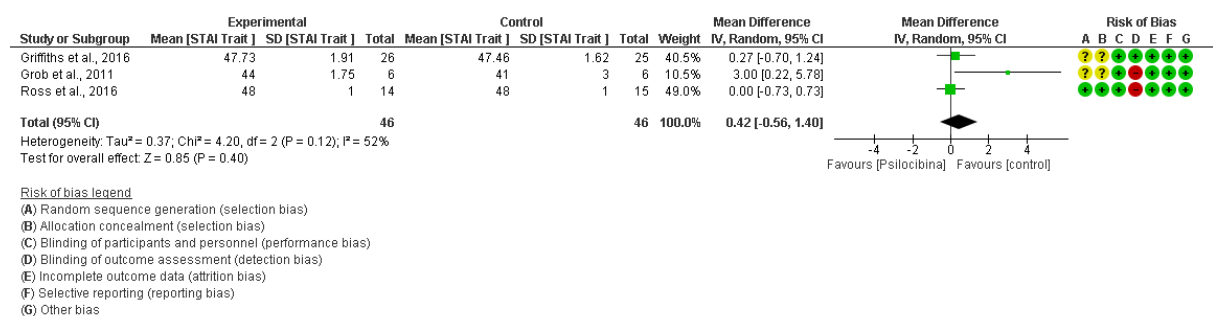


Figura 12. Forest Plot STAI – Trait Anxiety (Baseline). Realizado con: Review Manager Web (RevMan Web) [Computer Program]. The Cochrane Collaboration; 2020. Version 5.4. Available from: revman.cochrane.org

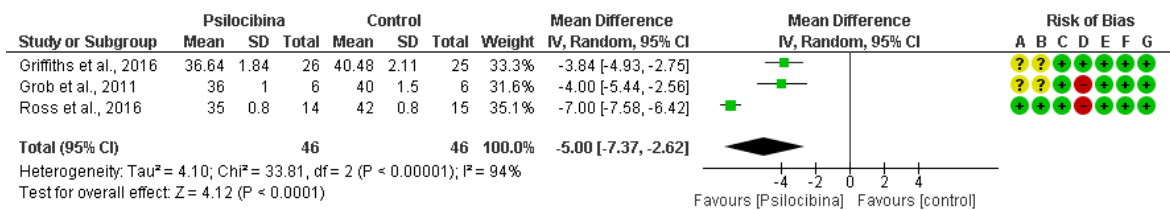
En la línea de base, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los niveles de ansiedad entre el grupo tratado con psilocibina y el grupo de control. La moderada heterogeneidad sugiere que hay cierta variabilidad en los niveles de ansiedad en la línea de

base entre los estudios incluidos. La falta de significancia estadística en la prueba global respalda la idea de que, antes de la intervención, los grupos eran comparables en términos de niveles de ansiedad. En conclusión, a partir de estos resultados, se puede inferir que los grupos de estudio eran similares en cuanto a los niveles de ansiedad en la línea de base, lo que fortalece la validez de la comparación entre los grupos antes de la intervención con psilocibina.

Se evaluó el sesgo de publicación mediante el funnel plot en la línea base, se incluyeron 3 ensayos clínicos aleatorizados. Se evidenció una simetría en la gráfica, con 2 estudios en la parte más superior de la gráfica cercanos a la línea central, y un estudio en el parte inferior alejado de la línea central hacia los positivos. La simetría general del funnel plot es un indicativo positivo, sugiriendo que no hay evidencia sustancial de sesgo de publicación en el conjunto de investigaciones analizadas en la línea de base. La posición de los estudios indica una distribución equilibrada de resultados, con dos estudios más cercanos a la línea central y un estudio más alejado. Esto sugiere variabilidad en los resultados entre los estudios.

4. 4. 2. 2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO A LAS 2-6 SEMANAS CON LA ESCALA STAI – Trait Anxiety

Se incluyeron 3 artículos, el tamaño de la muestra fue de 92 participantes en total, de los cuales 46 pertenecen al grupo de intervención y 46 al grupo control. La diferencia media entre los grupos fue de -5.00, con un intervalo de confianza del 95% de [-7.37, -2.62]. Este resultado indica una disminución sustancial de los niveles de ansiedad en el grupo tratado con psilocibina frente al grupo de control. La heterogeneidad entre los estudios se estimó en un I^2 del 94%, indicando una alta heterogeneidad. Esto podría sugerir que hay factores adicionales que contribuyen a las diferencias en los niveles de ansiedad después de la intervención. La prueba de chi-cuadrado fue de 33.81 con 2 grados de libertad, y el valor de P fue < 0.00001 . La significancia estadística en la prueba de chi-cuadrado confirma la presencia de una notable heterogeneidad entre los estudios. El valor de Tau^2 fue de 4.10, indicando una magnitud sustancial de la heterogeneidad observada. La prueba de efecto global ($Z = 4.12$, $P < 0.0001$) indica una diferencia significativa en la reducción de los niveles de ansiedad a favor del grupo de psilocibina. Se incluye el forest plot en la *Figura 13*.



Risk of bias legend

- (A) Random sequence generation (selection bias)
- (B) Allocation concealment (selection bias)
- (C) Blinding of participants and personnel (performance bias)
- (D) Blinding of outcome assessment (detection bias)
- (E) Incomplete outcome data (attrition bias)
- (F) Selective reporting (reporting bias)
- (G) Other bias

Figura 13. Forest Plot STAI – Trait Anxiety (2.-6 Semanas). Realizado con: Review Manager Web (RevMan Web) [Computer Program]. The Cochrane Collaboration; 2020. Version 5.4. Available from: revman.cochrane.org

A las 2-6 semanas después de la intervención con psilocibina, se observa una disminución significativa en los rangos de ansiedad en el grupo de tratamiento en contraste con el grupo de control. La alta heterogeneidad sugiere que existen variaciones importantes en la respuesta de los participantes a la intervención con psilocibina, lo que podría deberse a diferencias en las características individuales o en los protocolos de tratamiento. La consistencia en la dirección del efecto, respaldada por la significancia estadística en la prueba global, fortalece la evidencia de que la psilocibina está asociada con una reducción efectiva de la ansiedad a corto plazo en individuos con cáncer avanzado. Estos resultados sugieren que la intervención con psilocibina tiene un impacto positivo en la reducción de la ansiedad en el corto plazo, aunque la heterogeneidad destaca la necesidad de considerar la variabilidad en la respuesta individual.

Se evaluó el sesgo de publicación a las 2-6 semanas después de la intervención mediante el funnel plot. Se evidenció asimetría en la gráfica, con un estudio en la parte superior y alejado de la línea central hacia los negativos, dos estudios en la parte inferior cercanos a la línea de base con tendencia hacia los positivos. La asimetría observada en la gráfica indica la posibilidad de sesgo de publicación o heterogeneidad en los resultados de los estudios a las 2-6 semanas. La posición de los estudios sugiere que hay variabilidad en las mediciones de ansiedad en este período, con un estudio que muestra resultados menos favorables y otros dos con tendencia hacia resultados positivos.

4. 4. 2. 2. ANÁLISIS ESTADÍSTICO A LOS 6 MESES CON LA ESCALA STAI – Trait Anxiety

A los 6 meses únicamente 2 estudios tuvieron seguimiento del grupo control y del grupo de intervención. Los estudios incluidos en el metaanálisis fueron Griffiths et al, 2016 y Ross et al, 2016. Se excluyó el estudio de Grob et al, 2011 debido a que hicieron el seguimiento solamente del grupo de intervención y no reportan el grupo control. La muestra incluyó 77 pacientes, de los cuales 41 corresponden al grupo de intervención y 36 participantes al grupo placebo o control.

La diferencia media entre los grupos fue de -3.28, con un intervalo de confianza del 95% de [-6.70, 0.14]. Este resultado indica una disminución en los rangos de ansiedad en el grupo tratado con psilocibina, aunque el intervalo de confianza incluye el cero, lo que sugiere que la diferencia no alcanza la significancia estadística convencional. La heterogeneidad entre los estudios se estimó en un I^2 del 96%, indicando una variabilidad muy alta en las respuestas entre los participantes. La magnitud de la heterogeneidad es considerable. La prueba de chi-cuadrado fue de 22.65 con 1 grado de libertad, y el valor de P fue < 0.00001 . La significancia estadística en la prueba de chi-cuadrado confirma la presencia de una notable heterogeneidad entre los estudios. El valor de Tau^2 fue de 5.82, indicando una magnitud sustancial de la heterogeneidad observada. La prueba de efecto global ($Z = 1.88$, $P = 0.06$) muestra una tendencia a la disminución de la ansiedad en el grupo de psilocibina, pero la diferencia no alcanza la significancia estadística convencional.

A los 6 meses después del tratamiento con psilocibina, se observa una tendencia a la disminución en los rangos de ansiedad en el grupo tratado en contraposición con el grupo de control. Sin embargo, esta diferencia no alcanza la significancia estadística. La heterogeneidad muy alta indica una variabilidad extrema en las respuestas entre los participantes en los diferentes estudios, lo que sugiere que hay factores adicionales que podrían influir en los resultados. La falta de significancia estadística en la prueba global sugiere que, aunque hay una tendencia a la reducción de la ansiedad, la muestra disponible podría no ser tan grande como para demostrar la efectividad del tratamiento a los 6 meses. En resumen, estos resultados indican una posible tendencia a la reducción de la ansiedad a largo plazo después del tratamiento con psilocibina, pero se requieren investigaciones adicionales con muestras más grandes para confirmar estos hallazgos.

Se evaluó el sesgo de publicación a los 6 meses mediante el funnel plot, se incluyeron 2 estudios y se excluyó un estudio debido no se reporta el grupo control. Se evidencia simetría en el gráfico, con un estudio hacia los positivos y otro estudio hacia los negativos, no tan cercanos a la línea central. La simetría general del funnel plot es un indicativo positivo, sugiriendo que no hay evidencia sustancial de sesgo de publicación en el conjunto de investigaciones analizadas a los 6 meses. La posición de los estudios indica una distribución equilibrada de resultados, con uno hacia los positivos y otro hacia los negativos, sugiriendo variabilidad en las mediciones de ansiedad a los 6 meses.

4. 4. 3. EVALUACIÓN DEL RIESGO DE SESGO

De acuerdo con los siete dominios del Risk Of Bias Tool de Cochrane, se analizaron y categorizaron los estudios clínicos aleatorizados incluidos según el riesgo de sesgo. Se utilizó el programa web Robvis Tool para elaborar la *Figura 14 y 15*.

El estudio de Griffiths et al., 2016 no es muy claro al especificar la secuencia de randomización y el ocultamiento de asignación, sin embargo, su total de riesgo de sesgo es

bajo. El estudio de Grob et al., 2011 tiene un riesgo no claro sobre la randomización y el ocultamiento de asignación, y un alto riesgo de sesgo en el cegamiento de la evaluación de resultados, por lo tanto, el riesgo de sesgo total no es claro. El estudio de Ross et al., 2016 tiene un alto riesgo de sesgo en el cegamiento en la evaluación de resultados, por lo tanto, el riesgo de sesgo no es claro. Los dominios con riesgo no claro y elevado riesgo de sesgo se resumen en la *Figura 14*.

El riesgo de sesgo total de los 3 estudios en el primer dominio de generación de secuencia de randomización es 35% bajo y 65% no claro, en el segundo dominio de ocultamiento de la asignación es 35% bajo y 65% no claro, en el tercer dominio sobre el cegamiento de los participantes y del personal es 100% bajo, en el cuarto dominio de cegamiento de la evaluación de los resultados es 35% bajo y 65% alto, en el quinto, sexto y séptimo dominio es 100% bajo. El total del riesgo de sesgo es de 35% bajo y un 65% no claro. Se resume el total del riesgo de sesgo en la *Figura 15*.

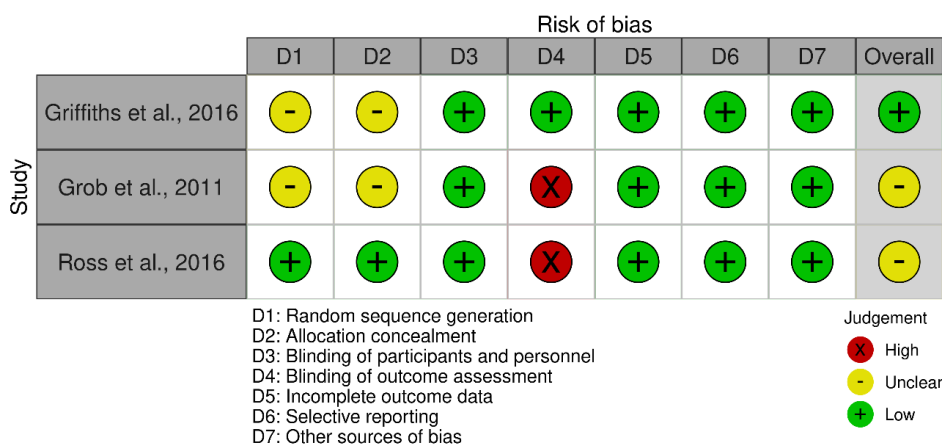


Figura 14. Risk of Bias Tool Cochrane (Robvis) de los ensayos clínicos aleatorizados seleccionados (221). Tomado de: McGuinness LA, Higgins JPT. Risk-of-bias VISualization (robvis): An R package and Shiny web app for visualizing risk-of-bias assessments. Res Synth Methods. 2021 Jan 6;12(1):55–61.

