



Psilocibina como tratamiento para el trastorno depresivo mayor y depresión resistente al tratamiento. Una revisión integradora.

Memoria presentada para optar al título de Graduado o Graduada en Enfermería de la Universitat Jaume I presentada por Judit San Mauro Paradís en el curso académico 2022-2023. Este trabajo ha sido realizado bajo la tutela de la profesora María Vicenta Lucas Miralles.

[22 de mayo de 2023]

Agradecimientos.

En primer lugar, quisiera agradecer a la tutora su apoyo y su guía en la realización de este trabajo.

Agradecer también al destino y a las decisiones, acertadas o no, que finalmente y después de algunos rodeos, me han llevado a seguir este camino que tanto me apasiona.

A los profesores que han sabido contagiar su entrega y conocimientos.

A todos los profesionales con los que he tenido la oportunidad de aprender y trabajar.

A los compañeros de trabajo por sus ánimos y los cambios de turno.

A los compañeros de clase con los que he compartido risas y nervios a partes iguales y que han terminado convirtiéndose en amigos.

A la familia y amigos por sobrellevar mis largas ausencias.

A Rodrigo por plantar esta semilla sin apenas darse cuenta.

Y sobre todo a Paco sin el cual no hubiese podido iniciar el camino y por el cual he sido capaz de llegar al fin. Gracias por caminar a mi lado.

Finalmente, a todas aquellas personas que han mostrado interés y se han preocupado por acompañarme en este proceso.

“You are off on a trip ... with no baggage, no destination, and no compass.

That’s why I’m here. I can’t go with you, but I can be your anchor.

Wherever you go, you’ll always be able to see me.

I’ll be the nurse who sits beside your bed, taking notes and playing your records.

*You’ll never lose touch with me. Seeing me, you’ll know you are really in hospital
and that you’ll be back to earth about four o’clock.*

I will send you signals, too, to encourage your explorations.

I will remind you of places you longed to revisit and events you hoped to scan.”

Parley, K.

Índice general

Resumen.	1
Abstract.....	2
1. Introducción.	3
1.1. Psilocibina.....	3
1.1.1. Historia.....	3
1.1.2. Farmacocinética y farmacodinámica.....	4
1.1.3. Efectos, toxicidad y efectos adversos.....	6
1.2. Trastorno depresivo mayor y depresión resistente al tratamiento	9
1.3. Terapia asistida con psilocibina	10
2. Justificación.	11
3. Objetivos.....	12
3.1. Objetivo general.....	12
3.2. Objetivos específicos.	12
4. Metodología.....	12
4.1. Pregunta de investigación.	12
4.2. Diseño.....	13
4.3. Estrategia de búsqueda.	13
4.3.1. Búsqueda en PubMed	15
4.3.2. Búsqueda en BVS.....	15
4.3.3. Búsqueda en Scopus.....	15
4.3.4. Búsqueda en CINAHL	16

4.3.5. Búsqueda en Cochrane Library	16
4.4. Criterios de selección de artículos.	18
4.4.1. Criterios de inclusión.....	18
4.4.2. Criterios de exclusión	18
4.5. Evaluación de la calidad metodológica.	18
5. Resultados.....	19
5.1. Diagrama de flujo.	20
5.2. Características de los artículos seleccionados.....	21
5.2.1. Artículos según su calidad metodológica.....	21
5.2.2. Artículos según su país de origen.....	21
5.2.3. Artículos según la base de datos.....	22
5.2.4. Artículos según año de publicación	22
5.2.5. Artículos según el tipo de estudio.....	23
5.2.6. Artículos según fuente de publicación.....	23
5.2.7. Artículos según respuesta a los objetivos.....	24
5.3. Tabla resumen de los artículos seleccionados.....	25
6. Discusión.	36
6.1. Uso terapéutico de la psilocibina en la reducción de síntomas depresivos en el TDM Y DRT.....	36
6.2. Seguridad de la psilocibina en pacientes con depresión.....	41
6.3. Dosis y/o sesiones de TAP necesarias para obtener resultados beneficiosos y su permanencia en el tiempo.....	43

6.4. Efectos beneficiosos con o sin acompañamiento de la TAP.....	45
6.5. Papel de la enfermería en los nuevos tratamientos para la depresión e importancia de la figura enfermera en la salud mental.....	45
7. Limitaciones y futuras líneas de investigación.....	46
8. Conclusiones.....	47
9. Referencias bibliográficas.....	49
10. Anexos.....	56

Índice de tablas

Tabla 1. Efectos de la psilocibina.....	6
Tabla 2. Pregunta de investigación.....	13
Tabla 3. Descriptores.....	14
Tabla 4. Estrategia de búsqueda y artículos.....	17
Tabla 5. Resumen de los artículos seleccionados para la revisión integradora.....	25

Índice de figuras

Figura 1. Moléculas de psilocibina, psilocina y serotonina.....	5
Figura 2. Diagrama de flujo de proceso de cribado y selección de los artículos.....	20
Figura 3. Artículos seleccionados según su calidad metodológica.....	21
Figura 4. Artículos seleccionados según su país de origen.....	21
Figura 5. Artículos seleccionados según la base de datos de procedencia.....	22
Figura 6. Artículos seleccionados según su año de publicación.....	22
Figura 7. Artículos seleccionados según el tipo de estudio.....	23
Figura 8. Artículos seleccionados según editorial.....	23
Figura 9. Artículos seleccionados según revista.....	24
Figura 10. Artículos seleccionados según respuesta a los objetivos.....	24

Listado de abreviaturas y acrónimos

APA	American Psychological Association.
BVS	Biblioteca Virtual Salud.
CASPe	Critical Appraisal Skills Programme Español.
CIE-10	Clasificación Internacional de Enfermedades, edición 10.
CINAHL	Cumulative Index to Nursing & Allied Health Literature.
DeCS	Descriptores en Ciencias de la Salud.
DRT	Depresión Resistente al Tratamiento.
DSM-V	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, edición V.
EA	Evento Adverso.
ECA	Ensayo Clínico Aleatorizado.
FAD	Fundación de Ayuda contra la Drogadicción.
FDA	Food and Drug Administration.
HPPD	Hallucinogen Persisting Perception Disorder.
LSD	Dietilamida del ácido lisérgico.
MeSH	Medical Subject Headings.
OMS	Organización Mundial de la Salud.
PRISMA	Preferred Reported Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis.
SciELO	Scientific Electronic Library Online.
TAP	Terapia Asistida con Psilocibina.
TDM	Trastorno Depresivo Mayor.

Resumen.

Introducción: El trastorno depresivo mayor es una enfermedad mental que representa un grave impacto personal y social. A pesar de los tratamientos existentes, entre un tercio y la mitad de los pacientes con depresión cumplen criterios para depresión resistente al tratamiento. La investigación en el campo de nuevos tratamientos basados en psicodélicos serotoninérgicos está en auge en la actualidad. Uno de los más prometedores es la psilocibina, que junto al apoyo psicológico integra la terapia asistida con psilocibina.

Objetivos: Determinar el uso terapéutico de la psilocibina en la reducción de síntomas depresivos en el trastorno por depresión mayor y depresión resistente al tratamiento.

Metodología: Se ha realizado una revisión integradora de la literatura científica sobre el uso de la psilocibina en el trastorno depresivo mayor y depresión resistente al tratamiento, se han consultado las bases de datos PubMed, Cochrane Library, Scopus, CINAHL, BVS, Cuiden y SciELO.

Resultados: Después de aplicar los criterios de selección y evaluar la calidad metodológica de los estudios, fueron seleccionados 22 artículos. De ellos, 9 eran ensayos clínicos aleatorizados, 3 eran ensayos clínicos abiertos, 5 eran revisiones bibliográficas, 2 revisiones sistemáticas, 1 era un estudio de cohortes retrospectivo, 1 revisión sistemática con metaanálisis y 1 metaanálisis.

Conclusiones: La psilocibina integrada dentro de la terapia asistida con psilocibina parece ser un tratamiento prometedor para la depresión mayor y depresión resistente al tratamiento. Se han encontrado resultados positivos en la reducción de síntomas depresivos a corto y a largo plazo. La psilocibina es bien tolerada y segura, con eventos adversos leves y transitorios. A pesar de los resultados favorables, los estudios publicados hasta el momento presentan limitaciones importantes, por lo que deben ser interpretados con cautela. En las futuras investigaciones, se necesita ampliar el número y mejorar el diseño de los ensayos clínicos.

Palabras clave: Psilocibina, terapia asistida con psilocibina, trastorno depresivo mayor, depresión resistente al tratamiento, cuidados de enfermería.

Abstract.

Introduction: Major depressive disorder is a mental illness that represents a serious personal and social impact. Despite existing treatments, between one-third and one-half of patients with depression meet criteria for treatment-resistant depression. Research in the field of new treatments based on serotonergic psychedelics is currently growing. One of the most promising is psilocybin, with psychological support integrates psilocybin-assisted therapy.

Objectives: To determine the therapeutic use of psilocybin in the reduction of depressive symptoms in major depressive disorder and treatment-resistant depression.

Methodology: An integrative review of the scientific literature on the use of psilocybin in major depressive disorder and treatment-resistant depression was conducted, consulting the databases PubMed, Cochrane Library, Scopus, CINAHL, BVS, Cuiden and SciELO.

Results: After applying the selection criteria and assessing the methodological quality of the studies, twenty-two articles were selected. Of these, nine were randomised clinical trials, three were open clinical trials, 5 were literature reviews, 2 were systematic reviews, 1 was a retrospective cohort study, 1 was a systematic review with meta-analysis and 1 was a meta-analysis.

Conclusions: Psilocybin integrated into psilocybin-assisted therapy appears to be a promising treatment for major depression and treatment-resistant depression. Positive results have been found in the reduction of depressive symptoms in the short and long term. Psilocybin is well tolerated and safe, with mild and transient adverse events. Despite the favourable results, the studies published so far have important limitations and should be interpreted with caution. Future research needs to expand the number and improve the design of clinical trials.

Key Words: Psilocybin, psilocybin assisted therapy, major depressive disorder, treatment-resistant depression, nursing care.

1. Introducción.

1.1. Psilocibina.

La psilocibina es considerada un alcaloide natural con efectos psicoactivos. Esta sustancia química se obtiene a partir de diferentes familias de hongos. La psilocibina es el componente más abundante y el precursor de la sustancia realmente responsable de los efectos psicoactivos, la psilocina (1).

1.1.1. Historia.

Aunque existen más de doscientas especies de hongos que contienen psilocibina, el género más abundante es el *Psilocybe Fungi* que suele encontrarse en climas subtropicales pero también en otras latitudes como Alaska, Siberia, Australia, sudeste asiático y Europa. Hay múltiples evidencias de la existencia de una estrecha relación entre el ser humano y los hongos psilocibes. En las culturas primitivas se ha utilizado sobre todo como catalizador espiritual en rituales religiosos (2).

En 1957, Wasson y Pavlova empiezan a publicar sus experiencias en México dirigidas por la curandera mazateca María Sabina. Tras estas experiencias, se enviaron muestras al Dr. Albert Hoffman de la farmacéutica suiza Sandoz, quien ya era conocido por haber sintetizado el LSD (dietilamida del ácido lisérgico), que determinó la estructura química y sintetizó por primera vez la psilocibina en 1958. En 1960 se comercializó bajo el nombre Indocybin, en un formato de cápsulas de 2mg con la indicación de adyuvante para la psicoterapia (3,4).

A partir de entonces los psicodélicos vivieron su época dorada, tanto su uso recreativo como la investigación científica vivieron una gran expansión. Sin embargo, a comienzos de 1970 en Estados Unidos se declaró públicamente la guerra a las drogas y la psilocibina se clasificó en la Lista I de la Ley de Sustancias Controladas (3,4). Tras su prohibición, los estudios científicos decayeron drásticamente hasta los años 90 en la que se inició una etapa de resurgimiento de las investigaciones científicas con psicodélicos (3).

En la actualidad, en los estados de California y Oregón se ha legalizado el uso de la psilocibina con fines terapéuticos. La posesión, venta, consumo y cultivo es legal en algunos países como

Psilocibina como tratamiento para el trastorno depresivo mayor y depresión resistente al tratamiento. Una revisión integradora.

Brasil, Jamaica, Bahamas y Holanda, en otros países como Italia y Portugal y España la posesión, producción y distribución de psilocibina es ilegal, pero su cultivo y consumo en lugares privados está despenalizado (5–8).

Durante los años 2018 y 2019, la Food and Drug Administration (FDA) designó a la psilocibina como “Terapia Innovadora” para el estudio en depresión resistente al tratamiento (9,10). Esta consideración ha ayudado a impulsar la investigación en centros como el Centro de Investigación Psicodélica de la Universidad Imperial de Londres, el Center for Psychedelic and Consciousness Research de la universidad Johns Hopkins, el Centro para la Ciencia de los Psicodélicos de la Universidad de California Berkeley, el Instituto Usona o la compañía británica especializada en biotecnología Compass Pathways, (11,12).

En España, el Institut de Recerca Sant Joan de Déu y el Hospital Vall d'Hebron de Barcelona han participado en ensayos clínicos con psilocibina para la depresión y depresión resistente, se ha creado la Sociedad Española de Medicina Psicodélica y el Ministerio de Sanidad ha aprobado el fármaco psicodélico Spravato (esketamina) como tratamiento para la depresión resistente (13–16).

1.1.2. Farmacocinética y farmacodinámica.

Farmacocinética.

La principal vía de administración es oral. Al ser digerida, la psilocibina sufre un proceso de desfosforilación por el cual se transforma en psilocina, su metabolito activo y el principal responsable de provocar los efectos psicoactivos. Tras perder el grupo fosfato se convierte en una molécula liposoluble, lo que proporciona una mayor biodisponibilidad al aumentar la absorción intestinal y atravesar la barrera hematoencefálica (1).

La psilocibina produce efectos en el ser humano cuando se ingiere a una dosis entre los 5 y los 50 miligramos. La dosis terapéutica no se encuentra totalmente establecida, depende del ensayo clínico se han utilizado dosis que varían de 0.045 a 0.429 mg/kg. Tras la ingesta, los primeros efectos empiezan alrededor de los 20-40 minutos y desaparecen entre 4 y 6 horas después. Los efectos psicológicos mayores se suelen presentar a los 80-100 minutos coincidiendo con el pico de concentración plasmática de la psilocina (17).

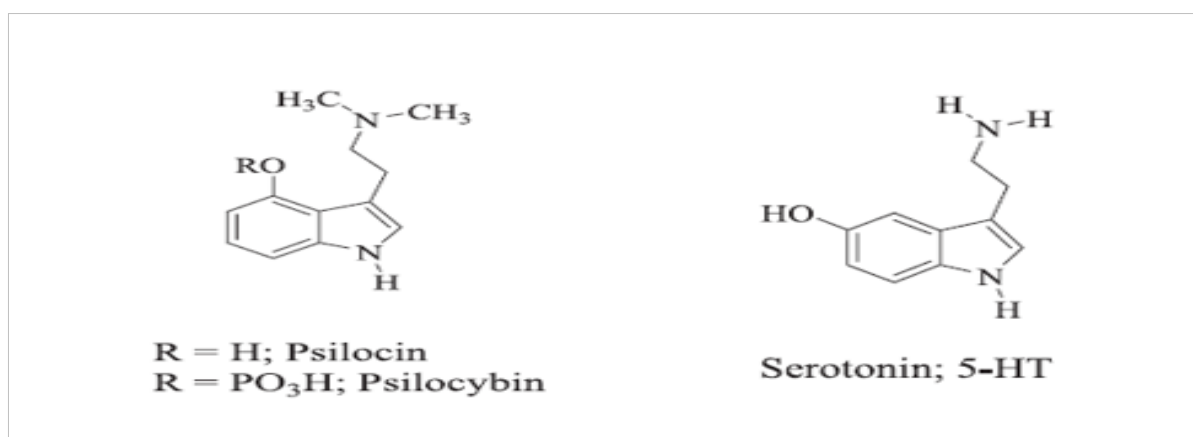
Psilocibina como tratamiento para el trastorno depresivo mayor y depresión resistente al tratamiento. Una revisión integradora.

Su metabolismo se realiza a nivel hepático y su eliminación es tanto digestiva como renal. Aproximadamente el 25% de la dosis inicial de psilocibina se excreta inalterada, siendo el 75% absorbido en forma de psilocina. Un 15-20% de la psilocina se excreta a través de las heces, alrededor de un 67-80% a través de excreción renal en unas 24 horas. Un 10-20% se mantiene en el organismo hasta 7 días después del consumo (18,19).

Farmacodinámica.

La estructura molecular de la psilocibina es (4-fosforiloxi-N, N-dimetiltriptamina) y la psilocina (4-hidroxi-N, N-dimetiltriptamina) es muy similar a la de la serotonina, por este motivo presentan gran afinidad por los receptores serotoninérgicos (20,21).

Figura 1. Moléculas de psilocibina, psilocina y serotonina.



Fuente: Nichols, DE. (21).

Tradicionalmente estos compuestos han sido denominados psicodélicos clásicos o serotoninérgicos, ya que farmacológicamente actúan como agonistas parciales de los receptores de serotonina y más específicamente de los receptores 5-HT_{2A}, muy abundantes en el sistema nervioso central, especialmente en las células piramidales de la capa V en el neocórtex, pero también en el hipocampo, amígdala, los núcleos talámicos, los cuerpos mamilares y cuerpo estriado (22).

A pesar de ser una sustancia ampliamente usada y estudiada, los mecanismos de acción responsables de los resultados terapéuticos todavía no se conocen completamente. Se sabe que los efectos psicoactivos de la sustancia se deben a la activación de los receptores 5HT-2A. Dada la similitud de la molécula de psilocina con la serotonina, esta es capaz de activar los receptores

serotoninérgicos que están involucrados en la regulación de funciones cognitivas, perceptivas y afectivas, entre muchas otras. La activación de los receptores serotoninérgicos 5HT-2A se asocia con una reducción de la depresión, ideación y conducta suicida debido también en parte a la liberación de dopamina en el cuerpo estriado, que regula la disfunción habitual del circuito de recompensa en personas que sufren depresión (20,23).

La capacidad de la psilocibina para inducir neuroplasticidad y cambios en la conectividad cerebral sugiere que puede ser útil no solo en el tratamiento de la depresión, sino también en otros trastornos mentales en los que existen patrones desadaptativos de pensamientos, sentimientos y comportamientos fuertemente arraigados. De hecho, ya se están investigando nuevas aplicaciones en diferentes campos como depresión postparto, ansiedad en enfermedades terminales, dependencia al alcohol y tabaco, trastorno obsesivo-compulsivo, enfermedades neurodegenerativas y demencia, cefaleas en racimo y migrañas y anorexia nerviosa (24–29).

1.1.3. Efectos, toxicidad y efectos adversos.

Efectos.

En cuanto a los efectos, existe una gran variabilidad tanto interindividual como intraindividual. Estas diferencias vienen determinadas tanto por la dosis ingerida como la predisposición individual previa a la experiencia y por el entorno en el que se desarrolla la experiencia. En la tabla 1 elaborada a partir de diferentes fuentes (19–21), se resumen los efectos más comunes de la psilocibina.

Tabla 1. Efectos de la psilocibina.

Efectos físicos	<ul style="list-style-type: none">• Sensación de calor.• Náuseas o vómitos.• Dolor de cabeza.• Astenia y somnolencia.• Alteración en la coordinación y el equilibrio.• Efectos simpáticos (congestión facial, midriasis, mareo, temblores, parestesias, visión borrosa, taquicardia, sudoración, hipertensión arterial, hiperreflexia).
------------------------	--

Efectos perceptivos	<ul style="list-style-type: none">• Alteración de la percepción de las formas.• Distorsión de los rostros y el propio cuerpo.• Aumento de la intensidad del color, percepción de las texturas y contornos.• Aumento de la intensidad de la luz, del sonido, variaciones del timbre.• Fenómenos sinestésicos.• Alucinaciones elementales (luces, patrones geométricos caleidoscópicos) y complejas a las dosis más altas.
Efectos psíquicos	<ul style="list-style-type: none">• Alteraciones fluctuantes del ánimo (ansiedad, euforia, labilidad emocional, experiencias místicas con emociones positivas, sensación de unidad e interconexión, trascendencia).• Distorsión del espacio y el tiempo.• Mayor capacidad para evocar recuerdos.• Mayor sugestión, imaginación y creatividad.• Estados de despersonalización y/o desrealización.

Fuente: Elaboración propia.

Toxicidad y efectos adversos.

Los estudios actuales indican que son sustancias altamente seguras a nivel fisiológico debido a que las cantidades tóxicas están alejadas de las cantidades psicoactivas, por lo que resulta prácticamente imposible alcanzar una dosis letal a nivel recreativo. Nunca se han observado daños orgánicos o déficits neuropsicológicos. La explicación para este bajo de potencial abuso se encuentra en que los alucinógenos serotoninérgicos no actúan directamente sobre el sistema de recompensa dopaminérgico del cerebro, mecanismo que se presume necesario y esencial en para que aparezcan los fenómenos de dependencia y adicción (20).

Según los datos recogidos a través de encuestas, investigación, ensayos clínicos y organizaciones como la Fundación de Ayuda contra la Drogadicción (FAD) muestran que la psilocibina presenta un bajo perfil de abuso potencial y, por tanto, es raro encontrar consumos repetidos de estas sustancias a corto y largo plazo. Tampoco se han encontrado casos de

dependencia física debido a su consumo ni se ha observado síndrome de abstinencia tras el uso de la sustancia. La tolerancia a los efectos se desarrolla cuando se ingiere de forma sostenida durante períodos de tiempos cortos, patrón de consumo que no suele ser muy habitual en este tipo de sustancias (20,21,30).

Como se ha visto en los efectos, el consumo de psilocibina puede elevar la tensión arterial y la frecuencia cardiaca, pero no de forma clínicamente relevante y siempre de forma transitoria. Otros efectos adversos identificados transitorios pueden ser un aumento del riesgo de daño físico, comportamientos agresivos o violentos, alteraciones de la concentración y la memoria, sentimientos agudos de pánico, miedo o angustia y persistencia de alteraciones perceptivas (31).

El principal efecto adverso descrito durante el uso de psilocibina es la experiencia difícil o “mal viaje”. Puede presentarse ante el consumo de cualquier dosis, aunque la intensidad de los efectos desagradables es distinta, siendo más intenso según aumenta la dosis. Suele aparecer en entornos de uso recreativo no controlados y se presenta como un cuadro ansiedad, pánico, agitación, angustia, paranoia, convulsiones o cuadros psicóticos (alucinaciones aterradoras, sensación de volverse loco, terror, conciencia aumentada de los procesos fisiológicos, fuga de ideas y percepción de “presencias”) (20,21).

Raramente se producen reacciones con sintomatología psicótica, que suelen desaparecer cuando los efectos disminuyen. Se han descrito muy pocos casos de psicosis persistente, siempre en personas con predisposición al trastorno psicótico previa al consumo de la sustancia. Otro riesgo potencial del uso de alucinógenos es el trastorno de alucinaciones perceptivas persistentes (*Hallucinogen persisting perception disorder*, HPPD), un trastorno que se ha notificado pocas veces y se describe como cualquier efecto perceptivo breve similar a los experimentados durante los efectos agudos de los alucinógenos, pero que ocurre tiempo después de su consumo, generalmente sin la presencia de angustia o deterioro clínico (20,21,31).

1.2. Trastorno depresivo mayor y depresión resistente al tratamiento.

Los trastornos depresivos son un conjunto de enfermedades mentales englobadas dentro de los trastornos afectivos o del estado de ánimo. Existen diferentes criterios y clasificaciones diagnósticas para la depresión. Los criterios diagnósticos de depresión que más se utilizan tanto en la clínica como en la investigación, son los de la Organización Mundial de la Salud (OMS), Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10) y los de la Asociación Americana de psicología (APA), Manual Diagnóstico y estadístico, (DSM-V) (32,33). Los criterios para el diagnóstico de un trastorno de depresión mayor (TDM) según la APA se resumen en la tabla adjunta en el Anexo 1.

La depresión se ha convertido en un grave riesgo para la salud mundial y tiene una importante repercusión económica en cuanto al importante gasto sanitario y social que supone. Además, afecta a todas las esferas importantes de la vida de las personas como las actividades laborales, escolares y familiares y puede llevar al suicidio. A pesar de la existencia de tratamientos, más del 75% a nivel mundial no recibe tratamiento por falta de acceso, sobre todo en países poco desarrollados (34).

Sin embargo, la accesibilidad al tratamiento no es necesariamente un factor decisivo en cuanto a la remisión de los síntomas. El porcentaje de pacientes que no responden a un primer tratamiento se eleva al 50%. Se ha observado que la probabilidad de remisión disminuye tras cada tratamiento fallido y que el porcentaje de pacientes clasificados como resistentes al tratamiento oscila entre un 12-20%, pudiendo elevarse hasta un tercio (35,36).

Ante este elevado número de personas tratadas con los antidepresivos disponibles que no obtienen beneficios y el gran coste económico en cuanto a tratamientos y hospitalizaciones, surge la necesidad de definir el concepto de depresión resistente al tratamiento (DRT). La definición más comúnmente aceptada y utilizada por los investigadores de DRT es la que engloba a los pacientes diagnosticados de TDM que no han respondido adecuadamente a dos o más tratamientos con antidepresivos tradicionales. Siguiendo esta premisa, se define la no respuesta al tratamiento como una mejora de los síntomas inferior al 25% medidos mediante una escala validada para la evaluación de síntomas depresivos, en dos tratamientos con

antidepresivos indicados para tratar la depresión mayor con adecuada dosificación y duración y con diferentes mecanismos de acción (36,37).

Dadas estas circunstancias, y la objetivación de que los tratamientos farmacológicos y terapias psicológicas existentes actualmente no son efectivas en muchos de los casos, es necesario explorar todas las líneas de investigación posibles para tratar de abordar este problema creciente.

1.3. Terapia asistida con psilocibina.

La función del profesional no se limita a la simple administración de la sustancia. Los efectos de la psilocibina se han estudiado enmarcados dentro de lo que se conoce como Terapia asistida con psilocibina (TAP), que se ha establecido dentro de un protocolo de investigación para la administración segura de psilocibina y que cuenta con el apoyo o acompañamiento psicológico como intervención clínica (31).

Las sesiones tampoco se limitan al tiempo que dura el efecto del fármaco. Se realiza todo un proceso de preparación previa del paciente. El “*set*” se entiende como el proceso previo antes de la sesión en el que se tienen en cuenta aspectos de la personalidad del paciente y de su estado de ánimo, predisposición previa a participar y en el que se le explica al paciente todo el proceso y todo lo que puede experimentar. Se trata de propiciar una buena alianza terapéutica y poder lograr una buena predisposición a la experiencia. Por otra parte, se conoce como “*setting*” la preparación del entorno dónde se va a llevar a cabo la sesión, en la que es importante la decoración, la amplitud del espacio, la luz y la insonorización y que el mobiliario sea seguro (31,38,39).

Las sesiones suelen tener una duración de alrededor de 8 horas, en las que participan en todo momento uno o dos profesionales entrenados que actúan de forma no directiva y suelen limitarse a acompañar y animar al paciente a dejarse llevar y abrirse a la experiencia. El lugar también se prepara para que resulte confortable y relajante, con una cama o un sofá dónde el paciente se tumba y dónde se le ofrece un antifaz y la posibilidad de escuchar música. Tras la sesión siempre hay un seguimiento del paciente en lo que se denominan sesiones de integración,

a lo largo de varias semanas post tratamiento. En estas sesiones se ayuda al paciente a interpretar e integrar los pensamientos e ideas surgidos durante la experiencia para lograr un cambio significativo a largo plazo (31,38,39).

La figura de la enfermera tiene un papel crucial como figura profesional. No solo por ser la figura administradora de fármacos y proveedora de cuidados por excelencia, sino porque también, en el contexto de la terapia asistida con psilocibina, la figura del profesional de enfermería dispone de las herramientas y habilidades necesarias para anclar al paciente a la situación, para aportar un punto de apoyo, seguridad y conexión con la realidad (40). Estos aspectos son tan importantes que diferencian la terapia asistida con psilocibina del uso recreativo y pueden modular la cantidad y gravedad de efectos adversos que se pueden experimentar durante la experiencia. El hecho de consumir el fármaco en un entorno controlado con la presencia de profesionales y con una educación previa contribuye a la disminución de los efectos negativos más graves, y la presencia prácticamente nula del “mal viaje”(38).

2. Justificación.

La realización de este trabajo se justifica desde el gran impacto negativo de la depresión para la sociedad, economía, salud y bienestar de las personas y la importante resistencia a los tratamientos disponibles actualmente. Se trata de un trastorno mental que afecta al 5% de la población mundial, lo que representa unos 280 millones de personas. Se estima que unas 700.000 personas se suicidan cada año, siendo la segunda causa de muerte en el grupo de jóvenes y adultos jóvenes (34). El auge durante la última década en la aplicación de los alucinógenos serotoninérgicos y la aparición de nuevas líneas de investigación parece estar despejando posibles aplicaciones en cuanto a tratamientos (3). Finalmente, los profesionales de enfermería tienen un papel decisivo en cuanto a la aplicación del tratamiento farmacológico, la terapia asistida con psilocibina y monitorización de los efectos terapéuticos y los efectos adversos. Además, es de vital importancia para el desarrollo de la profesión enfermera y para el avance en el cuerpo de conocimientos científicos que las enfermeras estén actualizadas en cuanto a la última evidencia y muestren interés e implicación en el desarrollo y colaboración de nuevas líneas de investigación (40).

3. Objetivos.

3.1. Objetivo general.

- Determinar el uso terapéutico de la psilocibina en la reducción de síntomas depresivos en el trastorno por depresión mayor y depresión resistente al tratamiento.

3.2. Objetivos específicos.

- Considerar la seguridad de la psilocibina en pacientes con depresión.
- Identificar el número de dosis y/o sesiones de terapia asistida con psilocibina necesarias para obtener resultados beneficiosos y su permanencia en el tiempo.
- Estudiar si la administración de psilocibina presenta efectos beneficiosos de forma aislada, con o sin acompañamiento de la terapia asistida.
- Objetivar y posicionar el papel de la enfermería en los nuevos tratamientos para la depresión y poner de manifiesto la importancia de la figura enfermera en la salud mental.

4. Metodología.

4.1. Pregunta de investigación.

Para la realización de este trabajo se ha planteado la siguiente pregunta de investigación formulada en formato PIO:

¿El uso terapéutico de la psilocibina reduce los síntomas de depresión en pacientes con depresión y depresión resistente al tratamiento?

Tabla 2. Pregunta de investigación.

Pacientes/ Población (P)	Intervención (I)	Outcomes/Resultados (O)
Pacientes con depresión mayor y depresión resistente al tratamiento	Terapia asistida con psilocibina	Reducción de los síntomas depresivos

Fuente: Elaboración propia.

4.2. Diseño.

A partir de la formulación de la pregunta de investigación y teniendo en cuenta los objetivos planteados, se han podido establecer las directrices para realizar una correcta búsqueda de la información disponible en la literatura científica.