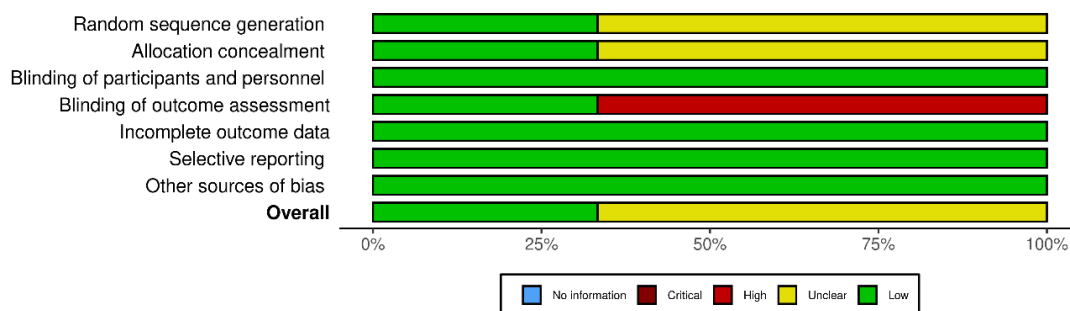


Figura 15. Risk of Bias Tool Cochrane (Robvis) de los ensayos clínicos aleatorizados seleccionados (221). Tomado de: McGuinness LA, Higgins JPT. Risk-of-bias VISualization (robvis): An R package and Shiny web app for visualizing risk-of-bias assessments. Res Synth Methods. 2021 Jan 6;12(1):55–61.

4. 5. RESULTADOS SECUNDARIOS

Los ensayos clínicos aleatorizados reportan además otros resultados en diferentes escalas que permiten evaluar la ansiedad, depresión, calidad de vida y bienestar. En el estudio de Griffiths et al., 2016 se evidencia disminución significativa en las escalas de ansiedad y depresión, además se reporta una mejora de la calidad de vida, aumento en la aceptación de muerte, mayor optimismo, un mejor estado de ánimo en el grupo de intervención con psilocibina, también se evidencia un aumento de la presión arterial sistólica y diastólica de manera transitoria y leve en el grupo de intervención. En el estudio de Grob et al., 2011 se reporta una disminución significativa en los síntomas de ansiedad y depresión, un aumento en la calidad de vida y también se evidencia un aumento leve y transitorio de la presión arterial sistólica y diastólica en el grupo de intervención con psilocibina. En la investigación de Ross et al., 2016 se evidencia una disminución significativa en los síntomas de ansiedad y depresión en el grupo de intervención con psilocibina. En la *tabla 11* se resumen los resultados encontrados en cada estudio.

Estudio y año de publicación	Escala de ansiedad, depresión, calidad de vida y estado de ánimo	Resultados principales reportados
Griffiths et al., 2016	GRID – HAMD – 17 (Depression)	Disminución significativa de los niveles de depresión en el grupo de psilocibina.
	HADS Depression	Decremento notable de los niveles de depresión en el grupo de psilocibina.
	HAM-A (Anxiety)	Decremento notable de los niveles de ansiedad en el grupo de psilocibina.
	POMS Total Mood Disturbance	Decremento notable en la escala POMS en el grupo de psilocibina.
	Brief Symptom Inventory (BSI)	Decremento notable en la escala BSI en el grupo de psilocibina.
	MQOL Overall Quality of life	Aumento considerable de la calidad de vida en el grupo de psilocibina.
	MQOL (Meaningful Existence)	No se evidenció diferencia considerable entre el grupo control y el grupo de psilocibina.
	LAP-R Death Acceptance	Aumento significativo en la aceptación de la muerte en el grupo de psilocibina.
	LOT-R (Optimism)	Aumento significativo en el optimismo del grupo con psilocibina
	Systolic Blood Pressure	Aumento autolimitado y transitorio de la presión sistólica en el grupo de psilocibina.
	Diastolic Blood Pressure	Aumento autolimitado y transitorio de la presión diastólica en el grupo de psilocibina.
Grob et al., 2011	POMS Score	Decremento notable en la escala POMS en el grupo de psilocibina.
	STAI State Anxiety	Decremento notable en los rangos de ansiedad en el grupo de psilocibina.

	Systolic Blood Pressure	Aumento leve y transitorio de la presión sistólica en el grupo de psilocibina.
	Diastolic Blood Pressure	Aumento leve y transitorio de la presión diastólica en el grupo de psilocibina.
Ross et al., 2016	HADS Total	Disminución significativa de ansiedad y depresión en el grupo con psilocibina.
	HADS Anxiety	Disminución significativa de ansiedad en el grupo con psilocibina.
	HADS Depression	Disminución significativa de depresión en el grupo con psilocibina.
	STAI – State Anxiety	Disminución significativa de ansiedad en el grupo con psilocibina.

Tabla 11. Resultados secundarios de los ensayos clínicos aleatorizados.

CAPITULO 5: DISCUSIÓN

5. 1. IMPLICACIONES PARA LA INVESTIGACIÓN

Validación de la Psilocibina como Tratamiento Complementario: Los resultados de este estudio respaldan la validez de la psilocibina como tratamiento complementario para la sintomatología depresiva y la ansiedad en pacientes con cánceres avanzados. La confirmación de su eficacia sugiere la necesidad de futuras investigaciones que profundicen en los mecanismos de acción y optimicen los protocolos de administración.

Variabilidad en la Respuesta: La alta heterogeneidad observada en algunos resultados subraya la variabilidad en la respuesta individual a la psilocibina. Futuras investigaciones podrían explorar factores que contribuyen a esta variabilidad, con el objetivo de personalizar los tratamientos y maximizar beneficios específicos para cada paciente.

Efectos a Largo Plazo: La tendencia a la reducción de la ansiedad a largo plazo destaca la necesidad de investigaciones longitudinales adicionales. Estudios que aborden la duración y sostenibilidad de los efectos terapéuticos de la psilocibina serían esenciales para informar sobre la viabilidad a largo plazo de este enfoque.

Inclusión de más Estudios: La exclusión de estudios debido a la ausencia de un grupo de control en algunos casos subraya la necesidad de más investigaciones controladas. Incluir un mayor número de estudios con diseños robustos fortalecerá la validez y generalización de los resultados.

Consideraciones y tendencias a futuro: Aunque los resultados son prometedores, es importante abordar ciertos puntos. La heterogeneidad, especialmente notable en la ansiedad a los 6 meses, podría derivarse de las diferencias en los protocolos de tratamiento o las características de los participantes. Además, la tendencia positiva en ansiedad a los 6 meses, aunque no estadísticamente significativa, destaca la necesidad de investigaciones adicionales para comprender mejor la persistencia de los impactos de la psilocibina a largo plazo.

5. 2. IMPLICACIONES CLÍNICAS

Los hallazgos de esta investigación tienen implicaciones clínicas significativas. La eficacia sostenida de la psilocibina en la mejora de la sintomatología depresiva destaca su potencial como tratamiento complementario en pacientes con cáncer en etapas avanzadas. Sin embargo, la variabilidad en la respuesta y la necesidad de abordar la ansiedad a largo plazo resaltan áreas de mejora y justifican investigaciones futuras más detalladas.

Ampliación de Opciones Terapéuticas: La inclusión de la psilocibina como opción terapéutica podría enriquecer las herramientas disponibles para tratar la sintomatología

depresiva y ansiosa en pacientes con cánceres avanzados. Los profesionales de la salud podrían considerar su inclusión como parte integral de protocolos de tratamiento.

Enfoque Integral en el Bienestar Psicológico: La mejora observada en la sintomatología depresiva y ansiosa destaca la importancia de un enfoque integral en el manejo de pacientes con diagnóstico oncológico. La integración de intervenciones psicodélicas en programas de atención oncológica podría tener un impacto positivo en la salud mental de los pacientes.

Consideraciones Éticas y Regulatorias: La aceptación clínica de la psilocibina conlleva consideraciones éticas y regulatorias. Abordar cuestiones relacionadas con la seguridad, la capacitación de los profesionales del área de la salud y la integración de la psilocibina en entornos clínicos debe ser una prioridad.

Educación y Concientización: La necesidad de programas educativos y de concientización se mantiene relevante. La comprensión de los beneficios potenciales y los protocolos de seguridad asociados con el uso de psilocibina es esencial para una implementación exitosa en entornos clínicos.

Disponibilidad y Regulación de Psilocibina en Ecuador: En Ecuador, los hongos *Psilocybe* están presentes en el territorio y pueden ser encontrados tanto en la naturaleza como cultivados. Estos hongos también se pueden adquirir a través de canales informales, incluyendo internet y redes sociales. Sin embargo, la obtención de hongos *Psilocybe* por estas vías presenta riesgos significativos debido a la falta de control de calidad y seguridad, lo que subraya la necesidad urgente de establecer normativas y protocolos adecuados para su producción y distribución segura.

Actualmente, la psilocibina no está regulada por las autoridades sanitarias en Ecuador. No existe una infraestructura de laboratorios y clínicas dedicada específicamente a la producción y manejo de psilocibina. Esta ausencia de regulación y de un entorno controlado para la producción y distribución de psilocibina plantea desafíos significativos. En primer lugar, sin control de calidad, los productos disponibles pueden variar en pureza y dosificación, lo cual es crítico para la seguridad y efectividad del tratamiento. Además, la falta de farmacéuticas que ofrezcan psilocibina como fármaco dificulta su inclusión en protocolos clínicos oficiales. Esto limita la capacidad de los investigadores para llevar a cabo estudios rigurosos y controlados, necesarios para validar la seguridad y eficacia de la psilocibina en contextos terapéuticos. La regulación adecuada, junto con la creación de una infraestructura dedicada, es esencial para avanzar en la investigación y el uso clínico de la psilocibina en Ecuador.

En resumen, este estudio contribuye al creciente cuerpo de evidencia sobre la efectividad de la psilocibina en el manejo terapéutico de la sintomatología depresiva y ansiosa en pacientes con cánceres avanzados. Tanto desde una perspectiva de investigación como clínica, estos resultados sugieren un potencial significativo que merece una mayor exploración y aplicación responsable en el contexto del tratamiento oncológico.

CAPITULO 6: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

6. 1. CONCLUSIONES

En conclusión, los resultados de esta investigación sugieren fuertemente que la psilocibina puede reducir significativamente los síntomas depresivos y ansiosos en adultos que padecen de cánceres en etapas avanzadas. La consistencia en la mejora a corto y largo plazo respalda la viabilidad de la psilocibina como una herramienta terapéutica complementaria en el manejo integral de la salud mental de estos pacientes.

Sin embargo, la falta de significancia estadística en la reducción de la ansiedad a los 6 meses señala la necesidad de más investigaciones y plantea preguntas importantes sobre la durabilidad de los efectos en esta dimensión específica. Este aspecto subraya la necesidad de estudios adicionales que aborden la persistencia de los efectos terapéuticos de la psilocibina a largo plazo y exploren los factores que contribuyen a la variabilidad en la respuesta individual.

Estos hallazgos ofrecen perspectivas valiosas para el tratamiento integral de pacientes con cáncer y sientan las bases para futuras investigaciones destinadas a optimizar los protocolos de tratamiento y comprender mejor los mecanismos subyacentes de la psilocibina en el contexto oncológico. Además, destacan la importancia de considerar la inclusión de la psilocibina en los protocolos clínicos y de establecer regulaciones y controles de calidad adecuados para su uso seguro y eficaz.