Este trabajo se ha elaborado con la intención de responder a la pregunta de investigación planteada en el apartado anterior. Para ello se ha realizado una revisión bibliográfica integradora con la finalidad de compilar, resumir y estructurar de forma adecuada la evidencia científica de calidad disponible en relación con el uso de la psilocibina como tratamiento para la depresión y depresión resistente al tratamiento.

Para ello se han realizado una serie de búsquedas de la literatura disponible en diferentes fuentes de bases de datos especializadas en ciencias de la salud.

4.3. Estrategia de búsqueda.

La búsqueda de la evidencia científica disponible se ha realizado durante los meses de enero y febrero de 2023. Para ello se han utilizado diferentes bases de datos de ciencias de la salud: PubMed, Scopus, Cochrane Library, CINAHL, Biblioteca Virtual Salud (BVS), Cuiden y SciELO (Scientific Electronic Library Online). Con el fin de recabar la información deseada se han buscado las equivalencias de los términos del lenguaje natural al lenguaje controlado. Para poder encontrar los descriptores más correctos se han utilizado las herramientas disponibles, para castellano Descriptores en Ciencias de la Salud (DeCS) e inglés Medical Subject Headings (MeSH). Los descriptores utilizados para realizar las búsquedas son los que se muestran la siguiente tabla:

Tabla 3: Descriptores.

Lenguaje natural		Lenguaje controlado	
Castellano	Inglés	DeCS	MeSH
Psilocibina	Psilocybin	Psilocibina	Psilocybin
Terapia asistida con psilocibina	Psilocybin assisted therapy	Terapia asistida con psilocibina	Psilocybin assisted therapy
Trastorno depresivo mayor	Major depressive disorder	Trastorno Depresivo Mayor	Depressive Disorder, Major
Depresión resistente al tratamiento	Treatment-resistant depression	Trastorno Depresivo Resistente al Tratamiento	Depressive Disorder, Treatment-Resistant
Cuidados de enfermería	Nursing Care	Atención de Enfermería	Nursing Care

Fuente: Elaboración propia.

Como principal estrategia de búsqueda se ha utilizado el descriptor Psilocybin/ psilocibina junto con el operador booleano AND seguido por los descriptores Depressive Disorder, Major/ trastorno depresivo mayor y Depressive Disorder, Treatment-Resistant/ trastorno depresivo resistente al tratamiento enlazados mediante el operador booleano OR con el fin de encontrar resultados para cualquiera de los dos descriptores. De forma adicional y con la intención de encontrar resultados más relacionados con el campo de la enfermería, se ha introducido en las búsquedas los descriptores nurs*, nursing care, atención de enfermería o cuidados de enfermería, según la base de datos consultada. Además, como principal filtro temporal se ha utilizado el criterio establecido por defecto en la mayoría de las bases de datos para seleccionar únicamente los artículos publicados dentro de los últimos diez años. No se han restringido resultados según otros filtros como pueden ser el idioma o disponibilidad de texto completo.

4.3.1. Búsqueda en PubMed.

Para la realización de la búsqueda avanzada se utilizaron los descriptores y operadores booleanos Psilocybin AND (Depressive Disorder, Major OR Depressive Disorder, Treatment-Resistant) y como único filtro el criterio temporal de los últimos 10 años, obteniendo 128 resultados, al eliminar dicho filtro no hubo cambios en el número de resultados. Al introducir el descriptor *nursing care* a la estrategia de búsqueda con el fin de encontrar artículos más vinculados al campo de la enfermería, los resultados se redujeron a un solo artículo ya incluido en la anterior búsqueda.

Con la intención de acotar un poco más, se especificó de la siguiente forma Psilocybin assisted therapy AND (Depressive Disorder, Major OR Depressive Disorder, Treatment-Resistant) también para los últimos diez años y se obtuvieron 20 resultados. Todos los artículos de esta búsqueda fueron descartados por encontrarse duplicados o no tener relación directa con el tema estudiado.

Después de realizar una lectura del título y del resumen se descartaron aquellos artículos que no se corresponden directamente con el tema de este trabajo. También se desecharon 19 artículos duplicados. Finalmente, se seleccionaron 59 artículos para realizar una lectura más detallada.

4.3.2. Búsqueda en BVS.

Utilizando la misma estrategia de búsqueda que en PubMed y acotando en 10 años, la base de datos encontró 27 resultados. Todos ellos provenientes de la base de datos PubMed, por tanto, todos ellos se excluyeron de la selección por encontrarse duplicados. Al introducir el descriptor atención de enfermería, este buscador no ofreció ningún resultado.

4.3.3. Búsqueda en Scopus.

Usando la misma estrategia de búsqueda Psilocybin AND (Depressive Disorder, Major OR Depressive Disorder, Treatment-Resistant) este buscador ofrece 122 resultados, de los cuales se seleccionaron 11. Los resultados obtenidos son directamente de los últimos diez años. Al acotar con los términos *nurs**, *nursing* o *nursing care* los resultados desaparecen. Al utilizar la

estrategia de búsqueda Psilocybin assisted therapy AND (Depressive Disorder, Major OR Depressive Disorder, Treatment-Resistant) el buscador devuelve 25 resultados, se seleccionaron 5 de ellos para su lectura crítica.

4.3.4. Búsqueda en CINAHL.

Se ha empleado la misma estrategia de búsqueda con el filtro temporal por defecto en los últimos 10 años. Los resultados fueron un total de 21 artículos, de los cuales únicamente se seleccionó uno. Usando de nuevo la estrategia de búsqueda Psilocybin assisted therapy AND (Depressive Disorder, Major OR Depressive Disorder, Treatment-Resistant) se obtuvieron 7 resultados que no fueron incluidos en la selección final por tratarse todos ellos de artículos duplicados.

4.3.5. Búsqueda en Cochrane Library.

Utilizando la siguiente estrategia de búsqueda Psilocybin AND (Depressive Disorder, Major OR Depressive Disorder, Treatment-Resistant), la búsqueda avanzada encuentra 23 resultados. Al introducir la siguiente estrategia de búsqueda (Psilocybin OR Psilocybin assisted therapy) AND (Depressive Disorder, Major OR Depressive Disorder, Treatment-Resistant) se obtienen los mismos resultados. De los resultados obtenidos se han descartado 21 por tratarse de ensayos no relacionados con este trabajo o por ofrecer resultados duplicados y seleccionados en otras bases de datos. Finalmente, se seleccionaron dos artículos para la lectura crítica. Cabe destacar que de los ensayos descartados, 11 estaban todavía en curso y, por lo tanto, todavía no podían aportar resultados.

Otras bases de datos en español como SciELO y Cuiden no ofrecieron resultados de búsqueda en respuesta a los criterios de búsqueda en lenguaje MeSH y operadores booleanos establecidos.

En la siguiente tabla se resume la estrategia de búsqueda y el número total de artículos seleccionados para la realización de la lectura crítica.

Psilocibina como tratamiento para el trastorno depresivo mayor y depresión resistente al tratamiento. Una revisión integradora.

Tabla 4: Estrategia de búsqueda y artículos.

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Artículos encontrados	Artículos excluidos	Artículos para lectura
PubMed	Psilocybin AND (Depressive Disorder, Major OR Depressive Disorder, Treatment-Resistant) Filters: in the last 10 years	128	69	59
PubMed	Psilocybin assisted therapy AND (Depressive Disorder, Major OR Depressive Disorder, Treatment-Resistant) Filters: in the last 10 years	20	20	0
Scopus	(TITLE-ABS-KEY (psilocybin) AND TITLE-ABS-KEY (depressive AND disorder, AND major) OR TITLE-ABS-KEY (depressive AND disorder, AND treatment-resistant)) AND PUBYEAR > 2012	122	111	11
Scopus	(TITLE-ABS-KEY (psilocybin AND assisted AND therapy) AND TITLE-ABS-KEY (depressive AND disorder, AND major) OR TITLE-ABS-KEY (depressive AND disorder, AND treatment-resistant))	25	20	5
Cochrane	Psilocybin AND (Depressive Disorder, Major OR Depressive Disorder, Treatment-Resistant)	23	21	2
CINAHL	Psilocybin AND (Depressive Disorder, Major OR Depressive Disorder, Treatment-Resistant)	21	20	1
CINAHL	Psilocybin assisted therapy AND (Depressive Disorder, Major OR Depressive Disorder, Treatment-Resistant)	7	7	0
BVS	(psilocibina) AND (trastorno depresivo mayor OR trastorno depresivo resistente al tratamiento) AND (year_cluster: [2013 TO 2023])	27	27	0
Cuiden	Psilocibina AND (Trastorno Depresivo Mayor OR Trastorno Depresivo Resistente al Tratamiento)	0	0	0
SciELO	Psilocibina AND (Trastorno Depresivo Mayor OR Trastorno Depresivo Resistente al Tratamiento)	0	0	0
Total		373	295	78

Fuente: Elaboración propia.

4.4. Criterios de selección de artículos.

Con el fin de realizar una adecuada selección de los artículos encontrados es necesario establecer unos criterios para definir aquellos artículos que se ajustan a los intereses de la búsqueda y, por tanto, ayuden a responder a la pregunta planteada.

4.4.1. Criterios de inclusión.

- Artículos científicos, ensayos clínicos, metaanálisis, revisiones sistemáticas y bibliográficas que se encuentren relacionados con los contenidos de este trabajo. Se ha tenido en cuenta principalmente el cumplimiento de los criterios de depresión mayor y la resistencia al tratamiento, por lo que no se ha diferenciado entre orígenes y tipos de depresión, incluyéndose tanto depresiones de origen primario como secundario.
- Criterio temporal, solamente artículos publicados en los últimos 10 años.
- Calidad metodológica media o alta.
- Todos los idiomas.

4.4.2. Criterios de exclusión.

- Artículos que no se encuentren relacionados directamente con el objetivo de este trabajo.
- Trabajos realizados en modelos animales.
- Artículos duplicados.
- Artículos que no cumplen el criterio temporal fijado en los últimos diez años.
- Artículos que no cumplen los mínimos establecidos de calidad metodológica.

4.5. Evaluación de la calidad metodológica.

Para asegurar la correcta calidad metodológica de los artículos seleccionados es necesario realizar una lectura crítica de los mismos. Con este fin, se ha utilizado la herramienta estandarizada CASPe (Critical Appraisal Skills Programme Español), ya que resulta una herramienta útil para examinar la relevancia y fiabilidad de la evidencia científica y para asegurar la selección de aquella literatura científica que presente unos resultados adecuados y relevantes. Se han utilizado varias listas de verificación, entre ellas las de ensayos clínicos, estudios de cohortes y revisiones, incluidas en el Anexo 2 (41,42).

Para determinar la calidad metodológica, se han clasificado los artículos en 3 grupos en función de la puntuación total obtenida: calidad baja (1-3 puntos), calidad media (4-7 puntos) y calidad alta (8-10 o 11 puntos). Solamente se han tenido en cuenta aquellas publicaciones que cumplen un criterio de calidad medio o alto, descartando aquellos que poseen una calidad baja.

5. Resultados.

Tras la búsqueda bibliográfica en diferentes bases de datos, definiendo como único filtro de exclusión el criterio temporal a 10 años, se identificaron un total de 373 resultados. Tras la identificación, se realizó un primer cribado eliminando aquellos que se encontrasen duplicados en más de una base de datos, reduciendo el número de artículos a 199. Se siguió el proceso de cribado realizando una lectura del título y resumen en relación directa con el tema a estudiar, tras descartar 118 resultados sin una relación directa con el tema de interés, se eligieron un total de 81 artículos para la realización de la lectura comprensiva.

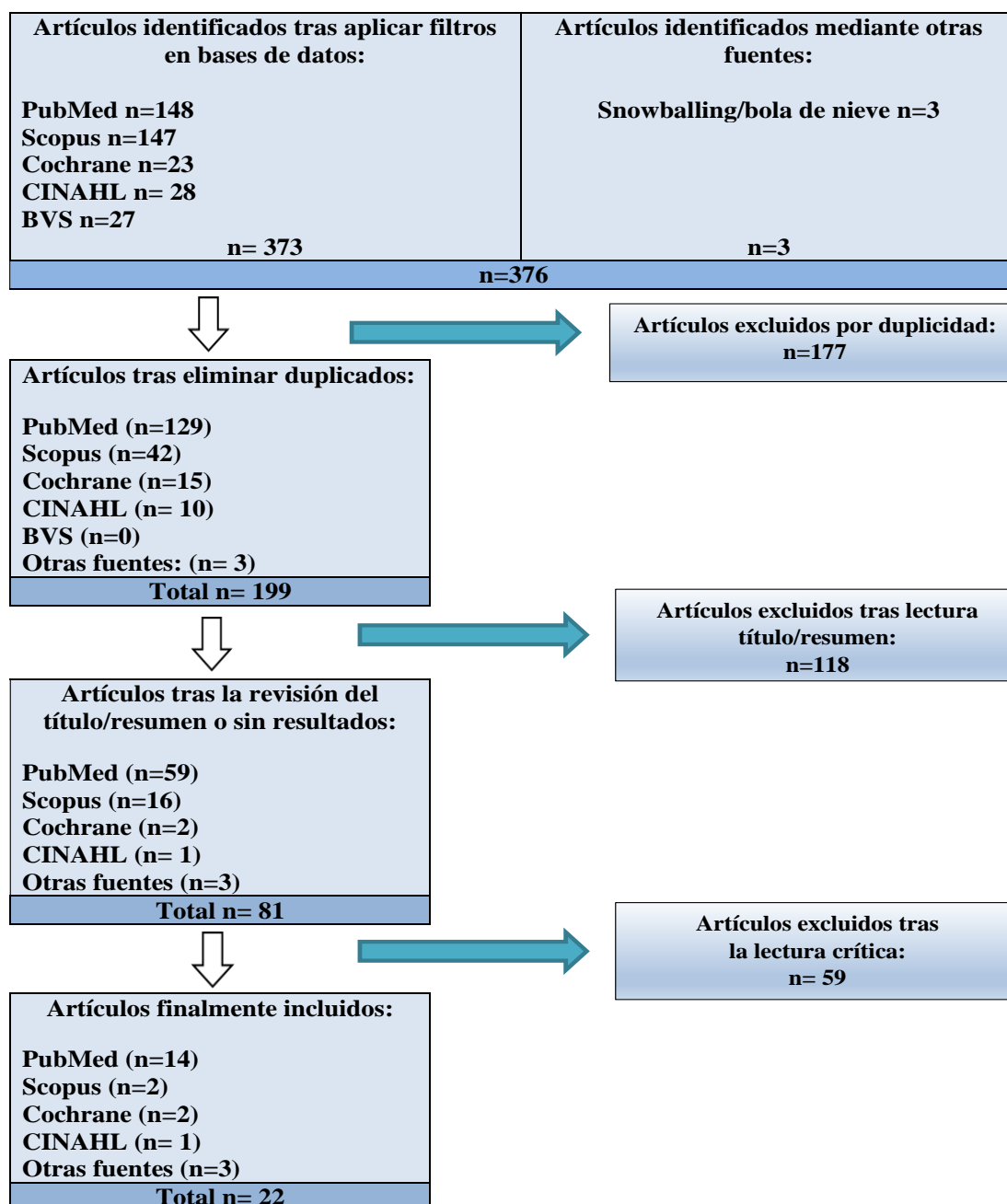
Tras la lectura de las publicaciones elegidas se seleccionaron 3 artículos más relacionados con el tema de interés que no se encontraron en la búsqueda bibliográfica, estos artículos se identificaron a través de la estrategia de búsqueda *snowballing* o bola de nieve que consiste en localizar citas o referencias usando un artículo como punto de partida para encontrar otros artículos relevantes en el tema de estudio (43). Posteriormente, se corroboró que dichos artículos sí que se encontraban indexados en las bases de datos científicas, por ejemplo PubMed.