6. 2. RECOMENDACIONES

1. Investigaciones adicionales: Se recomienda la realización de estudios más amplios y detallados que exploren los impactos de la psilocibina en individuos con diagnóstico de cáncer, abordando específicamente la persistencia de los beneficios a largo plazo (superiores a los 6 meses), que incluyan grupos control y que se reporten de manera estandarizada los resultados en las escalas de depresión y ansiedad. Aunque existen estudios actuales con seguimientos prolongados y en pacientes con depresión, ansiedad y cáncer, aún no existe una clara recomendación para su inclusión en protocolos clínicos.
2. Estandarización de Protocolos: La estandarización de los protocolos de tratamiento y la inclusión de medidas de calidad metodológica en futuras investigaciones serán esenciales para mejorar la validez y la comparabilidad entre estudios.
3. Inclusión en protocolos clínicos: Se sugiere fomentar la inclusión de la psilocibina en protocolos clínicos del Ecuador para el tratamiento de la depresión y la ansiedad, especialmente en pacientes con cáncer. Esto debería estar respaldado por estudios locales que evalúen la eficacia y seguridad de la psilocibina en el contexto ecuatoriano, dado que la accesibilidad y regulación de este compuesto en el sistema de salud aún son

limitadas. Las autoridades de salud en Ecuador deberían considerar la evaluación y potencial integración de la psilocibina en las guías de práctica clínica nacionales para el tratamiento de la depresión y la ansiedad. Actualmente, las guías recomiendan antidepresivos, benzodiazepinas u opioides, que tienen limitaciones significativas. La psilocibina podría ofrecer una alternativa valiosa que merece ser explorada e incorporada en los protocolos terapéuticos existentes.

4. **Abordaje Personalizado:** Dada la variabilidad en la respuesta, se sugiere un enfoque más personalizado en la aplicación de la psilocibina, considerando las características individuales y la historia clínica de los pacientes. Esto podría optimizar los resultados terapéuticos y minimizar posibles efectos adversos.
5. **Colaboración Interdisciplinaria:** Se fomenta la colaboración entre profesionales de la salud mental, oncólogos y expertos en psicodélicos para una comprensión más completa y una aplicación clínica efectiva de la psilocibina en este contexto.
6. **Uso en etapas tempranas del cáncer:** Se sugiere investigar el potencial uso de la psilocibina en etapas tempranas del cáncer y en pacientes con depresión o ansiedad por otras causas primarias. Este enfoque podría proporcionar beneficios adicionales y ayudar a prevenir el desarrollo de trastornos del ánimo severos en etapas posteriores.
7. **Regulación y control de calidad:** Se recomienda que las autoridades sanitarias ecuatorianas consideren la regulación de la psilocibina, estableciendo normas y protocolos para su producción, distribución y uso terapéutico. Esto incluiría la creación de laboratorios dedicados al control de calidad y seguridad de los productos que contienen psilocibina, garantizando así su uso seguro y eficaz en el contexto clínico.
8. **Desarrollo de infraestructura:** Es esencial desarrollar la infraestructura necesaria para la investigación y el uso clínico de la psilocibina. Esto incluye la creación de laboratorios especializados y la capacitación de profesionales en el manejo seguro y eficaz de este compuesto, y la implementación de programas educativos para concienciar sobre su uso terapéutico y los potenciales beneficios en el tratamiento de pacientes con cáncer avanzado.

6. 3. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Este estudio no está exento de limitaciones que deben ser reconocidas para una interpretación adecuada de los resultados:

1. **Limitada Cantidad de Estudios Incluidos:** La disponibilidad limitada de estudios sobre el uso de psilocibina en pacientes con cáncer puede haber afectado la generalización de los resultados.
2. **Heterogeneidad en los Protocolos de Tratamiento:** Las variaciones en los protocolos de tratamiento entre los estudios incluidos pueden haber contribuido a la heterogeneidad observada en algunos resultados.

3. Falta de Estudios a Largo Plazo: La ausencia de investigaciones a largo plazo limita la comprensión completa de la persistencia de los efectos de la psilocibina a lo largo del tiempo.
4. La falta de datos demográficos detallados en algunos estudios incluidos podría haber influido en la capacidad de analizar subgrupos de población de manera específica.
5. Disponibilidad y Accesibilidad Limitada: Una de las principales limitaciones de este estudio es la disponibilidad y accesibilidad limitada de la psilocibina en Ecuador. La falta de regulación y de una industria farmacéutica local que produzca psilocibina dificulta la realización de estudios clínicos controlados y la implementación de tratamientos basados en este compuesto.
6. Falta de Control de Calidad: La obtención de hongos *Psilocybe* a través de canales informales presenta riesgos significativos debido a la falta de control de calidad y seguridad. Esta situación subraya la necesidad de una regulación adecuada y de mecanismos para garantizar la pureza y dosificación precisa de la psilocibina.
7. Contexto Cultural y Legal: La percepción y el uso de sustancias psicoactivas como la psilocibina pueden estar influenciados por factores culturales y legales en Ecuador. Estas consideraciones deben ser abordadas en futuras investigaciones y en la elaboración de políticas de salud pública.

Estas limitaciones proporcionan áreas de mejora para investigaciones futuras y destacan la importancia de interpretar los resultados con precaución.

6. 4. CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés en la realización del presente estudio.

CAPÍTULO 7: BIBLIOGRAFÍA

1. Haun MW, Estel S, Rücker G, Friederich HC, Villalobos M, Thomas M, et al. Early palliative care for adults with advanced cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017 Jun 12;2017(6).
2. Grob CS, Danforth AL, Chopra GS, Hagerty M, McKay CR, Halberstadt AL, et al. Pilot Study of Psilocybin Treatment for Anxiety in Patients With Advanced-Stage Cancer. *Arch Gen Psychiatry*. 2011 Jan 3;68(1):71.
3. Agin-Liebes GI, Malone T, Yalch MM, Mennenga SE, Ponté KL, Guss J, et al. Long-term follow-up of psilocybin-assisted psychotherapy for psychiatric and existential distress in patients with life-threatening cancer. *Journal of Psychopharmacology*. 2020 Feb 9;34(2):155–66.
4. Vargas AS, Luís Â, Barroso M, Gallardo E, Pereira L. Psilocybin as a New Approach to Treat Depression and Anxiety in the Context of Life-Threatening Diseases—A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. *Biomedicines*. 2020 Sep 5;8(9):331.
5. Ross S, Bossis A, Guss J, Agin-Liebes G, Malone T, Cohen B, et al. Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with life-threatening cancer: a randomized controlled trial. *Journal of Psychopharmacology*. 2016 Dec 30;30(12):1165–80.
6. Mitchell AJ, Chan M, Bhatti H, Halton M, Grassi L, Johansen C, et al. Prevalence of depression, anxiety, and adjustment disorder in oncological, haematological, and palliative-care settings: a meta-analysis of 94 interview-based studies. *Lancet Oncol*. 2011 Feb;12(2):160–74.
7. Griffiths RR, Johnson MW, Carducci MA, Umbricht A, Richards WA, Richards BD, et al. Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial. *Journal of Psychopharmacology*. 2016 Dec 30;30(12):1181–97.
8. Yu CL, Yang FC, Yang SN, Tseng PT, Stubbs B, Yeh TC, et al. Psilocybin for End-of-Life Anxiety Symptoms: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Psychiatry Investig*. 2021 Oct 25;18(10):958–67.
9. Gable RS. Toward a Comparative Overview of Dependence Potential and Acute Toxicity of Psychoactive Substances Used Nonmedically. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 1993 Jan 7;19(3):263–81.
10. Gable RS. Comparison of acute lethal toxicity of commonly abused psychoactive substances. *Addiction*. 2004 Jun;99(6):686–96.

11. Hendricks PS, Johnson MW, Griffiths RR. Psilocybin, psychological distress, and suicidality. *Journal of Psychopharmacology*. 2015 Sep 21;29(9):1041–3.
12. Mitchell AJ, Chan M, Bhatti H, Halton M, Grassi L, Johansen C, et al. Prevalence of depression, anxiety, and adjustment disorder in oncological, haematological, and palliative-care settings: a meta-analysis of 94 interview-based studies. *Lancet Oncol*. 2011 Feb;12(2):160–74.
13. Kolovos S, van Tulder MW, Cuijpers P, Prigent A, Chevreur K, Riper H, et al. The effect of treatment as usual on major depressive disorder: A meta-analysis. *J Affect Disord*. 2017 Mar;210:72–81.
14. Pinquart M, Duberstein PR. Depression and cancer mortality: a meta-analysis. *Psychol Med*. 2010 Nov 20;40(11):1797–810.
15. Smile TD, Tendulkar R, Schwarz G, Arthur D, Grobmyer S, Valente S, et al. A Review of Treatment for Breast Cancer-Related Lymphedema. *Am J Clin Oncol*. 2018 Feb;41(2).
16. Lowe H, Toyang N, Steele B, Valentine H, Grant J, Ali A, et al. The Therapeutic Potential of Psilocybin. *Molecules*. 2021 May 15;26(10):2948.
17. Goel DB, Zilate S. Potential Therapeutic Effects of Psilocybin: A Systematic Review. *Cureus*. 2022 Oct 12;
18. Vollenweider FX, Kometer M. The neurobiology of psychedelic drugs: implications for the treatment of mood disorders. *Nat Rev Neurosci*. 2010 Sep 18;11(9):642–51.
19. Akers BP, Ruiz JF, Piper A, Ruck CAP. A Prehistoric Mural in Spain Depicting Neurotropic Psilocybe Mushrooms?1. *Econ Bot*. 2011 Jun 17;65(2):121–8.
20. Timothy L, Ralph M, Madison P, Gunther W, Ralph S, Sara K. A new behavior change program using psilocybin. *Psychotherapy: Theory, Research & Practice*. 1965;2(2):61–72.
21. Nichols DE. Psilocybin: from ancient magic to modern medicine. *J Antibiot (Tokyo)*. 2020 Oct 12;73(10):679–86.
22. Whinkin E, Opalka M, Watters C, Jaffe A, Aggarwal S. Psilocybin in Palliative Care: An Update. *Curr Geriatr Rep*. 2023 Apr 14;12(2):50–9.
23. Pandey M, Sarita GP, Devi N, Thomas BC, Hussain BM, Krishnan R. Distress, anxiety, and depression in cancer patients undergoing chemotherapy. *World J Surg Oncol*. 2006 Dec 26;4(1):68.
24. Carhart-Harris RL, Bolstridge M, Rucker J, Day CMJ, Erritzoe D, Kaelen M, et al. Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study. *Lancet Psychiatry*. 2016 Jul;3(7):619–27.

25. Garcia-Romeu A, Griffiths R, Johnson M. Psilocybin-Occasioned Mystical Experiences in the Treatment of Tobacco Addiction. *Curr Drug Abuse Rev.* 2015 Feb 20;7(3):157–64.
26. Massie MJ. Prevalence of Depression in Patients With Cancer. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 2004 Jul 1;2004(32):57–71.
27. Unseld M, Krammer K, Lubowitzki S, Jachs M, Baumann L, Vyssoki B, et al. Screening for post-traumatic stress disorders in 1017 cancer patients and correlation with anxiety, depression, and distress. *Psychooncology.* 2019 Dec 3;28(12):2382–8.
28. Zabora J, BrintzenhofeSzoc K, Curbow B, Hooker C, Piantadosi S. The prevalence of psychological distress by cancer site. *Psychooncology.* 2001 Jan;10(1):19–28.
29. Sitkoff BS AN. Medicinal Mushrooms. In: *Textbook of Natural Medicine.* Elsevier; 2021. p. 679–92.
30. Hawksworth DL. Mushrooms: The Extent of the Unexplored Potential. *Int J Med Mushrooms.* 2001;3(2–3).
31. Aronson MA JK, Hon P. Psilocybin. In: *Meyler’s Side Effects of Drugs.* 16th ed. 2016. p. 1048–51.
32. Letcher A. Shroom: A Cultural History of the Magic Mushroom. *Ethnobiology Letters.* 2007;1(0).
33. Paul Stamets. *Psilocybin Mushrooms of the World.* TEN SPEED PRESS. 1996;
34. Passie T, Seifert J, Schneider U, Emrich HM. The pharmacology of psilocybin. *Addiction Biology.* 2002 Oct;7(4):357–64.
35. Gasser P, Kirchner K, Passie T. LSD-assisted psychotherapy for anxiety associated with a life-threatening disease: A qualitative study of acute and sustained subjective effects. *Journal of Psychopharmacology.* 2015 Jan 11;29(1):57–68.
36. Mithoefer MC, Grob CS, Brewerton TD. Novel psychopharmacological therapies for psychiatric disorders: psilocybin and MDMA. *Lancet Psychiatry.* 2016 May;3(5):481–8.
37. Carod-Artal FJ. Hallucinogenic drugs in pre-Columbian Mesoamerican cultures. *Neurología (English Edition).* 2015;30(1).
38. Carhart-Harris RL, Goodwin GM. The Therapeutic Potential of Psychedelic Drugs: Past, Present, and Future. *Neuropsychopharmacology.* 2017 Oct 26;42(11):2105–13.
39. Griffiths RR, Johnson MW, Richards WA, Richards BD, McCann U, Jesse R. Psilocybin occasioned mystical-type experiences: immediate and persisting dose-related effects. *Psychopharmacology (Berl).* 2011 Dec 15;218(4):649–65.

40. Nichols D, Johnson M, Nichols C. Psychedelics as Medicines: An Emerging New Paradigm. *Clin Pharmacol Ther.* 2017 Feb 26;101(2):209–19.
41. Carhart-Harris R, Nutt D. Serotonin and brain function: a tale of two receptors. *Journal of Psychopharmacology.* 2017 Sep 31;31(9):1091–120.
42. Watts R, Luoma JB. The use of the psychological flexibility model to support psychedelic assisted therapy. *J Contextual Behav Sci.* 2020 Jan;15:92–102.
43. Eivindvik K, Rasmussen KE, Sund RB. Handling of psilocybin and psilocin by everted sacs of rat jejunum and colon. *Acta Pharm Nord.* 1989;1(5):295–302.
44. Zamaria JA. A Phenomenological Examination of Psilocybin and its Positive and Persisting Aftereffects. *NeuroQuantology.* 2016 May 24;14(2).
45. Brown RT, Nicholas CR, Cozzi N V., Gassman MC, Cooper KM, Muller D, et al. Pharmacokinetics of Escalating Doses of Oral Psilocybin in Healthy Adults. *Clin Pharmacokinet.* 2017 Dec 28;56(12):1543–54.
46. Dodd S, Norman TR, Eyre HA, Stahl SM, Phillips A, Carvalho AF, et al. Psilocybin in neuropsychiatry: a review of its pharmacology, safety, and efficacy. *CNS Spectr.* 2023 Aug 11;28(4):416–26.
47. Kolaczynska KE, Liechti ME, Duthaler U. Development and validation of an LC-MS/MS method for the bioanalysis of psilocybin's main metabolites, psilocin and 4-hydroxyindole-3-acetic acid, in human plasma. *Journal of Chromatography B.* 2021 Feb;1164:122486.
48. Dinis-Oliveira RJ. Metabolism of psilocybin and psilocin: clinical and forensic toxicological relevance. *Drug Metab Rev.* 2017 Jan 2;49(1):84–91.
49. Kalberer F, Kreis W, Rutschmann J. The fate of psilocin in the rat. *Biochem Pharmacol.* 1962 Apr;11(4–5):261–9.
50. Lindenblatt H, Krämer E, Holzmann-Erens P, Gouzoulis-Mayfrank E, Kovar KA. Quantitation of psilocin in human plasma by high-performance liquid chromatography and electrochemical detection: comparison of liquid–liquid extraction with automated on-line solid-phase extraction. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl.* 1998 May;709(2):255–63.
51. Chen J, Li M, Yan X, Wu E, Zhu H, Lee KJ, et al. Determining the pharmacokinetics of psilocin in rat plasma using ultra-performance liquid chromatography coupled with a photodiode array detector after orally administering an extract of *Gymnopilus spectabilis*. *Journal of Chromatography B.* 2011 Sep;879(25):2669–72.
52. Manevski N, Kurkela M, Höglund C, Mauriala T, Court MH, Yli-Kauhala J, et al. Glucuronidation of Psilocin and 4-Hydroxyindole by the Human UDP-Glucuronosyltransferases. *Drug Metabolism and Disposition.* 2010 Mar;38(3):386–95.

53. Hasler F, Bourquin D, Brenneisen R, Vollenweider FX. Renal excretion profiles of psilocin following oral administration of psilocybin: a controlled study in man. *J Pharm Biomed Anal*. 2002 Sep;30(2):331–9.
54. Hasler F, Bourquin D, Brenneisen R, Bär T, Vollenweider FX. Determination of psilocin and 4-hydroxyindole-3-acetic acid in plasma by HPLC-ECD and pharmacokinetic profiles of oral and intravenous psilocybin in man. *Pharm Acta Helv*. 1997 Jun;72(3):175–84.
55. Madsen MK, Fisher PM, Burmester D, Dyssegaard A, Stenbæk DS, Kristiansen S, et al. Psychedelic effects of psilocybin correlate with serotonin 2A receptor occupancy and plasma psilocin levels. *Neuropsychopharmacology*. 2019 Jun 26;44(7):1328–34.
56. Blair JB, Kurrasch-Orbaugh D, Marona-Lewicka D, Gumbay MG, Watts VJ, Barker EL, et al. Effect of ring fluorination on the pharmacology of hallucinogenic tryptamines. *J Med Chem*. 2000;43(24).
57. Ray TS. Psychedelics and the human receptorome. *PLoS One*. 2010;5(2).
58. Rickli A, Moning OD, Hoener MC, Liechti ME. Receptor interaction profiles of novel psychoactive tryptamines compared with classic hallucinogens. *European Neuropsychopharmacology*. 2016;26(8).
59. Mckenna DJ, Repke DB, Lo L, Peroutka SJ. Differential interactions of indolealkylamines with 5-hydroxytryptamine receptor subtypes. *Neuropharmacology*. 1990;29(3).
60. Halberstadt AL, Geyer MA. Multiple receptors contribute to the behavioral effects of indoleamine hallucinogens. Vol. 61, *Neuropharmacology*. 2011.
61. Blough BE, Landavazo A, Decker AM, Partilla JS, Baumann MH, Rothman RB. Interaction of psychoactive tryptamines with biogenic amine transporters and serotonin receptor subtypes. *Psychopharmacology (Berl)*. 2014;231(21).
62. Aghajanian GK, Hailgler HJ. Hallucinogenic indoleamines: Preferential action upon presynaptic serotonin receptors. *Psychopharmacol Commun*. 1975;1(6).
63. Vollenweider FX, Kometer M. The neurobiology of psychedelic drugs: implications for the treatment of mood disorders. *Nat Rev Neurosci*. 2010 Sep 18;11(9):642–51.
64. Vollenweider FX, Vollenweider-Scherpenhuyzen MFI, Bähler A, Vogel H, Hell D. Psilocybin induces schizophrenia-like psychosis in humans via a serotonin-2 agonist action. *Neuroreport*. 1998 Dec;9(17):3897–902.
65. Kometer M, Schmidt A, Bachmann R, Studerus E, Seifritz E, Vollenweider FX. Psilocybin Biases Facial Recognition, Goal-Directed Behavior, and Mood State Toward Positive Relative to Negative Emotions Through Different Serotonergic Subreceptors. *Biol Psychiatry*. 2012 Dec;72(11):898–906.

66. Quednow BB, Komater M, Geyer MA, Vollenweider FX. Psilocybin-Induced Deficits in Automatic and Controlled Inhibition are Attenuated by Ketanserin in Healthy Human Volunteers. *Neuropsychopharmacology*. 2012 Feb 28;37(3):630–40.
67. Tylš F, Páleníček T, Horáček J. Psilocybin – Summary of knowledge and new perspectives. *European Neuropsychopharmacology*. 2014 Mar;24(3):342–56.
68. Ly C, Greb AC, Cameron LP, Wong JM, Barragan E V., Wilson PC, et al. Psychedelics Promote Structural and Functional Neural Plasticity. *Cell Rep*. 2018 Jun;23(11):3170–82.
69. Akin D, Manier DH, Sanders-Bush E, Shelton RC. Decreased Serotonin 5-HT_{2A} Receptor-Stimulated Phosphoinositide Signaling in Fibroblasts from Melancholic Depressed Patients. *Neuropsychopharmacology*. 2004 Nov 9;29(11):2081–7.
70. Pilar-Cuéllar F, Vidal R, Pazos A. Subchronic treatment with fluoxetine and ketanserin increases hippocampal brain-derived neurotrophic factor, β -catenin and antidepressant-like effects. *Br J Pharmacol*. 2012 Feb 2;165(4b):1046–57.
71. Hoeffler CA, Klann E. mTOR signaling: At the crossroads of plasticity, memory and disease. Vol. 33, *Trends in Neurosciences*. 2010.
72. Minichiello L. TrkB signalling pathways in LTP and learning. Vol. 10, *Nature Reviews Neuroscience*. 2009.
73. Sakashita Y, Abe K, Katagiri N, Kambe T, Saitoh T, Utsunomiya I, et al. Effect of Psilocin on Extracellular Dopamine and Serotonin Levels in the Mesoaccumbens and Mesocortical Pathway in Awake Rats. *Biological & Pharmaceutical Bulletin*. 2015;38(1):134–8.
74. Buhot MC, Martin S, Segu L. Role of serotonin in memory impairment. Vol. 32, *Annals of Medicine*. 2000.
75. Wishart DS, Feunang YD, Guo AC, Lo EJ, Marcu A, Grant JR, et al. DrugBank 5.0: A major update to the DrugBank database for 2018. *Nucleic Acids Res*. 2018;46(D1).
76. Vollenweider F. 5-HT Modulation of Dopamine Release in Basal Ganglia in Psilocybin-Induced Psychosis in Man—A PET Study with [¹¹C]raclopride. *Neuropsychopharmacology*. 1999 May;20(5):424–33.
77. Schmid CL, Raehal KM, Bohn LM. Agonist-directed signaling of the serotonin 2A receptor depends on β -arrestin-2 interactions *in vivo*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2008 Jan 22;105(3):1079–84.
78. González-Maeso J, Weisstaub N V., Zhou M, Chan P, Ivic L, Ang R, et al. Hallucinogens Recruit Specific Cortical 5-HT_{2A} Receptor-Mediated Signaling Pathways to Affect Behavior. *Neuron*. 2007 Feb;53(3):439–52.

79. Catlow BJ, Song S, Paredes DA, Kirstein CL, Sanchez-Ramos J. Effects of psilocybin on hippocampal neurogenesis and extinction of trace fear conditioning. *Exp Brain Res*. 2013 Aug 2;228(4):481–91.
80. Cramer SC, Sur M, Dobkin BH, O'Brien C, Sanger TD, Trojanowski JQ, et al. Harnessing neuroplasticity for clinical applications. Vol. 134, *Brain*. 2011.
81. Ismail FY, Fatemi A, Johnston M V. Cerebral plasticity: Windows of opportunity in the developing brain. Vol. 21, *European Journal of Paediatric Neurology*. 2017.
82. Sampaio-Baptista C, Johansen-Berg H. White Matter Plasticity in the Adult Brain. *Neuron*. 2017 Dec;96(6):1239–51.
83. Song M, Martinowich K, Lee FS. BDNF at the synapse: Why location matters. *Mol Psychiatry*. 2017;22(10).
84. Ribak CE, Shapiro LA. Dendritic development of newly generated neurons in the adult brain. Vol. 55, *Brain Research Reviews*. 2007.
85. Gage FH. Adult neurogenesis in mammals. *Science (1979)*. 2019 May 31;364(6443):827–8.
86. Gulyaeva N V. Molecular mechanisms of neuroplasticity: An expanding universe. *Biochemistry (Moscow)*. 2017;82(3).
87. Kleim JA, Jones TA. Principles of experience-dependent neural plasticity: Implications for rehabilitation after brain damage. Vol. 51, *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*. 2008.
88. Dzyubenko E, Gottschling C, Faissner A. Neuron-Glia Interactions in Neural Plasticity: Contributions of Neural Extracellular Matrix and Perineuronal Nets. *Neural Plast*. 2016;2016:1–14.
89. Chagas L da S, Sandre PC, Ribeiro e Ribeiro NCA, Marcondes H, Oliveira Silva P, Savino W, et al. Environmental Signals on Microglial Function during Brain Development, Neuroplasticity, and Disease. *Int J Mol Sci*. 2020 Mar 19;21(6):2111.
90. Vatansever D, Menon DK, Stamatakis EA. Default mode contributions to automated information processing. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2017 Nov 28;114(48):12821–6.
91. Kozłowska U, Nichols C, Wiatr K, Figiel M. From psychiatry to neurology: Psychedelics as prospective therapeutics for neurodegenerative disorders. *J Neurochem*. 2022 Jul 22;162(1):89–108.

92. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: When the immune system subjugates the brain. Vol. 9, *Nature Reviews Neuroscience*. 2008.
93. Hori H, Kim Y. Inflammation and post-traumatic stress disorder. Vol. 73, *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 2019.
94. Szabo A, Rajnavolgyi E. The Brain-Immune-Gut Triangle: Innate Immunity in Psychiatric and Neurological Disorders. *Curr Immunol Rev*. 2014;9(4).
95. Fagundes CP, Glaser R, Hwang BS, Malarkey WB, Kiecolt-Glaser JK. Depressive symptoms enhance stress-induced inflammatory responses. *Brain Behav Immun*. 2013;31.
96. Martinez P, Lien L, Zemore S, Bramness JG, Neupane SP. Circulating cytokine levels are associated with symptoms of depression and anxiety among people with alcohol and drug use disorders. *J Neuroimmunol*. 2018;318.
97. Baker DG, Ekhtor NN, Kasckow JW, Hill KK, Zoumakis E, Dashevsky BA, et al. Plasma and cerebrospinal fluid interleukin-6 concentrations in posttraumatic stress disorder. *Neuroimmunomodulation*. 2001;9(4).
98. Newton TL, Fernandez-Botran R, Miller JJ, Burns VE. Interleukin-6 and soluble interleukin-6 receptor levels in posttraumatic stress disorder: Associations with lifetime diagnostic status and psychological context. *Biol Psychol*. 2014;99(1).
99. Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, et al. A Meta-Analysis of Cytokines in Major Depression. *Biol Psychiatry*. 2010;67(5).
100. Szabo A. Psychedelics and immunomodulation: Novel approaches and therapeutic opportunities. *Front Immunol*. 2015;6(JUN).
101. Uthaug M V., Lancelotta R, Szabo A, Davis AK, Riba J, Ramaekers JG. Prospective examination of synthetic 5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine inhalation: effects on salivary IL-6, cortisol levels, affect, and non-judgment. *Psychopharmacology (Berl)*. 2020;237(3).
102. Galvão-Coelho NL, de Menezes Galvão AC, de Almeida RN, Palhano-Fontes F, Campos Braga I, Lobão Soares B, et al. Changes in inflammatory biomarkers are related to the antidepressant effects of Ayahuasca. *Journal of Psychopharmacology*. 2020;34(10).
103. Kuypers KPC. Psychedelic medicine: The biology underlying the persisting psychedelic effects. *Med Hypotheses*. 2019;125.
104. Baumeister D, Barnes G, Giaroli G, Tracy D. Classical hallucinogens as antidepressants? A review of pharmacodynamics and putative clinical roles. Vol. 4, *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*. 2014.