Después se realizó la lectura crítica con el fin de evaluar la calidad metodológica de los artículos elegidos mediante las plantillas de la herramienta CASPe. Finalmente se seleccionaron un total de 22 artículos para formar parte del cuerpo de este trabajo y excluyéndose 59 artículos por poseer una calidad baja. Finalmente, solo se incluyeron en el trabajo ensayos clínicos, estudios de cohortes, revisiones y metaanálisis. Fueron excluidos las opiniones de expertos, editoriales, notas de prensa, casos clínicos y otros trabajos que no cumplieron los criterios de calidad metodológica.

5.1. Diagrama de flujo.

En la figura 2 se representa el diagrama de flujo del proceso de exclusión y la selección final de los artículos, según las recomendaciones PRISMA (44).

Figura 2. Diagrama de flujo de proceso de cribado y selección de los artículos.



Fuente: Elaboración propia.

5.2. Características de los artículos seleccionados.

5.2.1. Artículos según su calidad metodológica.

Para evaluar la calidad metodológica se utilizaron las guías CASPe. Según se puede observar en la figura 3, el 64% (n=14) poseían una calidad metodológica alta y el 36% (n=8) una calidad media.

Figura 3. Artículos seleccionados según su calidad metodológica.

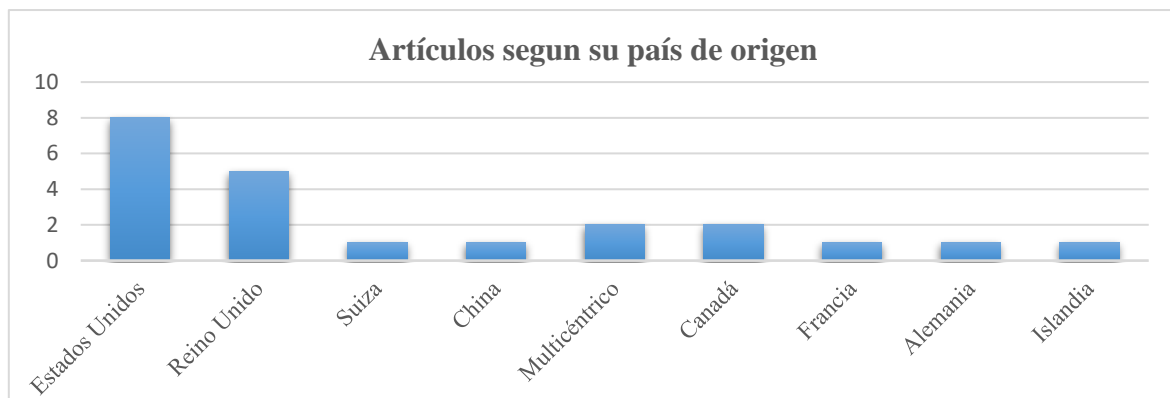


Fuente: Elaboración propia.

5.2.2. Artículos según su país de origen.

Si se tiene en cuenta el país de procedencia de los artículos, podemos ver en la figura 4 que la mayoría se realizaron en Estados Unidos (36%, n=8) y Reino Unido (23%, n=5). De los restantes, 2 artículos (9%) son multicéntricos (Estados Unidos y diferentes países europeos) y 2 artículos (9%) son de Canadá. El resto de los países cuentan con un artículo cada uno (4%).

Figura 4. Artículos seleccionados según su país de origen.

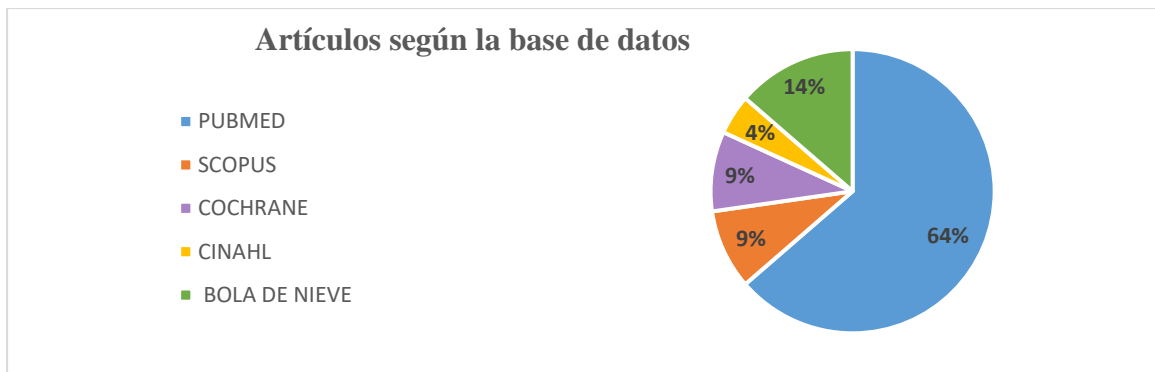


Fuente: Elaboración propia.

5.2.3. Artículos según la base de datos.

Analizando la base de datos de procedencia de dónde se han recuperado los artículos, podemos observar en la figura 5 que la mayoría se han extraído de PubMed (n=14, 64%), mediante la estrategia de búsqueda de bola de nieve se han obtenido 3 artículos (14%), de Scopus y Cochrane Library 2 artículos (9%) y de CINAHL 1 artículo (4%).

Figura 5. Artículos seleccionados según la base de datos de procedencia.

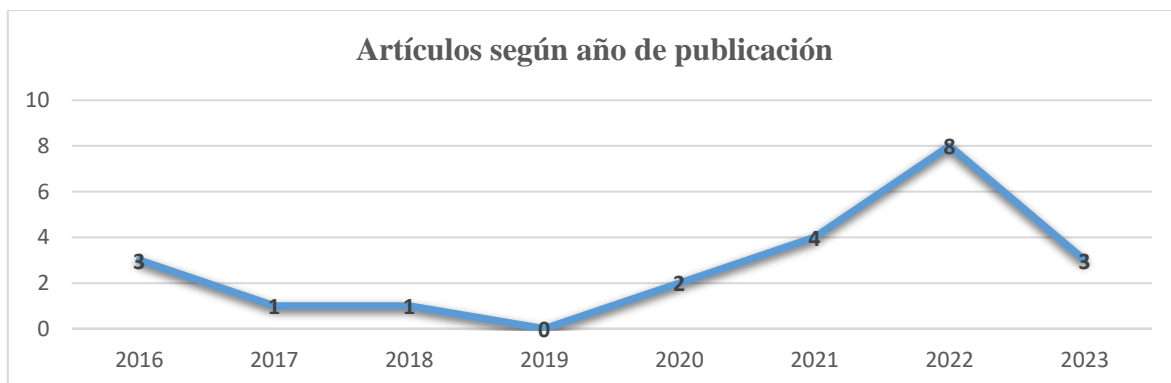


Fuente: Elaboración propia.

5.2.4. Artículos según año de publicación.

Según el año de publicación y teniendo en cuenta que la búsqueda se acotó a los últimos diez años, podemos ver en la figura 6 que se han recuperado artículos desde el año 2016 hasta 2023. Los artículos seleccionados muestran una tendencia creciente alcanzando su máximo en 2022 (n=8) y que se corresponde con la tendencia de publicación general sobre el tema, que está experimentando un gran incremento en los últimos años.

Figura 6. Artículos seleccionados según su año de publicación.

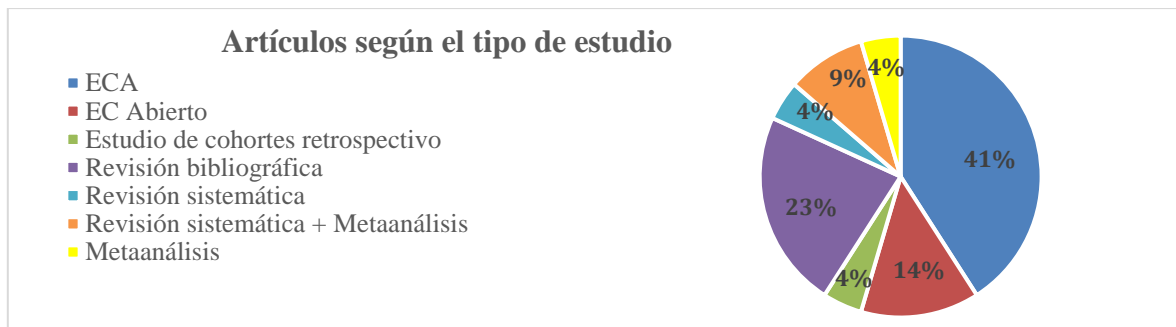


Fuente: Elaboración propia.

5.2.5. Artículos según el tipo de estudio.

En relación con el tipo de estudio, en la figura 7 se muestra que el 41% (n=9) fueron ensayos clínicos aleatorizados (ECA), el 14% (n=3) ensayos clínicos abiertos (*open label*), el 23% (n=5) revisión bibliográfica, el 9% (n=2) revisión sistemática con metaanálisis y el 4% (n=1) fueron estudio de cohortes retrospectivo, revisión sistemática y metaanálisis.

Figura 7. Artículos seleccionados según el tipo de estudio.



Fuente: Elaboración propia.

5.2.6. Artículos según fuente de publicación.

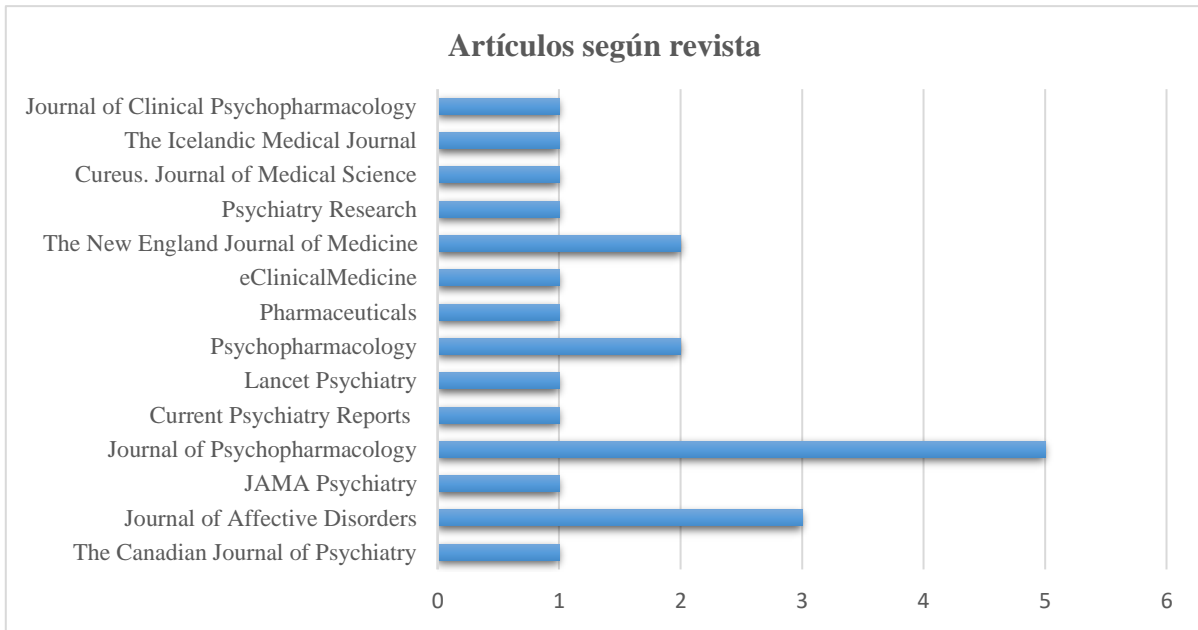
Según la fuente de publicación, las editoriales con más publicaciones son SAGE journals con el 28% (n=6), Elsevier y Springer con el 18% (n=4), NEJM y The Lancet con el 9% (n=2). Las revistas con más publicaciones son Journal of Psychopharmacology con el 23% (n=5), Journal of Affective Disorders con el 14% (n=3) y con el 9% The New England Journal of Medicine y Psychopharmacology (n=2).

Figura 8. Artículos según editorial.



Fuente: Elaboración propia.

Figura 9. Artículos seleccionados según revista.

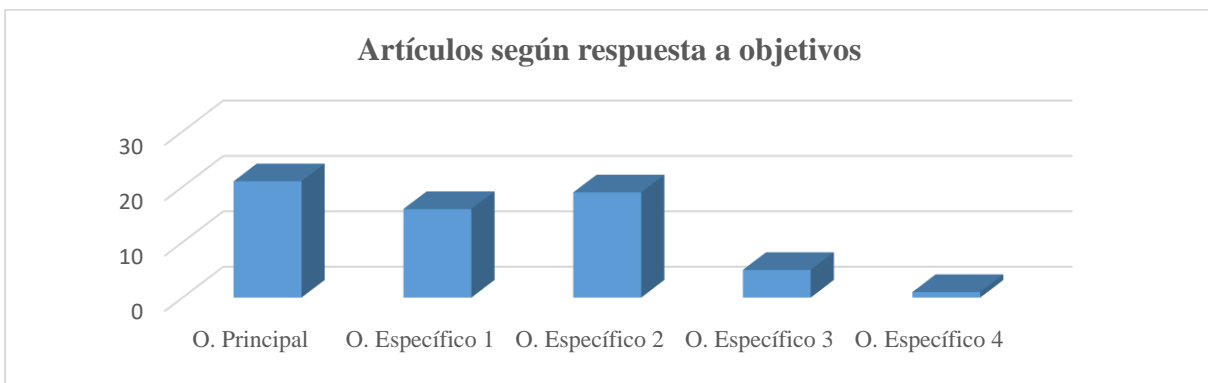


Fuente: Elaboración propia.

5.2.7. Artículos según respuesta a los objetivos.

En función del número de artículos encontrados que responden a los objetivos planteados en este trabajo, el objetivo principal fue respondido por el 95% de los artículos (n=21), el primer objetivo específico fue respondido por el 73% de los artículos (n=16), el segundo objetivo específico fue respondido por el 86% de los artículos (n=19), el tercer objetivo específico fue respondido por el 14% de los artículos (n=5) y el cuarto objetivo específico se respondió solamente con el 5% de los artículos (n=1).

Figura 10. Artículos seleccionados según respuesta a los objetivos.



Fuente: Elaboración propia.

5.3. Tabla resumen de los artículos seleccionados.

Tabla 5. Resumen de los artículos seleccionados para la revisión integradora.

Título	Autores y año	Base de datos	País	Tipo de estudio	Objetivos	Resultados	Calidad
Single-Dose Psilocybin for a Treatment-Resistant Episode of Major Depression.	Goodwin et al. (2022) (45)	Cochrane Library	Multicéntrico (Europa y EE. UU)	ECA	Evaluar la eficacia y la seguridad de una sola dosis de psilocibina en pacientes con DRT	La psilocibina en una dosis única de 25 mg, pero no de 10 mg, redujo las puntuaciones de depresión significativamente más que una dosis de 1 mg durante un período de 3 semanas. Todas las dosis se asociaron con la aparición de algunos EA, la mayoría leves.	Alta
Single-dose psilocybin for a treatment-resistant episode of major depression: Impact on patient-reported depression severity, anxiety, function, and quality of life.	Goodwin et al. (2023) (46)	Scopus	Multicéntrico (Europa y EE. UU)	ECA	Evaluar la eficacia de una sola dosis de psilocibina en diferentes medidas: depresión, ansiedad, funcionamiento, discapacidad, calidad de vida y función cognitiva.	La psilocibina 25 mg con apoyo psicológico mejoró los síntomas de depresión en la semana 3 en participantes con DRT. Se observó una relación dosis-respuesta, con una mayor mejoría en la semana 3 en el grupo de 25 mg que en el grupo de 10 mg en comparación con el grupo de 1 mg. Los EA fueron en general leves y transitorios.	Alta

Fuente: Elaboración propia.

Continuación Tabla 5. Resumen de los artículos seleccionados para la revisión integradora.