105. Flanagan TW, Nichols CD. Psychedelics as anti-inflammatory agents. Vol. 30, *International Review of Psychiatry*. 2018.
106. Mason NL, Szabo A, Kuypers KPC, Mallaroni PA, de la Torre Fornell R, Reckweg JT, et al. Psilocybin induces acute and persisting alterations in immune status in healthy volunteers: An experimental, placebo-controlled study. *Brain Behav Immun*. 2023 Nov;114:299–310.
107. Gable RS. Comparison of acute lethal toxicity of commonly abused psychoactive substances. *Addiction*. 2004 Jun;99(6):686–96.
108. Geiger HA, Wurst MG, Daniels RN. DARK Classics in Chemical Neuroscience: Psilocybin. *ACS Chem Neurosci*. 2018 Oct 17;9(10):2438–47.
109. Peden NR, Pringle SD, Crooks J. The Problem of Psilocybin Mushroom Abuse. *Hum Toxicol*. 1982 Oct 6;1(4):417–24.
110. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. American Psychiatric Association; 2013.
111. Skryabin VY, Vinnikova M, Nenastieva A, Alekseyuk V. Hallucinogen persisting perception disorder: A literature review and three case reports. *J Addict Dis*. 2018 Oct 2;37(3–4):268–78.
112. Krebs TS, Johansen PØ. Psychedelics and Mental Health: A Population Study. *PLoS One*. 2013 Aug 19;8(8):e63972.
113. Orsolini L, Papanti GD, De Berardis D, Guirguis A, Corkery JM, Schifano F. The “Endless Trip” among the NPS Users: Psychopathology and Psychopharmacology in the Hallucinogen-Persisting Perception Disorder. A Systematic Review. *Front Psychiatry*. 2017 Nov 20;8.
114. Honyiglo E, Franchi A, Cartiser N, Bottinelli C, Advenier A, Bévalot F, et al. Unpredictable Behavior Under the Influence of “Magic Mushrooms”: A Case Report and Review of the Literature. *J Forensic Sci*. 2019 Jul 12;64(4):1266–70.
115. Hasler F, Grimberg U, Benz MA, Huber T, Vollenweider FX. Acute psychological and physiological affects of psilocybin in healthy humans: A double-blind, placebo-controlled dose-effect study. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004;172(2).
116. Raff E, Halloran PF, Kjellstrand CM. Renal failure after eating “magic” mushrooms. *CMAJ*. 1992;147(9).
117. Franz M, Regele H, Kirchmair M, Kletzmayer J, Sunder-Plassmann G, Hörl WH, et al. Magic mushrooms: Hope for a “cheap high” resulting in end-stage renal failure. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 1996;11(11).
118. Nichols DE. Hallucinogens. *Pharmacol Ther*. 2004 Feb;101(2):131–81.

119. Griffiths RR, Richards WA, McCann U, Jesse R. Psilocybin can occasion mystical-type experiences having substantial and sustained personal meaning and spiritual significance. *Psychopharmacology (Berl)*. 2006;187(3).
120. Gouzoulis-Mayfrank E, Thelen B, Habermeyer E, Kunert HJ, Kovar KA, Lindenblatt H, et al. Psychopathological, neuroendocrine and autonomic effects of 3,4-methylenedioxyethylamphetamine (MDE), psilocybin and d-methamphetamine in healthy volunteers Results of an experimental double-blind placebo-controlled study. *Psychopharmacology (Berl)*. 1999;142(1).
121. Halpern JH. Hallucinogens and dissociative agents naturally growing in the United States. In: *Pharmacology and Therapeutics*. 2004.
122. Hofmann A. Reflections on sacred drugs, mysticism, and science. In: *LSD, my problem child*. Los Angeles: McGraw-Hill; 1980. p. 224.
123. Kyzar EJ, Nichols CD, Gainetdinov RR, Nichols DE, Kalueff A V. Psychedelic Drugs in Biomedicine. *Trends Pharmacol Sci*. 2017 Nov;38(11):992–1005.
124. Sessa B. Shaping the renaissance of psychedelic research. Vol. 380, *The Lancet*. 2012.
125. Pearson C, Siegel J, Gold JA. Psilocybin-assisted psychotherapy for depression: Emerging research on a psychedelic compound with a rich history. *J Neurol Sci*. 2022 Mar;434:120096.
126. Leger RF, Unterwald EM. Assessing the effects of methodological differences on outcomes in the use of psychedelics in the treatment of anxiety and depressive disorders: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Psychopharmacology*. 2022 Jan 14;36(1):20–30.
127. Haikazian S, Chen-Li DCJ, Johnson DE, Fancy F, Levinta A, Husain MI, et al. Psilocybin-assisted therapy for depression: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res*. 2023 Nov;329:115531.
128. Thase ME, Rush J. When at first you don't succeed: sequential strategies for antidepressant nonresponders. *J Clin Psychiatry*. 1997 May;58(13):23–9.
129. Al-Harbi KS. Treatment-resistant depression: Therapeutic trends, challenges, and future directions. Vol. 6, *Patient Preference and Adherence*. 2012.
130. Schenberg EE. Psychedelic-assisted psychotherapy: A paradigm shift in psychiatric research and development. *Front Pharmacol*. 2018;9(JUL).
131. Hall W. Why was early therapeutic research on psychedelic drugs abandoned? Vol. 52, *Psychological Medicine*. 2022.

132. Moreno FA, Wiegand CB, Taitano EK, Delgado PL. Safety, tolerability, and efficacy of psilocybin in 9 patients with obsessive-compulsive disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2006;67(11).
133. Johnson MW, Garcia-Romeu A, Cosimano MP, Griffiths RR. Pilot study of the 5-HT_{2A}R agonist psilocybin in the treatment of tobacco addiction. *Journal of Psychopharmacology*. 2014;28(11).
134. Bogenschutz MP, Forcehimes AA, Pommy JA, Wilcox CE, Barbosa P, Strassman RJ. Psilocybin-assisted treatment for alcohol dependence: A proof-of-concept study. *Journal of Psychopharmacology*. 2015;29(3).
135. Coppola M, Bevione F, Mondola R. Psilocybin for Treating Psychiatric Disorders: A Psychonaut Legend or a Promising Therapeutic Perspective? Vol. 12, *Journal of Xenobiotics*. 2022.
136. Romeo B, Karila L, Martelli C, Benyamina A. Efficacy of psychedelic treatments on depressive symptoms: A meta-analysis. Vol. 34, *Journal of Psychopharmacology*. 2020.
137. Reiff CM, Richman EE, Nemeroff CB, Carpenter LL, Widge AS, Rodriguez CI, et al. Psychedelics and psychedelic-assisted psychotherapy. Vol. 177, *American Journal of Psychiatry*. 2020.
138. Goldberg SB, Shechet B, Nicholas CR, Ng CW, Deole G, Chen Z, et al. Post-acute psychological effects of classical serotonergic psychedelics: A systematic review and meta-analysis. *Psychological Medicine*. 2020.
139. Galvão-Coelho NL, Marx W, Gonzalez M, Sinclair J, de Manincor M, Perkins D, et al. Classic serotonergic psychedelics for mood and depressive symptoms: a meta-analysis of mood disorder patients and healthy participants. Vol. 238, *Psychopharmacology*. 2021.
140. Carhart-Harris R, Giribaldi B, Watts R, Baker-Jones M, Murphy-Beiner A, Murphy R, et al. Trial of Psilocybin versus Escitalopram for Depression. *New England Journal of Medicine*. 2021;384(15).
141. Goodwin GM, Aaronson ST, Alvarez O, Arden PC, Baker A, Bennett JC, et al. Single-Dose Psilocybin for a Treatment-Resistant Episode of Major Depression. *New England Journal of Medicine*. 2022;387(18).
142. Slosower J, Skosnik PD, Safi-Aghdam H, Pathania S, Syed S, Pittman B, et al. Psilocybin-assisted therapy for major depressive disorder: An exploratory placebo-controlled, fixed-order trial. *Journal of Psychopharmacology*. 2023;
143. Raison CL, Sanacora G, Woolley J, Heinzerling K, Dunlop BW, Brown RT, et al. Single-Dose Psilocybin Treatment for Major Depressive Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2023;330(9).

144. Davis AK, Barrett FS, May DG, Cosimano MP, Sepeda ND, Johnson MW, et al. Effects of Psilocybin-Assisted Therapy on Major Depressive Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2021;78(5).
145. von Rotz R, Schindowski EM, Jungwirth J, Schuldt A, Rieser NM, Zahoranszky K, et al. Single-dose psilocybin-assisted therapy in major depressive disorder: A placebo-controlled, double-blind, randomised clinical trial. *EClinicalMedicine*. 2023;56.
146. Perez N, Langlest F, Mallet L, De Pieri M, Sentissi O, Thorens G, et al. Psilocybin-assisted therapy for depression: A systematic review and dose-response meta-analysis of human studies. *European Neuropsychopharmacology*. 2023 Nov;76:61–76.
147. Gil F, Costa G, Hilker I, Benito L. First anxiety, afterwards depression: Psychological distress in cancer patients at diagnosis and after medical treatment. *Stress and Health*. 2012;28(5).
148. Antoni MH. Psychosocial intervention effects on adaptation, disease course and biobehavioral processes in cancer. Vol. 30, *Brain, Behavior, and Immunity*. 2013.
149. Anderson BT, Danforth A, Daroff PR, Stauffer C, Ekman E, Agin-Liebes G, et al. Psilocybin-assisted group therapy for demoralized older long-term AIDS survivor men: An open-label safety and feasibility pilot study. *EClinicalMedicine*. 2020;27.
150. dos Santos RG, Osório FL, Crippa JAS, Riba J, Zuardi AW, Hallak JEC. Antidepressive, anxiolytic, and antiaddictive effects of ayahuasca, psilocybin and lysergic acid diethylamide (LSD): a systematic review of clinical trials published in the last 25 years. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2016;6(3).
151. Reiche S, Hermle L, Gutwinski S, Jungaberle H, Gasser P, Majić T. Serotonergic hallucinogens in the treatment of anxiety and depression in patients suffering from a life-threatening disease: A systematic review. Vol. 81, *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2018.
152. Lyes M, Yang KH, Castellanos J, Furnish T. Microdosing psilocybin for chronic pain: a case series. *Pain*. 2023 Apr;164(4):698–702.
153. Johnson MW, Andrew Sewell R, Griffiths RR. Psilocybin dose-dependently causes delayed, transient headaches in healthy volunteers. *Drug Alcohol Depend*. 2012 Jun;123(1–3):132–40.
154. Nichols DE. Psychedelics. *Pharmacol Rev*. 2016 Apr;68(2):264–355.
155. Johnson MW, Hendricks PS, Barrett FS, Griffiths RR. Classic psychedelics: An integrative review of epidemiology, therapeutics, mystical experience, and brain network function. Vol. 197, *Pharmacology and Therapeutics*. 2019.

156. Garcia-Romeu A, Kersgaard B, Addy PH. Clinical applications of hallucinogens: A review. *Exp Clin Psychopharmacol.* 2016;24(4).
157. Lodge D, Mercier MS. Ketamine and phencyclidine: The good, the bad and the unexpected. Vol. 172, *British Journal of Pharmacology.* 2015.
158. Dunlap LE, Andrews AM, Olson DE. Dark Classics in Chemical Neuroscience: 3,4-Methylenedioxymethamphetamine. Vol. 9, *ACS Chemical Neuroscience.* 2018.
159. Wasko MJ, Witt-Enderby PA, Surratt CK. DARK Classics in Chemical Neuroscience: Ibogaine. *ACS Chem Neurosci.* 2018;9(10).
160. Johnson MW, MacLean KA, Reissig CJ, Prisinzano TE, Griffiths RR. Human psychopharmacology and dose-effects of salvinorin A, a kappa opioid agonist hallucinogen present in the plant *Salvia divinorum*. *Drug Alcohol Depend.* 2011;115(1–2).
161. NIDA. National Institute on Drug Abuse . 2023 [cited 2023 Nov 15]. Drogas psicodélicas y disociativas. Available from: <https://nida.nih.gov/es/areas-de-investigacion/drogas-psicodelicas-disociativas>
162. Poulie CBM, Jensen AA, Halberstadt AL, Kristensen JL. DARK Classics in Chemical Neuroscience: NBOMes. Vol. 11, *ACS Chemical Neuroscience.* 2020.
163. Nichols DE. Dark Classics in Chemical Neuroscience: Lysergic Acid Diethylamide (LSD). *ACS Chem Neurosci.* 2018;9(10).
164. OMS / WHO. Cáncer [Internet]. 2022 [cited 2023 Oct 17]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
165. OPS. Organización Mundial de la Salud. 2023 [cited 2023 Oct 19]. Cáncer. Available from: <https://www.paho.org/es/temas/cancer>
166. World Health Organization. GLOBOCAN 2020. Global Cancer Observatory. 2020 [cited 2023 Oct 17]. CANCER TODAY. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/home>
167. Hally JE, Hall ME. Control genético de la síntesis de proteínas, la función celular y la reproducción celular. In: Libro de texto de fisiología médica de Guyton y Hall. 14th ed. Elsevier; 2021. p. 31–47.
168. de Martel C, Georges D, Bray F, Ferlay J, Clifford GM. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *Lancet Glob Health.* 2020 Feb;8(2):e180–90.
169. Fernandez-Robles C, Greenberg DB, Pirl WF. Psicooncología: enfermedades psiquiátricas concomitantes, complicaciones y tratamiento del cáncer. In: Tratado de psiquiatría clínica. Elsevier; 2018. p. 618–26.

170. Hui-Shan Lin, Reidy N, Hubbard RE. Fragilidad de los pacientes oncológicos en el entorno perioperatorio. In: Manejo perioperatorio del paciente con cáncer. 1st ed. Elsevier; 2023. p. 396–408.
171. Ramchandran KJ, Von Roenn JH. What Is the Clinical Course of Advanced Cancer? In: Evidence-Based Practice of Palliative Medicine. Elsevier; 2013. p. 281–6.
172. Lynn J, Adamson D. Adapting Health Care to Serious Chronic Illness in Old Age. Living Well at the End of Life. Washington DC: Rand Health; 2003.
173. Ranson M, Davidson N, Nicolson M, Falk S, Carmichael J, Lopez P, et al. Randomized trial of paclitaxel plus supportive care versus supportive care for patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2000;92(13).
174. Anderson H, Hopwood P, Stephens RJ, Thatcher N, Cottier B, Nicholson M, et al. Gemcitabine plus best supportive care (BSC) vs BSC in inoperable non-small cell lung cancer - A randomized trial with quality of life as the primary outcome. *Br J Cancer.* 2000;83(4).
175. Burdett S, Burdett S, Stephens R, Stewart L, Tierney J, Auperin A, et al. Chemotherapy in addition to supportive care improves survival in advanced non-small-cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis of individual patient data from 16 randomized controlled trials. Vol. 26, *Journal of Clinical Oncology.* 2008.
176. Gridelli C, Perrone F, Gallo C, Rossi A, Scognamiglio F, Guida C, et al. Effects of vinorelbine on quality of life and survival of elderly patients with advanced non-small-cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91(1).
177. Blum JL. The Role of Capecitabine, an Oral, Enzymatically Activated Fluoropyrimidine, in the Treatment of Metastatic Breast Cancer. *Oncologist.* 2001;6(1).
178. Degner LF, Sloan JA. Symptom distress in newly diagnosed ambulatory cancer patients and as a predictor of survival in lung cancer. *J Pain Symptom Manage.* 1995;10(6).
179. Perez EA, Vogel CL, Irwin DH, Kirshner JJ, Patel R. Multicenter phase II trial of weekly paclitaxel in women with metastatic breast cancer. *Journal of Clinical Oncology.* 2001;19(22).
180. Wu Y, Amonkar MM, Sherrill BH, O'shaughnessy J, Ellis C, Baselga J, et al. Impact of lapatinib plus trastuzumab versus single-agent lapatinib on quality of life of patients with trastuzumab-refractory HER2+ metastatic breast cancer. *Annals of Oncology.* 2011;22(12).
181. Seow H, Barbera L, Sutradhar R, Howell D, Dudgeon D, Atzema C, et al. Trajectory of performance status and symptom scores for patients with cancer during the last six months of life. *Journal of Clinical Oncology.* 2011;29(9).

182. Walsh D, Donnelly S, Rybicki L. The symptoms of advanced cancer: Relationship to age, gender, and performance status in 1,000 patients. Vol. 8, Supportive Care in Cancer. 2000.
183. Esper P. Symptom clusters in individuals living with advanced cancer. *Semin Oncol Nurs*. 2010;26(3).
184. Goldberg D. Helplessness: On Depression, Development and Death. By Martin E. P. Seligman University of Pennsylvania: W. H. Freeman and Company. 1975. Pp. 250. Reading. Price £4.70 (cloth), £2.40 (paper). *British Journal of Psychiatry*. 1976;128(1).
185. Brintzenhofe-Szoc KM, Levin TT, Li Y, Kissane DW, Zabora JR. Mixed anxiety/depression symptoms in a large cancer cohort: Prevalence by cancer type. *Psychosomatics*. 2009;50(4).
186. Kangas M, Henry JL, Bryant RA. The course of psychological disorders in the 1st year after cancer diagnosis. *J Consult Clin Psychol*. 2005;73(4).
187. Green BL, Rowland JH, Krupnick JL, Epstein SA, Stockton P, Stern NM, et al. Prevalence of posttraumatic stress disorder in women with breast cancer. *Psychosomatics*. 1998;39(2).
188. Stiefel F, Razavi D. Common psychiatric disorders in cancer patients - II. Anxiety and acute confusional states. Vol. 2, Supportive Care in Cancer. 1994.
189. Fertig D.L, Hayes D.F. Psychological responses to tumor markers. *Psycho-oncology* New York: Oxford University Press. 1998;
190. Cryer PE. Symptoms of hypoglycemia, thresholds for their occurrence, and hypoglycemia unawareness. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1999;28(3).
191. Fleishman SB, Lavin MR, Sattler M, Szarka H. Antiemetic-induced akathisia in cancer patients receiving chemotherapy. *American Journal of Psychiatry*. 1994;151(5).
192. Fernandes PP. Rapid desensitization for needle phobia. *Psychosomatics*. 2003;44(3).
193. Cordova MJ, Andrykowski MA, Kenady DE, McGrath PC, Sloan DA, Redd WH. Frequency and Correlates of Posttraumatic-Stress-Disorder-Like Symptoms After Treatment for Breast Cancer. *J Consult Clin Psychol*. 1995;63(6).
194. Pitman RK, Lanes DM, Williston SK, Guillaume JL, Metzger LJ, Gehr GM, et al. Psychophysiological Assessment of Posttraumatic Stress Disorder in Breast Cancer Patients. *Psychosomatics*. 2001 Mar;42(2):133–40.
195. Greenberg DB, Kornblith AB, Herndon JE, Zuckerman E, Schiffer CA, Weiss RB, et al. Quality of life for adult leukemia survivors treated on clinical trials of cancer and leukemia group b during the period 1971-1988: Predictors for later psychologic distress. *Cancer*. 1997;80(10).

196. Sareen J, Jacobi F, Cox BJ, Belik SL, Clara I, Stein MB. Disability and poor quality of life associated with comorbid anxiety disorders and physical conditions. Vol. 166, *Archives of Internal Medicine*. 2006.
197. Ministerio de Salud Pública. Cuidados paliativos Guía de Práctica Clínica. Quito: MSP; 2014 [cited 2024 Jun 12]. Available from: <http://salud.gob.ec>
198. Breitbart W, Rosenfeld B, Pessin H, Kaim M, Funesti-Esch J, Galietta M, et al. Depression, hopelessness, and desire for hastened death in terminally ill patients with cancer. *JAMA*. 2000;284(22).
199. Herrmann C, Brand-Driehorst S, Kaminsky B, Leibing E, Staats H, Rürger U. Diagnostic groups and depressed mood as predictors of 22-month mortality in medical inpatients. *Psychosom Med*. 1998;60(5).
200. Spiegel D, Kato PM. Psychosocial influences on cancer incidence and progression. Vol. 4, *Harvard Review of Psychiatry*. 1996.
201. Richardson JL, Shelton DR, Krailo M, Levine AM. The effect of compliance with treatment on survival among patients with hematologic malignancies. *Journal of Clinical Oncology*. 1990;8(2).
202. Pirl WF. Evidence report on the occurrence, assessment, and treatment of depression in cancer patients. *Journal of the National Cancer Institute. Monographs*. 2004.
203. Kadan-Lottick NS, Vanderwerker LC, Block SD, Zhang B, Prigerson HG. Psychiatric disorders and mental health service use in patients with advanced cancer: A report from the coping with cancer study. *Cancer*. 2005;104(12).
204. Vodermaier A, Millman RD. Accuracy of the Hospital Anxiety and Depression Scale as a screening tool in cancer patients: A systematic review and meta-analysis. Vol. 19, *Supportive Care in Cancer*. 2011.
205. Reuter K, Harter M. Fatigue and/or depression? Examination of the construct validity of CRF. In: *Psychooncology*. 2003. p. 259–60.
206. Laoutidis ZG, Mathiak K. Antidepressants in the treatment of depression/depressive symptoms in cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2013;13.
207. Kalash GR. Psychotropic drug metabolism in the cancer patient: Clinical aspects of management of potential drug interactions. Vol. 7, *Psycho-Oncology*. 1998.
208. M. Muñoz MA, A. Prat AN, N. Reguart AJ, J. Maruel SA, A. Arance Fernández. Tratamientos médicos en oncología. In: Elsevier, editor. *Farreras Rozman Medicina Interna*. 19th ed. Elsevier; 2020. p. 1093–100.

209. Mystakidou K, Tsilika E, Parpa E, Katsouda E, Galanos A, Vlahos L. Psychological distress of patients with advanced cancer: Influence and contribution of pain severity and pain interference. *Cancer Nurs.* 2006;29(5).
210. Kaasa S, Malt U, Hagen S, Wist E, Moum T, Kvikstad A. Psychological distress in cancer patients with advanced disease. *Radiotherapy and Oncology.* 1993;27(3).
211. Wilson KG, Chochinov HM, McPherson CJ, LeMay K, Allard P, Chary S, et al. Suffering with advanced cancer. *Journal of Clinical Oncology.* 2007;25(13).
212. Wilson KG, Chochinov HM, Graham Skirko M, Allard P, Chary S, Gagnon PR, et al. Depression and Anxiety Disorders in Palliative Cancer Care. *J Pain Symptom Manage.* 2007;33(2).
213. OMS / PAHO. Organización Panamericana de la Salud - Organización Mundial de la Salud. 2023 [cited 2023 Oct 10]. Cuidados paliativos. Available from: <https://www.paho.org/es/temas/cuidados-paliativos>
214. Kissane DW. The Relief of Existential Suffering. *Arch Intern Med.* 2012 Oct 22;172(19):1501.
215. Ramaekers JG, Hutten N, Mason NL, Dolder P, Theunissen EL, Holze F, et al. A low dose of lysergic acid diethylamide decreases pain perception in healthy volunteers. *Journal of Psychopharmacology.* 2021 Apr 25;35(4):398–405.
216. Pirovano M, Maltoni M, Nanni O, Marinari M, Indelli M, Zaninetta G, et al. A new palliative prognostic score: A first step for the staging of terminally ill cancer patients. *J Pain Symptom Manage.* 1999;17(4).
217. Llobera J, Esteva M, Rifà J, Benito E, Terrasa J, Rojas C, et al. Terminal cancer duration and prediction of survival time. *Eur J Cancer.* 2000;36(16).
218. Holland JC, Andersen B, Breitbart WS, Buchmann LO, Compas B, Deshields TL, et al. Distress Management. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network.* 2013 Feb;11(2):190–209.
219. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. Vol. 372, *The BMJ.* 2021.
220. Review Manager Web (RevMan Web) [Internet]. The Cochrane Collaboration. The Cochrane Collaboration; 2020 [cited 2024 Jan 9]. Available from: revman.cochrane.org
221. McGuinness LA, Higgins JPT. Risk-of-bias VISualization (robvis): An R package and Shiny web app for visualizing risk-of-bias assessments. *Res Synth Methods.* 2021 Jan 6;12(1):55–61.