Título	Autores y año	Base de datos	País	Tipo de estudio	Objetivos	Resultados	Calidad
Trial of Psilocybin versus Escitalopram for Depression.	Carhart-Harris et al. (2021) (47)	CINAHL	Reino Unido	ECA	Estudiar las diferencias entre dos grupos de pacientes con TDM tratados con psilocibina + placebo y psilocibina + escitalopram. Comparando también las puntuaciones de la línea base y postratamiento hasta los 6 meses.	En ambos grupos se produjo una reducción de las puntuaciones en depresión respecto a la línea base, aunque no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en la semana 6 postratamiento. La incidencia de EA fue similar en ambos grupos.	Alta
Single-dose psilocybin-assisted therapy in major depressive disorder: a placebo-controlled, double-blind, randomised clinical trial.	von Rotz et al. (2022) (48)	Scopus	Suiza	ECA	Investigar el efecto de una sola dosis de psilocibina comparada con placebo en pacientes diagnosticados de TDM.	Una sola dosis moderada de psilocibina reduce significativamente los síntomas depresivos en comparación con el grupo placebo al menos durante dos semanas. La psilocibina fue bien tolerada y no se observaron EA graves.	Alta

Fuente: Elaboración propia.

Continuación Tabla 5. Resumen de los artículos seleccionados para la revisión integradora.

Título	Autores y año	Base de datos	País	Tipo de estudio	Objetivos	Resultados	Calidad
Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study.	Carhart-Harris et al. (2016) (49)	PubMed	Reino Unido	EC abierto (<i>open-label</i>)	Evaluar la eficacia y EA producidos por dosis diferentes de psilocibina en pacientes con DRT, con el fin de optimizar el protocolo de administración y tratamiento y servir de punto de partida para estudios posteriores mejor diseñados.	Reducción significativa de los síntomas depresivos, ansiedad y anhedonia respecto a la línea base, a la semana 1 y tres meses tras la dosis elevada de psilocibina. La psilocibina fue bien tolerada y no se observaron EA inesperados o graves.	Media
Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: six-month follow-up.	Carhart-Harris et al. (2018) (50)	PubMed	Reino Unido	EC abierto (<i>open-label</i>)	Se trata de una extensión del estudio (Carhart-Harris et al. 2016). Determinar la eficacia y seguridad de la psilocibina a largo plazo en pacientes con DRT, desde la línea base hasta los 6 meses postratamiento.	Se concluye que a pesar de las limitaciones del diseño del estudio, el tratamiento fue bien tolerado, el efecto de la mejora de los síntomas depresivos fue grande y rápido y los efectos positivos perduraron de forma significativa hasta los tres y seis meses postratamiento.	Media

Fuente: Elaboración propia.

Continuación Tabla 5. Resumen de los artículos seleccionados para la revisión integradora.

Título	Autores y año	Base de datos	País	Tipo de estudio	Objetivos	Resultados	Calidad
Effects of psilocybin-assisted therapy on major depressive disorder. A randomized clinical trial.	Davis et al. (2021) (51)	Cochrane Library	Estados Unidos	ECA	Observar el efecto de la terapia asistida con psilocibina en pacientes con trastorno depresivo mayor.	Los resultados sugieren que la terapia asistida con psilocibina es un tratamiento eficaz, rápido y mantenido en el tiempo para el trastorno depresivo mayor. No se observaron EA graves.	Alta
Efficacy and safety of psilocybin-assisted treatment for major depressive disorder: Prospective 12-month follow-up.	Gukasyan et al. (2022) (52)	PubMed	Estados Unidos	ECA	Se trata de una extensión del estudio (Davis et al. 2021). Examinar la eficacia y la seguridad a largo plazo de la psilocibina en pacientes con TDM. El período de seguimiento se extiende en este ensayo hasta 12 meses.	Se concluye que dos dosis de psilocibina en un contexto de terapia de apoyo produce un efecto antidepressivo estable a largo plazo en pacientes con TDM. No se observaron EA graves a largo plazo.	Alta

Fuente: Elaboración propia.

Continuación Tabla 5. Resumen de los artículos seleccionados para la revisión integradora.

Título	Autores y año	Base de datos	País	Tipo de estudio	Objetivos	Resultados	Calidad
Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial.	Griffiths et al. (2016) (53)	Bola de nieve	Estados Unidos	ECA	Investigar la eficacia y los EA de una dosis baja de psilocibina que actúa como placebo con una dosis elevada administrada mediante un diseño cruzado a dos grupos de pacientes con cáncer diagnosticados de diferentes trastornos del ánimo y ansiedad durante un seguimiento de 6 meses.	Una dosis elevada de psilocibina y apoyo psicológico en comparación con la dosis baja/ control, produce grandes disminuciones en las medidas clínicas de depresión. Estos resultados se mantuvieron durante los 6 meses de seguimiento. Los EA observados fueron leves, breves y esperados.	Alta
Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with life-threatening cancer: a randomized controlled trial.	Ross et al. (2016) (54)	Bola de nieve	Estados Unidos	ECA	Estudiar los efectos de la psilocibina en pacientes con cáncer diagnosticados con depresión y ansiedad. Se administró una dosis de psilocibina o placebo (niacina 250 mg) de forma cruzada junto con apoyo psicológico con un lapso de 7 semanas entre sesiones.	Una dosis moderada de psilocibina junto al apoyo psicológico produjo mejoras sustanciales, inmediatas y mantenidas en depresión, en comparación con el grupo control y con la línea base. No se observaron EA graves médicos o psiquiátricos atribuibles a la psilocibina o a la niacina.	Alta

Fuente: Elaboración propia.

Continuación Tabla 5. Resumen de los artículos seleccionados para la revisión integradora.

Título	Autores y año	Base de datos	País	Tipo de estudio	Objetivos	Resultados	Calidad
Long-term follow-up of psilocybin-assisted psychotherapy for psychiatric and existential distress in patients with life-threatening cancer.	Agin-Liebes et al. (2020) (55)	Bola de nieve	Estados Unidos	ECA	Extensión del ensayo clínico (Ross et al., 2016). Determinar si los beneficios reportados al finalizar el estudio principal se mantuvieron en dos puntos de análisis de seguimiento a largo plazo (3,2 y 4,5 años).	Las reducciones en las puntuaciones de depresión y ansiedad se mantuvieron hasta el segundo punto de seguimiento, entre el 60-80% de los participantes cumplían criterios de respuesta al tratamiento clínicamente significativos tanto para depresión como para ansiedad.	Alta
Psilocybin with psychological support improves emotional face recognition in treatment-resistant depression.	Stroud et al. (2017) (56)	PubMed	Reino Unido	EC abierto (<i>open-label</i>)	Extensión del estudio piloto (Carhart-Harris et al. 2016). Evaluar si la psilocibina junto con apoyo tiene efectos sobre el sesgo negativo en el procesamiento de estímulos emocionales en pacientes con DRT.	Se observaron diferencias significativas entre grupos en tiempo de reacción en el reconocimiento de emociones. Tras el tratamiento estas diferencias se atenuaron y los pacientes mostraron un rendimiento similar al grupo control. El reconocimiento de emociones en el grupo de pacientes fue también más rápido respecto a la línea base, efecto que no se observó en el grupo control, sugiriendo que el efecto podría atribuirse al tratamiento y no al aprendizaje.	Media

Fuente: Elaboración propia.

Continuación Tabla 5. Resumen de los artículos seleccionados para la revisión integradora.

Título	Autores y año	Base de datos	País	Tipo de estudio	Objetivos	Resultados	Calidad
Optimal dosing for psilocybin pharmacotherapy: Considering weight-adjusted and fixed dosing.	Garcia-Romeu et al. (2021) (57)	PubMed	Estados Unidos	Estudio de cohortes retrospectivo	Determinar si los efectos de la psilocibina se ven afectados por variables como el peso corporal cuando se administra en función del peso y cuando se administra en función de una dosis fija. El objetivo final fue determinar qué tipo de dosificación es más ventajosa en la administración de psilocibina en los ensayos clínicos y en definitiva para el tratamiento clínico con psilocibina.	Los resultados no muestran evidencia de que el peso corporal afectara a los efectos subjetivos de la psilocibina en relación con variables demográficas como la edad, raza o el sexo. La falta de resultados significativos no proporciona evidencia que respalde la dosificación ajustada al peso respecto a la fija. Por lo que se concluye que una dosificación fija es más ventajosa y menos costosa, siendo igual de efectiva que una dosificación ajustada al peso.	Alta
Unraveling the mysteries of mental illness with psilocybin.	Sottile et al. (2022) (58)	PubMed	Estados Unidos	Revisión	Integrar los datos más recientes de los ensayos con terapia asistida con psilocibina entre el año 2000 y 2022, la relación entre los efectos agudos y a largo plazo de la psilocibina y el futuro de la investigación de la terapia asistida con psilocibina.	La evidencia sugiere que una o dos dosis de psilocibina pueden reducir la sintomatología depresiva de forma significativa. La psilocibina posee un perfil de seguridad excelente en comparación con otras drogas psicoactivas. Se recomienda su administración bajo condiciones terapéuticas controladas.	Media

Fuente: Elaboración propia.

Continuación Tabla 5. Resumen de los artículos seleccionados para la revisión integradora.

Título	Autores y año	Base de datos	País	Tipo de estudio	Objetivos	Resultados	Calidad
Psychedelic therapy for depressive symptoms: A systematic review and meta-analysis.	Ko et al. (2023) (59)	PubMed	Reino Unido	Revisión sistemática y metaanálisis	Examinar la investigación reciente de los efectos de los psicodélicos clásicos (LSD, ayahuasca y psilocibina) en los síntomas depresivos incluidos TDM, DRT y depresión en cáncer, comparando medidas de síntomas clínicos pre y post tratamiento.	Los resultados de la revisión sistemática sugieren que la psilocibina, ayahuasca o el LSD junto con apoyo psicológico producen una reducción significativa y rápida a corto y a largo plazo de los síntomas depresivos en todas las condiciones estudiadas. El metaanálisis sugiere una reducción sólida de los síntomas a corto y medio plazo y los resultados apuntan a que este efecto puede persistir a largo plazo.	Alta
The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments Task Force Report: Serotonergic Psychedelic Treatments for Major Depressive Disorder.	Rosenblatt et al. (2023) (60)	PubMed	Canadá	Revisión sistemática	Revisar la evidencia y proporcionar una recomendación consensuada para el uso clínico de tratamientos psicodélicos para el TDM, DRT y depresión en el cáncer.	Una o dos dosis de psilocibina con apoyo produce una mejora de los síntomas depresivos respecto al grupo control, su eficacia y seguridad es comparable al escitalopram. Los EA son leves y transitorios. No se ha determinado si los psicodélicos serían igual de seguros y eficaces en ausencia de psicoterapia.	Alta

Fuente: Elaboración propia.

Continuación Tabla 5. Resumen de los artículos seleccionados para la revisión integradora.

Título	Autores y año	Base de datos	País	Tipo de estudio	Objetivos	Resultados	Calidad
Dose effect of psilocybin on primary and secondary depression: a preliminary systematic review and meta-analysis.	Li et al. (2022) (61)	PubMed	China	Revisión sistemática y metaanálisis	Estudiar los efectos de la psilocibina en pacientes con TDM (primaria) y depresión en cáncer (secundaria).	La psilocibina es un fármaco bien tolerado con efecto antidepresivo rápido y a largo plazo, tanto en el trastorno depresivo mayor primario como secundario, pero es especialmente eficaz en TDM primario. La dosis más eficaz de psilocibina en el tratamiento de la depresión es de 30-35 mg/70 kg o superior.	Alta
Psilocybin efficacy and mechanisms of action in major depressive disorder: a review.	Prouzeau et al. (2022) (62)	PubMed	Francia	Revisión	Proporcionar una visión general sobre la eficacia de la psilocibina en el tratamiento de la depresión y los posibles mecanismos de acción neuronales de la psilocibina.	La psilocibina tiene un efecto clínico amplio, rápido y persistente en el tratamiento del TDM y DRT. La tolerancia es buena, con EA leves limitados a unas pocas horas después de la dosificación. Los mecanismos neurobiológicos son desconocidos y diferentes a los de los antidepresivos monoaminérgicos.	Media

Fuente: Elaboración propia.

Continuación Tabla 5. Resumen de los artículos seleccionados para la revisión integradora.

Título	Autores y año	Base de datos	País	Tipo de estudio	Objetivos	Resultados	Calidad
A critical appraisal of evidence on the efficacy and safety of serotonergic psychedelic drugs as emerging antidepressants: Mind the evidence gap.	Ledwos et al. (2022) (63)	PubMed	Canadá	Revisión	Ofrecer un resumen de los efectos de los psicodélicos clásicos (ayahuasca, LSD y psilocibina) para el tratamiento del TDM, DRT y depresión en el cáncer.	Los ensayos clínicos muestran resultados favorables para apoyar la eficacia de los efectos antidepresivos en TDM, DRT y depresión secundaria a cáncer. La psilocibina combinada con apoyo muestra una eficacia y seguridad comparable a las de un tratamiento de primera línea en depresión mayor. Los EA fueron leves y transitorios. Existe un bajo riesgo de dependencia física y/o psicológica tras el uso clínico de alucinógenos.	Media
Rediscovering psilocybin as an antidepressive treatment strategy.	Zeiss et al. (2021) (64)	PubMed	Alemania	Revisión	Ofrecer una actualización del estado de la investigación sobre el potencial efecto antidepresivo de la psilocibina, así como sus riesgos y EA asociados.	Los estudios y metaanálisis incluidos en esta revisión encontraron un gran potencial de la psilocibina como antidepresivo. Estos efectos fueron duraderos y tuvieron una buena seguridad y tolerabilidad.	Media

Fuente: Elaboración propia.

Continuación Tabla 5. Resumen de los artículos seleccionados para la revisión integradora.

Título	Autores y año	Base de datos	País	Tipo de estudio	Objetivos	Resultados	Calidad
The use of psilocybin for treatment resistant depression.	Johannesdóttir et al. (2022) (65)	PubMed	Islandia	Revisión	Revisar la evidencia científica sobre la psilocibina y su eficacia en el tratamiento de la depresión.	La eficacia, rapidez y respuesta mantenida en la disminución de los síntomas depresivos junto con un buen perfil de seguridad comparado con otros fármacos antidepresivos hacen que la psilocibina junto con apoyo psicológico pueda considerarse como una posible terapia para el TDM y DRT.	Media
The experimental effects of psilocybin on symptoms of anxiety and depression: A meta-analysis.	Goldberg et al. (2020) (66)	PubMed	Estados Unidos	Metaanálisis	Examinar los efectos de la psilocibina en combinación con apoyo psicológico en pacientes con diagnóstico de depresión y ansiedad.	Se observaron efectos grandes y estadísticamente significativos pre-postratamiento en el grupo de intervención. Los efectos fueron persistentes a los seis meses postratamiento. Los EA fueron similares en todos los estudios y se resolvieron a las pocas horas de la administración de psilocibina. No se notificó ningún EA grave o persistente. Los resultados apoyan la investigación futura sobre la psilocibina para el tratamiento de la depresión y la ansiedad.	Alta

Fuente: Elaboración propia.

6. Discusión.

En este apartado del trabajo se relacionará y se pondrá en común de forma contrastada toda la información extraída de los 22 artículos seleccionados, con el fin de responder a los objetivos planteados en esta revisión integradora. Para ello, se presentan de forma ordenada tanto el objetivo principal como los específicos.

6.1. Uso terapéutico de la psilocibina en la reducción de síntomas depresivos en el TDM Y DRT.

Uno de los primeros intentos de evaluar el uso de la psilocibina para la DRT lo llevaron a cabo Carhart-Harris et al. (49). Se trata de un estudio piloto con un diseño abierto en el que se administraron dos dosis de psilocibina junto con apoyo psicológico a 12 pacientes diagnosticados con DRT. A pesar de ser un estudio con evidentes limitaciones como la ausencia de aleatorización y grupo control y el limitado tamaño de la muestra, se concluye que la psilocibina redujo las puntuaciones en las medidas de depresión, de forma rápida y persistente durante los tres meses de seguimiento.

Con el fin de conseguir una evidencia de mayor calidad, Carhart-Harris et al. (50) continuaron estudiando sobre la misma línea, ampliando la muestra (n=20) y el tiempo de seguimiento a 6 meses. Se observaron marcadas reducciones de los síntomas depresivos desde la primera semana y a las 5 semanas postratamiento respecto a la línea base. En la semana 5 se observaron los máximos efectos, el 45% de los pacientes cumplieron criterios de respuesta al tratamiento y el 20% cumplieron criterios de remisión.

Estos mismos autores siguieron perfeccionando el diseño de sus estudios (47), realizando un ECA en el que compararon la eficacia de la psilocibina con la del escitalopram en una muestra de 59 pacientes con DRT. Los resultados mostraron una reducción de las puntuaciones de depresión respecto a la línea base, aunque no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos. La respuesta al tratamiento fue del 70% en los sujetos del grupo de psilocibina y 48% en el de escitalopram. Los pacientes que cumplieron el criterio de remisión fueron el

57% de los sujetos en el grupo psilocibina y del 28% en el grupo de escitalopram. Los autores concluyeron que la psilocibina puede ser tan eficaz como el tratamiento de primera línea para el tratamiento del TDM con la ventaja añadida del efecto rápido frente al escitalopram, que como todos los antidepresivos monoaminérgicos, tiene una latencia de efecto de al menos dos semanas.

Siguiendo los resultados favorables de los primeros trabajos, Stroud et al. (56) utilizaron la muestra de Carhart-Harris et al. Su objetivo principal fue evaluar si la psilocibina junto con apoyo psicológico tiene efectos sobre el sesgo negativo en el procesamiento de estímulos emocionales en una tarea de reconocimiento facial en pacientes con DRT. Los resultados mostraron una mejora en las puntuaciones en las medidas de depresión postratamiento. También se observaron diferencias significativas entre grupos en tiempo de reacción en el reconocimiento de emociones, en la línea base los pacientes fueron más lentos en reconocimiento de las emociones faciales en comparación con el grupo control. Después del tratamiento, estas diferencias entre grupos se atenuaron y los pacientes mostraron un rendimiento similar al grupo control. El reconocimiento de emociones en el grupo de pacientes fue también más rápido respecto a la línea base, efecto que no se observó en el grupo control, sugiriendo que el efecto podría atribuirse al tratamiento y no al aprendizaje.

Algunos autores también han estudiado el uso de la psilocibina en depresiones secundarias (53–55) en pacientes con cáncer diagnosticados de depresión y ansiedad. Griffiths et al. (53) realizaron un ECA en el que pretendieron investigar la eficacia y los efectos de una dosis baja de psilocibina que actúa como placebo (1 o 3 mg/70 kg) con una dosis elevada (22 o 30 mg/70 kg) administrada mediante un diseño cruzado a dos grupos de pacientes cáncer diagnosticados de depresión y ansiedad. Encontraron que una dosis elevada de psilocibina y apoyo psicológico en comparación con la dosis baja/ control, produce grandes disminuciones en las medidas clínicas de depresión y ansiedad. En la semana 5, el 92% en dosis alta y 32% en dosis baja cumplió criterios de respuesta al tratamiento y el 60% de los pacientes cumplieron criterios de remisión en depresión.

En otro ECA publicado por Ross et al. (54) también estudiaron los efectos de la psilocibina en pacientes con cáncer diagnosticados con depresión y ansiedad. Para ello, se administró

psilocibina (0.3 mg/kg) o placebo (niacina 250 mg) de forma cruzada junto con apoyo psicológico con un lapso de 7 semanas entre sesiones. Se observó que una dosis moderada de psilocibina junto al apoyo psicológico en pacientes con cáncer produjo mejoras sustanciales, inmediatas y mantenidas en depresión y ansiedad, en comparación con el grupo control y con la línea base. A las 7 semanas, el 83% de los pacientes del grupo de psilocibina y el 14% en el de niacina cumplieron criterios de respuesta al tratamiento para la depresión.

Tanto Griffiths et al. (53) como Ross et al. (54) encontraron en sus trabajos una correlación significativa entre las experiencias místicas medidas durante la sesión de administración de psilocibina y los cambios positivos a largo plazo, concluyendo que la calidad de la experiencia psicodélica predice los cambios positivos de estado de ánimo a largo plazo.

Agin-Liebes et al. (55) estudiaron si los beneficios reportados en el estudio de Ross et al. se mantuvieron en dos puntos de análisis de seguimiento a largo plazo, a los 3,2 y 4,5 años tras la administración de psilocibina. Las reducciones en depresión y ansiedad se mantuvieron hasta el segundo seguimiento (4,5 años), aproximadamente el 60-80% de los participantes cumplían criterios de respuesta al tratamiento clínicamente significativos tanto para depresión como para ansiedad, concluyendo que la TAP es prometedora para promover el alivio a largo plazo de depresión y ansiedad relacionada con el cáncer.

Más recientemente, Davis et al. (51) estudiaron el efecto de la TAP en 24 pacientes con TDM. Los sujetos se aleatorizaron en dos grupos, uno de tratamiento inmediato y otro de tratamiento demorado, que recibió exactamente la misma intervención con 8 semanas de diferencia. En ambos grupos, desde la primera semana postratamiento se observó una reducción en las medidas de depresión y una respuesta al tratamiento clínicamente significativa. Entre el 58% y el 54% de los pacientes en ambos grupos de intervención mostraron criterios de remisión de la depresión en la primera semana. Estos resultados sugieren que la TAP es un tratamiento eficaz, rápido y mantenido en el tiempo para el TDM.

Siguiendo los resultados del ECA de Davis et al., Guyaskan et al. (52) examinaron la eficacia y la seguridad a largo plazo de la psilocibina en pacientes con TDM. El período de seguimiento se extiende en este estudio hasta 12 meses. Los resultados muestran importantes disminuciones en las puntuaciones de depresión, comparando la línea base con mediciones a los meses 1,3,6 y 12 postratamiento. A los 12 meses, el 75% de los pacientes mostró respuesta al tratamiento y el 58% cumplió criterios de remisión. Se concluye que dos dosis de psilocibina en un contexto de terapia de apoyo produce un efecto antidepresivo estable a largo plazo en pacientes con TDM.

Von Rotz et al. (48) realizaron un ECA con 54 pacientes con TDM. El objetivo principal fue investigar el efecto de una sola dosis moderada de psilocibina comparada con placebo. Se observó una reducción significativa en las puntuaciones y en la severidad de los síntomas de depresión en el grupo de intervención en comparación con el grupo placebo a los 14 días respecto a la línea base. A las dos semanas en grupo de intervención, el 58-54% de los sujetos cumplió los criterios de remisión de la depresión en comparación con el grupo control que cumplió criterios de remisión en el 16-12%, por lo que los investigadores concluyeron que una sola dosis moderada de psilocibina reduce significativamente los síntomas depresivos en comparación con el grupo placebo al menos durante dos semanas.

Siguiendo los resultados positivos con una sola dosis, Goodwin et al. (45) estudiaron una muestra de 233 pacientes con DRT que se aleatorizaron en tres grupos con diferentes dosis de psilocibina (25 mg, 10 mg y 1 mg/control). Se compararon las puntuaciones en la escala de depresión entre la línea base y la semana 3. Los resultados mostraron que la psilocibina en una dosis única de 25 mg, pero no de 10 mg, es significativamente más eficaz en la reducción de la puntuación de depresión que una dosis de 1 mg durante un período de 3 semanas.

Estos mismos autores continuaron evaluando la eficacia de una sola dosis de psilocibina en diferentes medidas relacionadas con la depresión (46). Los resultados mostraron que la dosis de psilocibina de 25 mg con apoyo psicológico mejoró los síntomas de depresión en la semana 3 en pacientes con DRT, además también redujo la ansiedad, aumentó el afecto positivo a la

vez que redujo el afecto negativo y mejoró la funcionalidad. El efecto de la psilocibina fue de acción rápida, observándose mejoras en las puntuaciones desde el segundo día postratamiento. Las diferentes revisiones y metaanálisis utilizadas en este trabajo también encuentran muestras a favor de la eficacia de la psilocibina en el tratamiento del TDM y DRT. Sottile et al.(58), Prouzeau et al. (62), Ledwos et al. (63), Zeiss et al. (64) y Johannesdóttir et al. (65) concluyen en sus revisiones que la psilocibina junto con apoyo psicológico tiene un efecto rápido y mantenido en la reducción de la sintomatología depresiva en pacientes con TDM y DRT y depresión secundaria a cáncer y que la psilocibina presenta un buen perfil de seguridad, representando una alternativa prometedora en el tratamiento de la depresión. A pesar de que los resultados parecen favorables, hay que tener en cuenta limitaciones de los estudios, por ello la evidencia debe interpretarse con cautela y se reclama la necesidad de más estudios y mejor diseñados.

Goldberg et al. (66) en su metaanálisis con 4 ECA (n = 117), observaron efectos grandes y estadísticamente significativos pre-postratamiento en el grupo de intervención. Los efectos fueron persistentes a los seis meses postratamiento. Los autores concluyeron que los resultados apoyan la investigación futura sobre la psilocibina para el tratamiento de la ansiedad y la depresión, pero se debe tener especial precaución en el diseño de los próximos ensayos y el control de los sesgos.

Li et al. (61) en su revisión sistemática y metaanálisis, estudiaron los efectos de la psilocibina en pacientes con depresión mayor (primaria) y pacientes con depresión relacionada con el cáncer (secundaria). Se utilizaron en la revisión 7 artículos (ECA o ensayos abiertos). De estos, 5 ensayos se incluyeron en el metaanálisis con una muestra total de 136 pacientes. Los resultados sugieren que la psilocibina es un fármaco bien tolerado con efecto antidepresivo rápido y a largo plazo, tanto en el trastorno depresivo mayor primario como secundario, pero es especialmente eficaz en pacientes con depresión mayor primaria.

Ko et al. (59) en su revisión y metaanálisis examinaron los efectos de los psicodélicos clásicos en pacientes con TDM, DRT y depresión relacionada con cáncer. Para la revisión se utilizaron un total de 14 estudios y 7 se utilizaron para el metaanálisis. De los 14 estudios, 8 se centraron

en el TDM y DRT y tres en la depresión y ansiedad relacionada con el cáncer. Los psicodélicos analizados fueron LSD (1 estudio), ayahuasca (2 estudios) y psilocibina (11 estudios). Los resultados de la revisión sistemática muestran que la psilocibina, ayahuasca o el LSD junto con apoyo psicológico producen una reducción significativa, rápida a corto y a largo plazo de los síntomas, mientras que los resultados del metaanálisis encuentran una reducción significativa de los síntomas depresivos en diferentes puntos a corto y medio plazo, sugiriendo que este efecto puede persistir a largo plazo.

Rosemblat et al. (60) realizaron una revisión sistemática en la que se evaluaban diferentes psicodélicos. De los 8 estudios utilizados, dos evaluaron la psilocibina para el TDM, tres la DRT y tres la depresión relacionada con el cáncer. De dichos ensayos clínicos, en seis se utilizó psilocibina y en dos ayahuasca. Los investigadores encontraron que una o dos dosis de psilocibina combinada con apoyo psicológico produce una mejora de los síntomas depresivos respecto al grupo control y que su eficacia y seguridad es comparable al escitalopram.

6.2. Seguridad de la psilocibina en pacientes con depresión.

Goodwin et al. (45) encontraron que los EA se produjeron en el 77% de los participantes. Los más comunes fueron dolor de cabeza, náuseas, mareos y fatiga. Hubo ideación, comportamiento suicida o autolesiones en todos los grupos de dosis, aunque fueron mayores en los grupos de 25 mg y 10 mg que en el grupo de 1 mg. En su otro ECA, Goodwin et al. (46) informaron de EA en el 84 % de los participantes del grupo de 25 mg, en el 75 % de los participantes del el grupo de 10 mg y en el 72 % de los participantes en el grupo de 1 mg. Se produjeron EA graves en el 5 % de los pacientes del grupo de 25 mg y en el grupo de 10 mg, aunque ninguno de ellos se relacionó directamente con la administración de psilocibina. No se observaron cambios clínicamente significativos en los signos vitales, pruebas de laboratorio clínico o ECG de 12 derivaciones durante el ensayo.

En los ECA de von Rotz et al.(48), Carhart-Harris et al. (49), Davis et al. (51), Gukasyan et al. (52) encontraron que la psilocibina fue bien tolerada por todos los pacientes y no se observaron EA inesperados o graves a corto ni a largo plazo. No se encontraron casos de psicosis ni de HPPD en ninguno de los estudios.

Griffiths et al. (53) tampoco observaron EA graves. Los EA observados fueron leves, esperados y se resolvieron durante la misma sesión. Los más habituales fueron elevaciones de la presión arterial durante el trance (34% en dosis alta y 17% en dosis baja), náuseas o vómitos (15% en dosis alta), disconfort físico (21% en dosis alta y 8% en dosis baja), disconfort psicológico (32% en dosis alta y 12% en dosis baja), ansiedad (26% en dosis alta y 15% en dosis baja), dolor de cabeza leve-moderado en casos aislados. En la misma línea, Ross et al. (54), no observaron EA graves médicos o psiquiátricos atribuibles a la psilocibina o la niacina, tampoco se dieron casos de psicosis ni de HPPD. Los EA más comunes fueron esperados, pasajeros y leves, como elevación de la presión arterial y frecuencia cardíaca (76%), dolor de cabeza (28%), náuseas (14%) y ansiedad durante el trance (17%). Carhart-Harris et al. (50) encontraron que los EA más comunes fueron ansiedad durante el trance (75%), náuseas durante el trance (25%) y dolor de cabeza (40%).

En la revisión sistemática de Rosenblat et al. (60) también se concluyó que en general los EA encontrados son leves y transitorios, a menudo suelen ser cognitivos, perceptivos, afectivos (positivos y negativos, espirituales/místicos) y físicos. Raramente son agudos y graves (convulsiones, hacer daño a los demás o así mismo) o a largo plazo (psicosis o HPPD).

En la misma línea, Ledwos et al. (63), encuentran que los EA asociados a los psicodélicos son leves y transitorios. Los datos indican que existe un bajo riesgo de dependencia física y/o psicológica tras el uso clínico. En los ensayos utilizados no se informó de la aparición de EA graves como HPPD o psicosis a largo plazo. Johannesdóttir et al. (65) concluyen que la psilocibina posee una buena tolerancia y que los EA suelen ser leves y transitorios en contextos terapéuticos controlados. Los más habituales son dolor de cabeza, náuseas, fatiga e insomnio, alteración del pensamiento, aumento de la presión arterial y frecuencia cardíaca. No se han notificado EA graves como psicosis o HPPD. Tampoco se han notificado muertes ni toxicidad por sobredosis de psilocibina.

Goldberg et al. (66) en su metaanálisis encuentra que los EA fueron similares en todos los estudios y se resolvieron a las pocas horas de la administración de psilocibina. Tampoco se observó ningún acontecimiento adverso grave o persistente.

6.3. Dosis y/o sesiones de TAP necesarias para obtener resultados beneficiosos y su permanencia en el tiempo.

La mayoría de los ensayos clínicos han realizado una (45,46,48,53–55) o dos administraciones de psilocibina (47,49–52,56).