CAPITULO 8: ANEXOS

8. 1. ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Estructura molecular de la psilocibina y la psilocina. Tomado de: Passie T, Seifert J, Schneider U, Emrich HM. The pharmacology of psilocybin. <i>Addiction Biology</i> . 2002 oct;7(4):357–64.	14
Figura 2. Mecanismo de acción de la psilocibina, que describe los efectos psicodélicos, psicológicos y neuroplástogénicos. Nota: 1. Los receptores de unión adicionales incluyen: 5HT2B, 5HT1D, dopamina D1, 5HT1E, 5HT1A, 5HT5A, 5HT7, 5HT6, D3, 5HT2C, 5HT1B, SERT y TAARI. Tomado de: Dodd S, Norman TR, Eyre HA, Stahl SM, Phillips A, Carvalho AF, et al. Psilocybin in neuropsychiatry: a review of its pharmacology, safety, and efficacy. <i>CNS Spectr</i> . 2023 Aug 11;28(4):416–26.	16
Figura 3. Metabolismo de la Psilocibina. Tomado de: Dodd S, Norman TR, Eyre HA, Stahl SM, Phillips A, Carvalho AF, et al. Psilocybin in neuropsychiatry: a review of its pharmacology, safety, and efficacy. <i>CNS Spectr</i> . 2023 Aug 11;28(4):416–26.	18
Figura 4. El concepto de posibles mecanismos terapéuticos de los psicodélicos en varios eventos fisiopatológicos relacionados con la inflamación en los trastornos neurodegenerativos (91). Tomado de: Kozłowska U, Nichols C, Wiatr K, Figiel M. From psychiatry to neurology: Psychedelics as prospective therapeutics for neurodegenerative disorders. <i>J Neurochem</i> . 2022 Jul 22;162(1):89–108.	23
Figura 5. Historia de la investigación psicodélica (123). (A) cronología de la biomedicina psicodélica en general, y (B) entradas de PubMed para los términos LSD y psilocibina para ilustrar el efecto de la Ley de Sustancias Controladas de 1970 en la investigación psicodélica. Recuadro: estructuras químicas de las principales drogas psicodélicas mencionadas en esta revisión, incluido el LSD, la psilocibina, la mescalina, el DMT (componente principal de la ayahuasca) y el DOI. Abreviaturas: DMT, dimetiltryptamina; DOI, 2,5-dimetoxi-4-yodoanfetamina; fMRI, resonancia magnética funcional; LSD, dietilamida del ácido lisérgico; PET, tomografía por emisión de positrones. Tomado de: Kyzar EJ, Nichols CD, Gainetdinov RR, Nichols DE, Kalueff A V. Psychedelic Drugs in Biomedicine. <i>Trends Pharmacol Sci</i> . 2017 nov;38(11):992–1005.	27
Figura 6. Resultados de PubMed para “psilocibina” de 1956 a 2020 (125). Como métrica informal del interés científico en la psilocibina, las referencias de PubMed al término revelan un período de referencias frecuentes en las décadas de 1950 y 1960, seguido de una disminución hasta la década de 2010, cuando resurgió el interés. Tomado de: Pearson C, Siegel J, Gold JA. Psilocybin-assisted psychotherapy for depression: Emerging research on a psychedelic compound with a rich history. <i>J Neurol Sci</i> . 2022 Mar; 434:120096.	27
Figura 7. Descripción general y clasificación de los andamios químicos considerados como alucinógenos clásicos. Los andamios centrales están resaltados en rojo (162). Tomado de: Poulie CBM, Jensen AA, Halberstadt AL, Kristensen JL. DARK Classics in Chemical Neuroscience: NBOMes. Vol. 11, ACS Chemical Neuroscience. 2020.....	32
Figura 8. Comparación de curvas de trayectoria de enfermedades crónicas. (172). Tomado de: Lynn J, Adamson D. Adapting Health Care to Serious Chronic Illness in Old Age. <i>Living Well at the End of Life</i> . Washington DC: Rand Health; 2003.	37

Figura 9. Flujograma PRISMA 2020 para revisiones sistemáticas. Tomado y adaptado de: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. <i>BMJ</i> 2021;372: n71. doi: 10.1136/bmj. N71.	62
Figura 10. Forest Plot Beck Depression Scale BDI (Baseline). Realizado con: Review Manager Web (RevMan Web) [Computer Program]. The Cochrane Collaboration; 2020. Version 5.4. Available from: revman.cochrane.org	66
Figura 11. Forest Plot Beck Depression Scale BDI (2-6 Semanas). Realizado con: Review Manager Web (RevMan Web) [Computer Program]. The Cochrane Collaboration; 2020. Version 5.4. Available from: revman.cochrane.org	67
Figura 12. Forest Plot STAI – Trait Anxiety (Baseline). Realizado con: Review Manager Web (RevMan Web) [Computer Program]. The Cochrane Collaboration; 2020. Version 5.4. Available from: revman.cochrane.org	69
Figura 13. Forest Plot STAI – Trait Anxiety (2.-6 Semanas). Realizado con: Review Manager Web (RevMan Web) [Computer Program]. The Cochrane Collaboration; 2020. Version 5.4. Available from: revman.cochrane.org	71
Figura 14. Risk of Bias Tool Cochrane (Robvis) de los ensayos clínicos aleatorizados seleccionados (221). Tomado de: McGuinness LA, Higgins JPT. Risk-of-bias VISualization (robvis): An R package and Shiny web app for visualizing risk-of-bias assessments. <i>Res Synth Methods</i> . 2021 Jan 6;12(1):55–61.....	73
Figura 15. Risk of Bias Tool Cochrane (Robvis) de los ensayos clínicos aleatorizados seleccionados (221). Tomado de: McGuinness LA, Higgins JPT. Risk-of-bias VISualization (robvis): An R package and Shiny web app for visualizing risk-of-bias assessments. <i>Res Synth Methods</i> . 2021 Jan 6;12(1):55–61.....	73

8. 2. ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Parámetros farmacocinéticos de la psilocina después de la administración de psilocibina. Tomado de: Dodd S, Norman TR, Eyre HA, Stahl SM, Phillips A, Carvalho AF, et al. Psilocybin in neuropsychiatry: a review of its pharmacology, safety, and efficacy. <i>CNS Spectr</i> . 2023 Aug 11;28(4):416–26.....	17
Tabla 2. Datos de unión de psilocina a receptores y transportadores neuronales. Tomado de: Dodd S, Norman TR, Eyre HA, Stahl SM, Phillips A, Carvalho AF, et al. Psilocybin in neuropsychiatry: a review of its pharmacology, safety, and efficacy. <i>CNS Spectr</i> . 2023 Aug 11;28(4):416–26.....	19
Tabla 3. Clasificación de drogas psicodélicas, disociativas y otras (161). Tomado y adaptado de: NIDA. National Institute on Drug Abuse. 2023 [cited 2023 Nov 15]. Drogas psicodélicas y disociativas. Available from: https://nida.nih.gov/es/areas-de-investigacion/drogas-psicodelicas-disociativas	31
Tabla 4. Tasas de incidencia estandarizadas por edad estimadas (mundial) en 2020, mundial, ambos sexos, todas las edades (excluido Non-melanoma skin cancer, NMSC) (166). Tomado de: World Health Organization. GLOBOCAN 2020. Global Cancer Observatory. 2020 [cited 2023 Oct 17]. CANCER TODAY. Available from: https://gco.iarc.fr/today/home	34

Tabla 5. Trayectorias de la enfermedad en el cáncer avanzado. Tomado de: Ramchandran KJ, Von Roenn JH. What Is the Clinical Course of Advanced Cancer? In: Evidence-Based Practice of Palliative Medicine. Elsevier; 2013. p. 281–6.38

Tabla 6. Prevalencia de síntomas en cáncer avanzado. (182) Tomado y adaptado de: Walsh D, Donnelly S, Rybicki L. The symptoms of advanced cancer: Relationship to age, gender, and performance status in 1,000 patients. Vol. 8, Supportive Care in Cancer. 2000.39

Tabla 7. Grupos de síntomas comunes observados en pacientes con cáncer. (183) Tomado y adaptado de: Esper P. Symptom clusters in individuals living with advanced cancer. Semin Oncol Nurs. 2010;26(3)39

Tabla 8. Operacionalización de variables.57

Tabla 9. Características y datos demográficos de los estudios utilizados.64

Tabla 10. Descripción de los resultados de medias y desviación estándar de los ensayos clínicos aleatorizados seleccionados. NR: No reportado. DE: Desviación Estándar.65

Tabla 11. Resultados secundarios de los ensayos clínicos aleatorizados.75

Tabla 12. Risk of bias table (Griffiths et al., 2016).....101

Tabla 13. Risk of Bias table (Grob et al., 2011).102

Tabla 14. Risk of Bias table (Ross et al., 2016).....104

Tabla 15. Consort checklist 2010, (Griffiths et al., 2016). Tomado y adaptado de: Schulz KF, Altman DG, Moher D, for the CONSORT Group. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMC Medicine. 2010;8:18.107

Tabla 16. Consort checklist 2010, (Grob et al., 2011). Tomado y adaptado de: Schulz KF, Altman DG, Moher D, for the CONSORT Group. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMC Medicine. 2010;8:18.110

Tabla 17. Consort checklist 2010, (Grob et al., 2016). Tomado y adaptado de: Schulz KF, Altman DG, Moher D, for the CONSORT Group. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMC Medicine. 2010;8:18.113

8. 3. ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Tasas de incidencia estimadas estandarizadas por edad (mundial) en 2020 (166) Tomado de: World Health Organization. GLOBOCAN 2020. Global Cancer Observatory. 2020 [cited 2023 Oct 17]. CANCER TODAY. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/home>33

8. 4. TABLAS DEL RIESGO DE SESGO

de los estudios seleccionados (extraído de RevMan Versión 5.4.1)

Griffiths et al., 2016

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	Cita: "double-blind cross-over design compared the effects of a low versus high psilocybin dose" and "Participants were randomly assigned to one of two

		groups". Comentario: Los investigadores describen la randomización de asignación entre 1 y 2 para asignar a cada grupo. Sin embargo, no incluyen suficiente información sobre la randomización para emitir un juicio definitivo.
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	Comentario: Los investigadores no describen totalmente para emitir un juicio sobre el ocultamiento de asignación.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	Cita: "double-blind cross-over design compared the effects of a low versus high psilocybin dose". Comentario: Los investigadores describen que en el estudio se realizó un doble ciego.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	Low risk	Cita: "participants and monitors were given instructions that obscured the actual dose conditions to be tested. Specifically, they were told that psilocybin would be administered in both sessions, the psilocybin doses administered in the two sessions might range anywhere from very low to high, the doses in the two sessions might or might not be the same, sensitivity to psilocybin dose varies widely across individuals, and that at least one dose would be moderate to high". Comentario: Se describe el cegamiento de los resultados de los participantes.
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	Comentario: Los autores describen la intervención completa y los resultados los presentan en tablas y gráficos de las escalas medidas sobre depresión, ansiedad, calidad de vida y bienestar psicológico.
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	Comentario: Se presentan de manera completa los resultados, no se evidencia una descripción selectiva en los mismos.
Other bias	Low risk	Comentario: No se evidencian otros bias

Tabla 12. Risk of bias table (Griffiths et al., 2016).

Grob et al., 2011

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
------	--------------------	-----------------------

Random sequence generation (selection bias)	Unclear risk	Cita: "Twelve subjects with advanced-stage cancer and a DSM-IV28 diagnosis of acute stress disorder, generalized anxiety disorder, anxiety disorder due to cancer, or adjustment disorder with anxiety were recruited into a within-subject, double-blind, placebo-controlled study". Comentario: No existe suficiente información sobre la randomización de los grupos de intervención y placebo.
Allocation concealment (selection bias)	Unclear risk	Comentario: No existe suficiente información sobre el ocultamiento de la asignación para emitir un juicio.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	Cita: "double-blind cross-over design compared the effects of a low versus high psilocybin dose". Comentario: Los investigadores describen explícitamente que se realizó un estudio de tipo doble ciego.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	High risk	Cita: "In addition to monitoring safety and subjective experience before and during experimental treatment sessions, follow-up data including results from the Beck Depression Inventory, Profile of Mood States, and State-Trait Anxiety Inventory were collected unblinded for 6 months after treatment". Comentario: No hubo cegamiento en la recolección de los resultados a los 6 meses.
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	Comentario: Se reporta los resultados completos de los dos grupos (intervención y placebo) hasta las 2 semanas después del tratamiento. A los 6 meses presentan los resultados únicamente del grupo de intervención y no del placebo.
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	Comentario: Se omiten los resultados a los 6 meses del grupo placebo.
Other bias	Low risk	Comentario: No se evidencian otros bias

Tabla 13. Risk of Bias table (Grob et al., 2011).

Ross et al., 2016

Bias	Authors' judgement	Support for judgement
------	--------------------	-----------------------

Random sequence generation (selection bias)	Low risk	Cita: "Participants were randomly assigned to two oral dosing session sequences: psilocybin (0.3 mg/kg) first then niacin (250 mg) second, or niacin (250 mg) first then psilocybin (0.3 mg/kg) second" and ". Randomization did not stratify for any demographic (i.e. gender, race, spiritual/religious affiliation) or clinical characteristics (i.e. stage of cancer, prior hallucinogen use)". Comentario: El estudio describe la randomización de los participantes.
Allocation concealment (selection bias)	Low risk	Comentario: Los investigadores reportan en el protocolo de investigación el ocultamiento de asignación para emitir un juicio definitivo.
Blinding of participants and personnel (performance bias)	Low risk	Cita: "The trial employed a two-session, double-blind, crossover (7 weeks after administration of dose 1) design to compare groups". Comentario: Los investigadores describen explícitamente haber realizado un estudio doble ciego.
Blinding of outcome assessment (detection bias)	High risk	Comentario: Los autores describen en el protocolo de investigación los resultados dentro de los grupos de intervención y control, sin embargo, no existe suficiente información sobre el ocultamiento de los resultados para emitir un juicio.
Incomplete outcome data (attrition bias)	Low risk	Cita: "This trial was limited by a relatively small sample size, a nonnationally representative cancer patient population (e.g. 62% women, 90% Caucasian), which decreases generalizability, a crossover design that limited the interpretation of clinical benefits after the crossover, and the use of a control with limited blinding". Comentario: Los autores reportan los resultados en tablas y gráficos los resultados de manera completa, sin embargo, mencionan que puede ser una limitante el grupo poblacional que se eligió y no permita la generalización de resultados.
Selective reporting (reporting bias)	Low risk	Comentario: Los investigadores reportan en gráficos y tablas los resultados, sin ocultamiento o selectividad en el reporte.
Other bias	Low risk	Comentario: No se evidencian otros bias

Tabla 14. Risk of Bias table (Ross et al., 2016).

8. 5. TABLAS DE CHECKLIST CONSORT 2010 PARA ENSAYOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS



CONSORT 2010 checklist of information to include when reporting a randomised trial Griffiths et al., 2016

Section/Topic	Item No	Checklist item	Reported on page No
Title and abstract			
	1a	Identification as a randomised trial in the title	1
	1b	Structured summary of trial design, methods, results, and conclusions (for specific guidance see CONSORT for abstracts)	1
Introduction			
Background and objectives	2a	Scientific background and explanation of rationale	1-2
	2b	Specific objectives or hypotheses	2
Methods			
Trial design	3a	Description of trial design (such as parallel, factorial) including allocation ratio	2
	3b	Important changes to methods after trial commencement (such as eligibility criteria), with reasons	2
Participants	4a	Eligibility criteria for participants	3
	4b	Settings and locations where the data were collected	3
Interventions	5	The interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered	3-6
Outcomes	6a	Completely defined pre-specified primary and secondary outcome measures, including how and when they were assessed	7-14

	6b	Any changes to trial outcomes after the trial commenced, with reasons	8-14
Sample size	7a	How sample size was determined	3
	7b	When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines	2-3
Randomisation:			
Sequence generation	8a	Method used to generate the random allocation sequence	2
	8b	Type of randomisation; details of any restriction (such as blocking and block size)	2-4
Allocation concealment mechanism	9	Mechanism used to implement the random allocation sequence (such as sequentially numbered containers), describing any steps taken to conceal the sequence until interventions were assigned	2-4
Implementation	10	Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to interventions	2-4
Blinding	11a	If done, who was blinded after assignment to interventions (for example, participants, care providers, those assessing outcomes) and how	2-4
	11b	If relevant, description of the similarity of interventions	2-4
Statistical methods	12a	Statistical methods used to compare groups for primary and secondary outcomes	6-7
	12b	Methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses	4-7
Results			
Participant flow (a diagram is strongly recommended)	13a	For each group, the numbers of participants who were randomly assigned, received intended treatment, and were analysed for the primary outcome	3
	13b	For each group, losses and exclusions after randomisation, together with reasons	3

Recruitment	14a	Dates defining the periods of recruitment and follow-up	2-3
	14b	Why the trial ended or was stopped	-
Baseline data	15	A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group	4
Numbers analysed	16	For each group, number of participants (denominator) included in each analysis and whether the analysis was by original assigned groups	3
Outcomes and estimation	17a	For each primary and secondary outcome, results for each group, and the estimated effect size and its precision (such as 95% confidence interval)	4-14
	17b	For binary outcomes, presentation of both absolute and relative effect sizes is recommended	8
Ancillary analyses	18	Results of any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, distinguishing pre-specified from exploratory	4-9
Harms	19	All important harms or unintended effects in each group (for specific guidance see CONSORT for harms)	7
Discussion			
Limitations	20	Trial limitations, addressing sources of potential bias, imprecision, and, if relevant, multiplicity of analyses	15
Generalisability	21	Generalisability (external validity, applicability) of the trial findings	14-15
Interpretation	22	Interpretation consistent with results, balancing benefits and harms, and considering other relevant evidence	14-15
Other information			
Registration	23	Registration number and name of trial registry	1

Protocol	24	Where the full trial protocol can be accessed, if available	1
Funding	25	Sources of funding and other support (such as supply of drugs), role of funders	16

Tabla 15. Consort checklist 2010, (Griffiths et al., 2016). Tomado y adaptado de: *Schulz KF, Altman DG, Moher D, for the CONSORT Group. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMC Medicine. 2010;8:18.*



CONSORT 2010 checklist of information to include when reporting a randomised trial Grob et al., 2011

Section/Topic	Item No	Checklist item	Reported on page No
Title and abstract			
	1a	Identification as a randomised trial in the title	1
	1b	Structured summary of trial design, methods, results, and conclusions (for specific guidance see CONSORT for abstracts)	1
Introduction			
Background and objectives	2a	Scientific background and explanation of rationale	1-2
	2b	Specific objectives or hypotheses	1-2
Methods			
Trial design	3a	Description of trial design (such as parallel, factorial) including allocation ratio	2-3
	3b	Important changes to methods after trial commencement (such as eligibility criteria), with reasons	2-3
Participants	4a	Eligibility criteria for participants	2-3
	4b	Settings and locations where the data were collected	2-3
Interventions	5	The interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered	3-6

Outcomes	6a	Completely defined pre-specified primary and secondary outcome measures, including how and when they were assessed	3-6
	6b	Any changes to trial outcomes after the trial commenced, with reasons	3-6
Sample size	7a	How sample size was determined	3-6
	7b	When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines	3-6
Randomisation:			
Sequence generation	8a	Method used to generate the random allocation sequence	4-6
	8b	Type of randomisation; details of any restriction (such as blocking and block size)	4-6
Allocation concealment mechanism	9	Mechanism used to implement the random allocation sequence (such as sequentially numbered containers), describing any steps taken to conceal the sequence until interventions were assigned	4-6
Implementation	10	Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to interventions	3-6
Blinding	11a	If done, who was blinded after assignment to interventions (for example, participants, care providers, those assessing outcomes) and how	3-6
	11b	If relevant, description of the similarity of interventions	3-6
Statistical methods	12a	Statistical methods used to compare groups for primary and secondary outcomes	3-6
	12b	Methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses	3-6
Results			
	13a	For each group, the numbers of participants who were randomly assigned, received intended	3-6

Participant flow (a diagram is strongly recommended)		treatment, and were analysed for the primary outcome	
	13b	For each group, losses and exclusions after randomisation, together with reasons	3-6
Recruitment	14a	Dates defining the periods of recruitment and follow-up	3-6
	14b	Why the trial ended or was stopped	-
Baseline data	15	A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group	3-6
Numbers analysed	16	For each group, number of participants (denominator) included in each analysis and whether the analysis was by original assigned groups	3-6
Outcomes and estimation	17a	For each primary and secondary outcome, results for each group, and the estimated effect size and its precision (such as 95% confidence interval)	3-6
	17b	For binary outcomes, presentation of both absolute and relative effect sizes is recommended	3-6
Ancillary analyses	18	Results of any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, distinguishing pre-specified from exploratory	3-6
Harms	19	All important harms or unintended effects in each group (for specific guidance see CONSORT for harms)	3-6
Discussion			
Limitations	20	Trial limitations, addressing sources of potential bias, imprecision, and, if relevant, multiplicity of analyses	6-7
Generalisability	21	Generalisability (external validity, applicability) of the trial findings	6-8

Interpretation	22	Interpretation consistent with results, balancing benefits and harms, and considering other relevant evidence	6-8
Other information			
Registration	23	Registration number and name of trial registry	1
Protocol	24	Where the full trial protocol can be accessed, if available	1
Funding	25	Sources of funding and other support (such as supply of drugs), role of funders	8

Table 16. Consort checklist 2010, (Grob et al., 2011). Tomado y adaptado de: Schulz KF, Altman DG, Moher D, for the CONSORT Group. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMC Medicine*. 2010;8:18.



CONSORT 2010 checklist of information to include when reporting a randomised trial Ross et al., 2016

Section/Topic	Item No	Checklist item	Reported on page No
Title and abstract			
	1a	Identification as a randomised trial in the title	1
	1b	Structured summary of trial design, methods, results, and conclusions (for specific guidance see CONSORT for abstracts)	1
Introduction			
Background and objectives	2a	Scientific background and explanation of rationale	1-2
	2b	Specific objectives or hypotheses	1-2
Methods			
Trial design	3a	Description of trial design (such as parallel, factorial) including allocation ratio	2
	3b	Important changes to methods after trial commencement (such as eligibility criteria), with reasons	2

Participants	4a	Eligibility criteria for participants	2-3
	4b	Settings and locations where the data were collected	2-3
Interventions	5	The interventions for each group with sufficient details to allow replication, including how and when they were actually administered	2-6
Outcomes	6a	Completely defined pre-specified primary and secondary outcome measures, including how and when they were assessed	3-6
	6b	Any changes to trial outcomes after the trial commenced, with reasons	3-6
Sample size	7a	How sample size was determined	2-3
	7b	When applicable, explanation of any interim analyses and stopping guidelines	2-3
Randomisation:			
Sequence generation	8a	Method used to generate the random allocation sequence	2-3
	8b	Type of randomisation; details of any restriction (such as blocking and block size)	2-3
Allocation concealment mechanism	9	Mechanism used to implement the random allocation sequence (such as sequentially numbered containers), describing any steps taken to conceal the sequence until interventions were assigned	2-5
Implementation	10	Who generated the random allocation sequence, who enrolled participants, and who assigned participants to interventions	2-5
Blinding	11a	If done, who was blinded after assignment to interventions (for example, participants, care providers, those assessing outcomes) and how	2-6
	11b	If relevant, description of the similarity of interventions	4-11

Statistical methods	12a	Statistical methods used to compare groups for primary and secondary outcomes	3-11
	12b	Methods for additional analyses, such as subgroup analyses and adjusted analyses	3-11
Results			
Participant flow (a diagram is strongly recommended)	13a	For each group, the numbers of participants who were randomly assigned, received intended treatment, and were analysed for the primary outcome	3-4
	13b	For each group, losses and exclusions after randomisation, together with reasons	3-6
Recruitment	14a	Dates defining the periods of recruitment and follow-up	2-3
	14b	Why the trial ended or was stopped	-
Baseline data	15	A table showing baseline demographic and clinical characteristics for each group	5
Numbers analysed	16	For each group, number of participants (denominator) included in each analysis and whether the analysis was by original assigned groups	3-11
Outcomes and estimation	17a	For each primary and secondary outcome, results for each group, and the estimated effect size and its precision (such as 95% confidence interval)	6-11
	17b	For binary outcomes, presentation of both absolute and relative effect sizes is recommended	6-11
Ancillary analyses	18	Results of any other analyses performed, including subgroup analyses and adjusted analyses, distinguishing pre-specified from exploratory	6-11
Harms	19	All important harms or unintended effects in each group (for specific guidance see CONSORT for harms)	12
Discussion			

Limitations	20	Trial limitations, addressing sources of potential bias, imprecision, and, if relevant, multiplicity of analyses	12
Generalisability	21	Generalisability (external validity, applicability) of the trial findings	12-15
Interpretation	22	Interpretation consistent with results, balancing benefits and harms, and considering other relevant evidence	11-15
Other information			
Registration	23	Registration number and name of trial registry	1
Protocol	24	Where the full trial protocol can be accessed, if available	1
Funding	25	Sources of funding and other support (such as supply of drugs), role of funders	14

Tabla 17. Consort checklist 2010, (Grob et al., 2016). Tomado y adaptado de: *Schulz KF, Altman DG, Moher D, for the CONSORT Group. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMC Medicine. 2010;8:18.*