En cuanto a la dosificación, se han utilizado diferentes tipos de pautas fijas o ajustadas al peso. García-Romeu et al. (57) realizaron un análisis para determinar si los efectos de la psilocibina se ven afectados por variables como el peso corporal. El objetivo final fue determinar qué tipo de dosificación es más ventajosa en la administración de psilocibina en los ensayos clínicos y en definitiva para el tratamiento clínico con psilocibina. Con ese fin se hizo una recopilación de la muestra de forma retrospectiva a partir de 10 estudios clínicos (n total= 288) en los que se administró psilocibina a diferentes poblaciones de pacientes y población general. No se encontraron asociaciones significativas en los grupos de dosis ajustada al peso (20 mg/70 kg y 30 mg/70 kg), ni tampoco en el grupo que recibió una pauta fija con relación a los efectos subjetivos de la psilocibina y variables demográficas como el peso corporal, edad, raza o el sexo. Sí que se encontró una relación positiva entre dosis y efectos, a dosis más altas se observaron mayores efectos de la psilocibina. Los resultados no mostraron evidencia de que el peso corporal afecte a los efectos subjetivos de la psilocibina, por lo que no se respalda la dosificación ajustada al peso respecto a la fija.

La dosis baja que habitualmente se ha utilizado como placebo, ha variado entre 1-3 mg, la dosis moderada se ha fijado alrededor de unos 10 mg y la dosis elevada a partir de 25-35 mg. La dosis terapéutica más utilizada en los ensayos publicados es la dosis fija de 25 mg (65).

En cuanto a su seguridad, la psilocibina muestra un perfil excelente, especialmente en comparación con otras medicaciones psicoactivas. No se tiene conocimiento de haberse alcanzado una dosis tóxica o letal para el organismo ni en condiciones de laboratorio ni durante el uso recreativo. Extrapolando datos de modelos animales a humanos, la dosis que mata al 50% de los sujetos (LD50) se situaría en 22,1 g/kg para un adulto con 77,5 kg de peso. Por otra parte, la dosis media mínima efectiva se ha situado en 6 mg (58).

En su revisión sistemática y metaanálisis, Li et al. (61) encontraron que el efecto antidepresivo de la psilocibina parece aumentar a medida que aumenta la dosis, alcanzando el efecto terapéutico óptimo con 30-35 mg/70 kg por lo que concluyen que la dosis más eficaz de psilocibina en el tratamiento de la depresión es de 30-35 mg o superior. También observaron que el aumento a dosis más altas no provocó un aumento de los EA.

Todos los ECA, metaanálisis y revisiones utilizadas en este trabajo concluyen que la psilocibina es capaz de provocar efectos antidepresivos en pacientes diagnosticados con TDM, DRT o depresión relacionada con el cáncer de forma rápida tras la primera dosis. Este efecto rápido se explica en parte por la acción de su perfil farmacocinético que en dosis moderadas y altas muestra que el inicio de los efectos psicodélicos agudos empieza alrededor de los 30 minutos de media, alcanzado su pico máximo a los 90 minutos y disminuyendo progresivamente hasta desaparecer alrededor de las 6 horas (60). Los mecanismos por los que la psilocibina produce sus efectos a largo plazo, todavía no se conocen completamente.

En referencia a los efectos beneficiosos de la psilocibina a largo plazo, en la mayoría de los ensayos clínicos se ha estudiado la permanencia en el tiempo de los efectos antidepresivos de la psilocibina. Algunos desde las dos (48) y seis semanas (47) hasta un mes (51), tres meses (45,46,49), seis meses (50,53,54), un año (52) y el ECA realizado con seguimiento a más largo plazo con dos puntos a los 3,2 y 4,5 años (55). Del estudio de Griffiths et al. (53) se puede observar que a los 6 meses el 79% de los pacientes del grupo de dosis alta y 24% de los de dosis baja respondieron al tratamiento, y a los 6 meses el 71% de los pacientes cumplieron criterios de remisión. Ross et al. (54) encontraron que a los 6 meses, el 60-80% de los pacientes mostraron reducciones clínicamente significativas y mantenidas de depresión y ansiedad. Gukasyan et al. (52) encontraron que a los 12 meses, el 75% de los pacientes mostró respuesta al tratamiento y el 58% cumplió criterios de remisión. Agin-Liebes et al. (55) en el estudio a mayor largo plazo de seguimiento, vieron que a los 4,5 años, aproximadamente el 60-80% de los participantes cumplían criterios de respuesta al tratamiento clínicamente significativos tanto para depresión como para ansiedad.

6.4. Efectos beneficiosos de forma aislada, con o sin acompañamiento de la TAP.

En todos los ensayos clínicos analizados en esta revisión integradora en los que se ha administrado psilocibina, se ha hecho bajo situaciones controladas junto con apoyo psicológico no directivo, integrando así la TAP. La administración se suele diseñar siguiendo las recomendaciones y en todos los casos se siguen los componentes comunes: sesiones de preparación y alianza terapéutica, sesiones de administración de psilocibina con acompañamiento no directivo y sesiones de integración de la experiencia. Como se nombra en la revisión de Rosenblat et al. (60) se hace de esta forma porque se ha observado que una buena alianza terapéutica y el apoyo no directivo se asocia a una mayor probabilidad de provocar experiencias de tipo místico, y a su vez, la calidad de la experiencia psicodélica o mística puede favorecer los efectos terapéuticos antidepressivos de la psilocibina (53,54), por lo que se podría decir que la TAP potencia el efecto beneficioso de la psilocibina a largo plazo a la vez que disminuye la posibilidad de sufrir EA, al administrarse de forma controlada por expertos en ambientes seguros.

Por tanto, parece ser que no se ha determinado si los psicodélicos serían igual de seguros y eficaces en ausencia de psicoterapia. Los únicos datos recogidos al respecto del consumo aislado de psilocibina han sido a partir de encuestas poblacionales de consumidores con fines recreativos o microdosificación con fines terapéuticos. Sottile et al. (58) y Prouzeau et al. (62) nombran en sus revisiones que existen pruebas anecdóticas que sugieren que el consumo de psilocibina en microdosis puede evitar las experiencias místicas y alucinatorias asociadas a dosis más altas de la droga, al tiempo que se preservan las mejoras de salud mental a largo plazo. Sin embargo, este efecto no se ha reproducido en ensayos controlados, por lo que no hay todavía evidencias sobre si los efectos positivos a largo plazo pueden separarse de los efectos agudos.

6.5. Papel de la enfermería en los nuevos tratamientos para la depresión e importancia de la figura enfermera en la salud mental.

De los 12 ensayos clínicos utilizados en esta revisión integradora, solamente en Goodwin et al. (45) se nombra directamente la participación de la figura de la enfermera. En el resto de los trabajos no se hace mención alguna a la figura enfermera o al papel de la enfermería. La

información recabada en los artículos puede sugerir que la participación de las enfermeras en este campo de la investigación es todavía muy limitada.

7. Limitaciones y futuras líneas de investigación.

Algunas limitaciones a la hora de realizar este trabajo provienen de los estudios utilizados, las principales son el pequeño número de estudios publicados debido en parte a la novedad del tema, el tamaño de muestra limitado, la ausencia de grupo control, el uso de diferentes escalas de medida de la depresión, la heterogeneidad respecto a su diseño y dosificación, la dificultad para cegar efectivamente el grupo de tratamiento frente al control y que solamente un estudio compara la efectividad de la psilocibina frente a un antidepresivo. Tampoco se han estandarizado lo suficiente, aspectos clave como el grado de preparación del paciente, la preparación de los terapeutas y tipo de apoyo. A pesar de que desde la investigación se ha hecho un esfuerzo por intentar encontrar un placebo que sea capaz de imitar los efectos agudos de la psilocibina (niacina o psilocibina a nivel subterapéutico) con el fin de conseguir un cegamiento eficaz, algunos sujetos o investigadores pueden ser capaces de adivinar el grupo asignado, acabando así con el cegamiento. Aquí entran también en juego el sesgo de las expectativas de tratamiento, en el caso de que el paciente adivine no estar recibiendo tratamiento (en muchos casos los pacientes ya han probado la psilocibina con anterioridad) puede aumentar el riesgo de abandonar el estudio.

Otra limitación importante relacionada con la escasez de estudios son las limitaciones en la financiación. Al tratarse de una sustancia ilegal, la principal fuente de financiación se ha conseguido a partir de centros de investigación privados o empresas farmacéuticas, lo que limita en gran parte la realización de ensayos a gran escala.

Además, parte de los resultados encontrados y que no han podido ser usados en este trabajo, han sido por ensayos clínicos que se están llevando a cabo en la actualidad y que en los próximos años pueden aportar información muy relevante al respecto. Este aspecto es a la vez una limitación para el presente trabajo, pero representa una importante línea de investigación futura. En los próximos años, tras comprobar la seguridad de la psilocibina en el tratamiento de enfermedades mentales, se debería ampliar la investigación a otro tipo de trastornos. Como

ejemplo, ya se está estudiando para el tratamiento de diferentes trastornos de ansiedad y de la conducta alimentaria, una futura línea de investigación interesante podría ser ampliar la investigación al estudio de los trastornos psicóticos, para ello se debería eliminar el criterio de exclusión vigente en la mayoría de los ECA, en los que se excluye cualquier persona que tenga antecedentes personales o familiares de psicosis.

Por último, una limitación importante, que no ha permitido responder correctamente a uno de los objetivos planteados, es la ausencia prácticamente total de la enfermería en la investigación de la psilocibina aplicada al tratamiento de la depresión. A pesar de que los profesionales de enfermería cumplen los requisitos formativos y tienen las habilidades necesarias tanto para participar como para dirigir la investigación científica, los investigadores principales en la mayoría de los casos son psiquiatras, psicólogos e incluso trabajadores sociales. Desde el punto de vista de la enfermería y específicamente desde la enfermería en salud mental, se debe de hacer un mayor esfuerzo por estar presente en la investigación de primer nivel. Especialmente en este tipo de ensayos clínicos, dónde se deben realizar técnicas como entrevistas, evaluaciones físicas y mentales, determinaciones analíticas y monitorización de los signos vitales, se beneficiarían ampliamente si contasen con profesionales de enfermería.

8. Conclusiones.

Después de revisar y poner en común la evidencia científica más relevante, se puede concluir:

- La terapia asistida con psilocibina está teniendo buenos resultados respecto a la disminución de los síntomas depresivos. Estos resultados se han encontrado tanto en pacientes diagnosticados con trastorno depresivo mayor, con depresión resistente al tratamiento y depresión secundaria a cáncer. Los efectos antidepresivos de la psilocibina pueden ser tan potentes como los de los tratamientos de primera línea actuales, con una importante ventaja añadida sobre estos, la psilocibina presenta un efecto antidepresivo casi inmediato tras la administración de la primera dosis en comparación con los antidepresivos monoaminérgicos que necesitan como mínimo dos semanas para empezar a ser efectivos.

- La psilocibina posee un buen perfil de seguridad, en general se tolera bien y no se han documentado casos de toxicidad ni muertes por sobredosis ni eventos adversos graves ni a corto ni a largo plazo. Los eventos adversos observados en la mayoría de los pacientes son leves, esperados, transitorios y relacionados con los efectos agudos psicodélicos de la psilocibina. Estos efectos psicodélicos o místicos, según algunos trabajos, pueden ser los que promueven las experiencias significativas y sean los responsables de cambios mentales a largo plazo. En general, los EA más habituales son ansiedad durante el trance, náuseas, dolor de cabeza y elevación de la presión arterial y frecuencia cardíaca.
- La psilocibina es eficaz con una o dos dosis, mostrando efectos beneficiosos desde la primera administración. La dosis más utilizada es la de 25 mg en pauta fija, que ha demostrado ser la más ventajosa en comparación con una dosificación ajustada al peso. Y la dosis óptima para el tratamiento puede variar entre 30-35 mg. El aumento de la dosis correlaciona con mejores resultados terapéuticos pero no con la aparición de más eventos adversos.
- La efectividad de la psilocibina en la reducción de los síntomas depresivos puede tener un gran alcance a largo plazo, habiéndose observado resultados positivos como máximo hasta los 4,5 años.
- Respecto al posicionamiento de la enfermería en la investigación con psilocibina, se ha observado una participación prácticamente nula, ya que solamente se nombra en uno de los ensayos clínicos. Se debe hacer un esfuerzo mayor esfuerzo para formar parte de la investigación y la evidencia científica de primer nivel, especialmente en este tipo de intervenciones dónde la enfermera especialista en salud mental puede ser de gran utilidad.

En definitiva, según los resultados de los trabajos revisados, la psilocibina integrada dentro de la terapia asistida con psilocibina parece ser un tratamiento prometedor para la depresión mayor y depresión resistente al tratamiento.

9. Referencias bibliográficas.

1. Dinis-Oliveira RJ. Metabolism of psilocybin and psilocin: clinical and forensic toxicological relevance. <http://dx.doi.org/10.1080/0360253220161278228> [Internet]. 2 de enero de 2017 [citado 30 de enero de 2023];49(1):84-91. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/03602532.2016.1278228>
2. Winkelman M. Introduction: Evidence for entheogen use in prehistory and world religions. *J Psychedelic Stud* [Internet]. 1 de junio de 2019 [citado 30 de enero de 2023];3(2):43-62. Disponible en: <https://akjournals.com/view/journals/2054/3/2/article-p43.xml>
3. Porley J. Psilocibina en psicoterapia: antecedentes, actualidad y oportunidades. 2022 [citado 30 de enero de 2023]; Disponible en: <https://www.colibri.udelar.edu.uy/jspui/handle/20.500.12008/32872>
4. Serrano D. La psilocibina: Perspectiva histórica y farmacológica e investigaciones actuales autorizadas. *Cultura y Droga* [Internet]. 18 de diciembre de 2009 [citado 30 de enero de 2023];14(16):165-88. Disponible en: <https://revistasoj.s.ucaldas.edu.co/index.php/culturaydroga/article/view/5437>
5. España y Europa. Una introducción de la situación legal actual - Psilocibina Ciencia y Experiencia [Internet]. [citado 2 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://psilocibinaenespanol.com/espana-y-europa-una-introduccion-de-la-situacion-legal-actual/>
6. BOE.es - BOE-A-2009-1110 Real Decreto 30/2009, de 16 de enero, por el que se establecen las condiciones sanitarias para la comercialización de setas para uso alimentario. [Internet]. [citado 30 de enero de 2023]. Disponible en: https://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-2009-1110
7. Becerra C, Bernal C, Rodríguez T. Comercialización del psilocibe cubensis como una alternativa medicinal [Internet]. Universidad Cooperativa de Colombia, Facultad de Ciencias Económicas, Administrativas y Contables, Comercio Internacional, Bogotá; 2022. Disponible en: <https://repository.ucc.edu.co/handle/20.500.12494/45352>
8. Oregon Health Authority: Oregon Psilocybin Services - Scientific Literature Review and Cultural and Anthropological Information: Prevention and Wellness: State of Oregon [Internet]. [citado 30 de enero de 2023]. Disponible en: <https://www.oregon.gov/oha/PH/PREVENTIONWELLNESS/Pages/Psilocybin-Scientific-Literature-Review.aspx>
9. Breakthrough Therapy | FDA [Internet]. [citado 2 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.fda.gov/patients/fast-track-breakthrough-therapy-accelerated-approval-priority-review/breakthrough-therapy>
10. Psilocybin therapy: FDA Breakthrough Therapy designation received [Internet]. [citado 2 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://compasspathways.com/compass-pathways-receives-fda-breakthrough-therapy-designation-for-psilocybin-therapy-for-treatment-resistant-depression/>

Psilocibina como tratamiento para el trastorno depresivo mayor y depresión resistente al tratamiento. Una revisión integradora.

11. Usona Institute | Psilocybin [Internet]. [citado 2 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.usonainstitute.org/psilocybin>
12. Treatment-resistant depression (TRD) [Internet]. [citado 2 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://compasspathways.com/our-work/treatment-resistant-depression/>
13. Catalunya avanza en el uso de psicodélicos para tratar trastornos mentales [Internet]. [citado 2 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.elperiodico.com/es/sanidad/20230105/psicodelicos-futura-terapia-trastornos-mentales-catalunya-80403796>
14. Sanidad da luz verde a la esketamina, primer y único tratamiento contra la depresión mayor resistente | Salud [Internet]. [citado 2 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.elmundo.es/ciencia-y-salud/salud/2022/11/08/636948f621efa09c778b459f.html>
15. Investigadores y sanitarios crean la Sociedad Española de Medicina Psicodélica [Internet]. [citado 2 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://www.lavanguardia.com/vida/20221210/8636055/investigadores-sanitarios-crean-sociedad-espanola-medicina-psicodelica.html>
16. Se inicia en Barcelona un nuevo ensayo clínico con psilocibina para la depresión resistente al tratamiento - Biotech Spain [Internet]. [citado 2 de mayo de 2023]. Disponible en: <http://biotech-spain.com/es/articulos/se-inicia-en-barcelona-un-nuevo-ensayo-cl-nico-con-psilocibina-para-la-depresi-n-resistente-al-tratamiento/?platform=hootsuite>
17. Dodd S, Norman TR, Eyre H, Stahl SM, Phillips A, Carvalho AF, et al. Psilocybin in neuropsychiatry: a review of its pharmacology, safety, and efficacy. *CNS Spectr* [Internet]. 2022 [citado 30 de enero de 2023];1-11. Disponible en: <https://www.cambridge.org/core/journals/cns-spectrums/article/psilocybin-in-neuropsychiatry-a-review-of-its-pharmacology-safety-and-efficacy/AA1FB4F49C14BA3F398238D6E5A3947A>
18. Estebas C. Psilocibina: revisión farmacológica y potencial uso clínico [Internet]. [Zaragoza]: Universidad de Zaragoza; 2020 [citado 30 de enero de 2023]. Disponible en: <https://zagan.unizar.es/record/111433>
19. Passie T, Seifert J, Schneider U, Emrich HM. The pharmacology of psilocybin. *Addiction Biology* [Internet]. 1 de octubre de 2002 [citado 30 de enero de 2023];7(4):357-64. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1080/1355621021000005937>
20. Nichols DE. Psychedelics. *Pharmacol Rev* [Internet]. 1 de abril de 2016 [citado 30 de enero de 2023];68(2):264-355. Disponible en: <https://pharmrev.aspetjournals.org/content/68/2/264>
21. Nichols DE. Hallucinogens. *Pharmacol Ther* [Internet]. 2004 [citado 30 de enero de 2023];101(2):131-81. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14761703/>

22. López-Giménez JF, González-Maeso J. Hallucinogens and Serotonin 5-HT_{2A} Receptor-Mediated Signaling Pathways. *Curr Top Behav Neurosci* [Internet]. 2018 [citado 7 de febrero de 2023];36:45. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5756147/>
23. Ling S, Ceban F, Lui LMW, Lee Y, Teopiz KM, Rodrigues NB, et al. Molecular Mechanisms of Psilocybin and Implications for the Treatment of Depression. *CNS Drugs* [Internet]. 1 de enero de 2022 [citado 30 de enero de 2023];36(1):17-30. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s40263-021-00877-y>
24. Jairaj C, Rucker JJ. Postpartum depression: A role for psychedelics? *J Psychopharmacol* [Internet]. 1 de agosto de 2022 [citado 30 de enero de 2023];36(8):920-31. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35638179/>
25. McCorvy JD, Olsen RHJ, Roth BL. Psilocybin for depression and anxiety associated with life-threatening illnesses. <http://dx.doi.org/10.1177/0269881116675771> [Internet]. 30 de noviembre de 2016 [citado 30 de enero de 2023];30(12):1209-10. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0269881116675771>
26. Thomas K, Malcolm B, Lastra D. Psilocybin-Assisted Therapy: A Review of a Novel Treatment for Psychiatric Disorders. <https://doi.org/10.1080/0279107220171320734> [Internet]. 20 de octubre de 2017 [citado 30 de enero de 2023];49(5):446-55. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/02791072.2017.1320734>
27. Castro Santos H, Gama Marques J. What is the clinical evidence on psilocybin for the treatment of psychiatric disorders? A systematic review. *Porto Biomed J* [Internet]. enero de 2021 [citado 30 de enero de 2023];6(1):e128. Disponible en: https://journals.lww.com/pbj/Fulltext/2021/02000/What_is_the_clinical_evidence_on_psilocybin_for.22.aspx
28. Kozłowska U, Nichols C, Wiatr K, Figiel M. From psychiatry to neurology: Psychedelics as prospective therapeutics for neurodegenerative disorders. *J Neurochem* [Internet]. 1 de julio de 2022 [citado 30 de enero de 2023];162(1):89-108. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jnc.15509>
29. Meikle SE, Liknaitzky P, Rossell SL, Ross M, Strauss N, Thomas N, et al. Psilocybin-assisted therapy for depression: How do we advance the field? <https://doi.org/10.1177/0004867419888575> [Internet]. 22 de noviembre de 2019 [citado 30 de enero de 2023];54(3):225-31. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0004867419888575>
30. Ziff S, Stern B, Lewis G, Majeed M, Gorantla VR. Analysis of Psilocybin-Assisted Therapy in Medicine: A Narrative Review. *Cureus* [Internet]. febrero de 2022 [citado 30 de enero de 2023];14(2):e21944. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35273885/>
31. Johnson MW, Richards WA, Griffiths RR. Human hallucinogen research: guidelines for safety. *J Psychopharmacol* [Internet]. agosto de 2008 [citado 30 de enero de 2023];22(6):603-20. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18593734/>

32. Organización Mundial de la Salud. CIE-10 Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud. Décima Revisión. 2008.^a ed. Vol. 1. Organización Panamericana de la Salud; 1995.
33. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 22 de mayo de 2013 [citado 30 de enero de 2023]; Disponible en: <https://psychiatryonline.org/doi/book/10.1176/appi.books.9780890425596>
34. Depresión [Internet]. [citado 30 de enero de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/depression>
35. Pearson C, Siegel J, Gold JA. Psilocybin-assisted psychotherapy for depression: Emerging research on a psychedelic compound with a rich history. *J Neurol Sci* [Internet]. 15 de marzo de 2022 [citado 30 de enero de 2023];434. Disponible en: <http://www.jns-journal.com/article/S0022510X21027982/fulltext>
36. Kameg BN, Kameg KM. Treatment-resistant depression: An overview for psychiatric advanced practice nurses. *Perspect Psychiatr Care* [Internet]. 1 de abril de 2021 [citado 30 de enero de 2023];57(2):689-94. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/ppc.12596>
37. Sforzini L, Worrell C, Kose M, Anderson IM, Aouizerate B, Arolt V, et al. A Delphi-method-based consensus guideline for definition of treatment-resistant depression for clinical trials. *Molecular Psychiatry* 2021, 27:3 [Internet]. 15 de diciembre de 2021 [citado 30 de enero de 2023];27(3):1286-99. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41380-021-01381-x>
38. Reiff CM, Richman EE, Nemeroff CB, Carpenter LL, Widge AS, Rodriguez CI, et al. Psychedelics and psychedelic-assisted psychotherapy. *American Journal of Psychiatry* [Internet]. 1 de mayo de 2020 [citado 30 de enero de 2023];177(5):391-410. Disponible en: <https://ajp.psychiatryonline.org/doi/10.1176/appi.ajp.2019.19010035>
39. Horton DM, Morrison B, Schmidt J. Systematized Review of Psychotherapeutic Components of Psilocybin-Assisted Psychotherapy. *Am J Psychother* [Internet]. 1 de diciembre de 2021 [citado 30 de enero de 2023];74(4):140-9. Disponible en: <https://psychotherapy.psychiatryonline.org/doi/10.1176/appi.psychotherapy.20200055>
40. Penn A, Dorsen CG, Hope S, Rosa WE. Psychedelic-Assisted Therapy: Emerging Treatments in Mental Health Disorders. *Am J Nurs* [Internet]. 1 de junio de 2021 [citado 30 de enero de 2023];121(6):34-40. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33993135/>
41. Cabello JB. Plantilla para ayudarte a entender una revisión sistemática. En: *Guías CASPe de lectura crítica de la literatura médica*. 2005; Cuaderno I:13-7. Disponible en: https://redcaspe.org/plantilla_revision.pdf
42. Cabello JB. Plantilla para ayudarte a entender un ensayo clínico. En: *Guías CASPe de lectura crítica de la literatura médica*. 2005; Cuaderno I:5-8. Disponible en: https://redcaspe.org/plantilla_ensayo_clinico_v1_0.pdf

43. Wohlin C, Kalinowski M, Romero Felizardo K, Mendes E. Successful combination of database search and snowballing for identification of primary studies in systematic literature studies. *Inf Softw Technol.* 1 de julio de 2022;147. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0950584922000659>
44. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Altman D, Antes G, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *PLoS Med* [Internet]. julio de 2009;6(7). Disponible en: <https://journals.plog.org/plosmedicine/article/file?id=10.1371/journal.pmed.1000097&type=printable>
45. 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* [Internet]. 3 de noviembre de 2022 [citado 15 de abril de 2023];387(18):1637-48. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2206443>
46. Goodwin GM, Aaronson ST, Alvarez O, Atli M, Bennett JC, Croal M, et al. Single-dose psilocybin for a treatment-resistant episode of major depression: Impact on patient-reported depression severity, anxiety, function, and quality of life. *J Affect Disord.* 14 de abril de 2023 [citado 15 de abril de 2023]; 327:120-7. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016503272300126X?via%3Dihub>
47. 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* [Internet]. 15 de abril de 2021 [citado 15 de abril de 2023];384(15):1402-11. Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejmoa2032994>
48. von Rotz R, Schindowski EM, Jungwirth J, Schuldt A, Rieser NM, Zahoranzky K, et al. Single-dose psilocybin-assisted therapy in major depressive disorder: A placebo-controlled, double-blind, randomised clinical trial. *EClinicalMedicine* [Internet]. 1 de febrero de 2023 [citado 15 de abril de 2023];56:101809. Disponible en: <http://www.thelancet.com/article/S2589537022005387/fulltext>
49. 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* [Internet]. 1 de julio de 2016 [citado 15 de abril de 2023];3(7):619-27. Disponible en: <http://www.thelancet.com/article/S2215036616300657/fulltext>
50. Carhart-Harris RL, Bolstridge M, Day CMJ, Rucker J, Watts R, Erritzoe DE, et al. Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: six-month follow-up. *Psychopharmacology (Berl)* [Internet]. 1 de febrero de 2018 [citado 15 de abril de 2023];235(2):399-408. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00213-017-4771-x>
51. 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* [Internet]. 1 de mayo de 2021 [citado 15 de abril de 2023];78(5):405-15. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2021.0187>

- 2023];78(5):481-9. Disponible en:
<https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/2772630>
52. Gukasyan N, Davis AK, Barrett FS, Cosimano MP, Sepeda ND, Johnson MW, et al. Efficacy and safety of psilocybin-assisted treatment for major depressive disorder: Prospective 12-month follow-up. *Journal of Psychopharmacology* [Internet]. 1 de febrero de 2022 [citado 15 de abril de 2023];36(2):151-8. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/02698811211073759>
53. 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* [Internet]. 1 de diciembre de 2016 [citado 15 de abril de 2023];30(12):1181-97. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0269881116675513>
54. 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*. [citado 15 de abril de 2023]. 2016;30(12):1165-80. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/pdf/10.1177/0269881116675512>
55. 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. <https://doi.org/10.1177/0269881119897615> [Internet]. 9 de enero de 2020 [citado 19 de abril de 2023];34(2):155-66. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0269881119897615>
56. Stroud JB, Freeman TP, Leech R, Hindocha C, Lawn W, Nutt DJ, et al. Psilocybin with psychological support improves emotional face recognition in treatment-resistant depression. *Psychopharmacology (Berl)* [Internet]. 1 de febrero de 2018 [citado 15 de abril de 2023];235(2):459-66. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00213-017-4754-y>
57. Garcia-Romeu A, Barrett FS, Carbonaro TM, Johnson MW, Griffiths RR. Optimal dosing for psilocybin pharmacotherapy: Considering weight-adjusted and fixed dosing approaches. *Journal of Psychopharmacology* [Internet]. 1 de abril de 2021 [citado 15 de abril de 2023];35(4):353-61. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0269881121991822>
58. Sottile R, Singh H, Weisman A, Vida T. Unraveling the Mysteries of Mental Illness With Psilocybin. *Cureus* [Internet]. 27 de mayo de 2022 [citado 15 de abril de 2023];14(5). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35769681/>
59. Ko K, Kopra EI, Cleare AJ, Rucker JJ. Psychedelic therapy for depressive symptoms: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. [Internet]. 1 de febrero de 2023 [citado 15 de abril de 2023];322:194-204. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0165032722011818?via%3Dihub>

60. Rosenblat JD, Husain MI, Lee Y, McIntyre RS, Mansur RB, Castle D, et al. The Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) Task Force Report: Serotonergic Psychedelic Treatments for Major Depressive Disorder. <https://doi.org/10.1177/07067437221111371> [Internet]. 17 de agosto de 2022 [citado 15 de abril de 2023];68(1):5-21. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/07067437221111371>
61. Li NX, Hu YR, Chen WN, Zhang B. Dose effect of psilocybin on primary and secondary depression: a preliminary systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* [Internet]. 1 de enero de 2022 [citado 15 de abril de 2023]; 296:26-34. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0165032721010004?via%3Dihub>
62. Prouzeau D, Conejero I, Voyvodic PL, Becamel C, Abbar M, Lopez-Castroman J. Psilocybin Efficacy and Mechanisms of Action in Major Depressive Disorder: a Review. *Curr Psychiatry Rep* [Internet]. 1 de octubre de 2022 [citado 15 de abril de 2023];24(10):573-81. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11920-022-01361-0>
63. Ledwos N, Rosenblat JD, Blumberger DM, Castle DJ, McIntyre RS, Mulsant BH, et al. A Critical Appraisal of Evidence on the Efficacy and Safety of Serotonergic Psychedelic Drugs as Emerging Antidepressants: Mind the Evidence Gap. *J Clin Psychopharmacol* [Internet]. 1 de noviembre de 2022 [citado 15 de abril de 2023];42(6):581-8. Disponible en: https://journals.lww.com/psychopharmacology/Fulltext/2022/11000/A_Critical_Appraisal_of_Evidence_on_the_Efficacy.12.aspx
64. Zeiss R, Gahr M, Graf H. Rediscovering Psilocybin as an Antidepressive Treatment Strategy. *Pharmaceuticals* 2021, Vol. 14, Page 985 [Internet]. 28 de septiembre de 2021 [citado 15 de abril de 2023];14(10):985. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1424-8247/14/10/985/htm>
65. Jóhannesdóttir Á, Sigursson E. [The use of psilocybin for treatment-resistant depression]. *Laeknabladid* [Internet]. 2022 [citado 15 de abril de 2023];108(9):403-10. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36040772/>
66. Goldberg SB, Pace BT, Nicholas CR, Raison CL, Hutson PR. The experimental effects of psilocybin on symptoms of anxiety and depression: A meta-analysis. *Psychiatry Research.* [Internet]. 02 January 2020 [citado 15 de abril de 2023];284:112749. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S016517811930811X?via%3Dihub#preview-section-recommended-articles>

10. Anexos.

Anexo 1. Criterios diagnósticos del trastorno de depresión mayor según DSM-V.

A. Cinco (o más) de los síntomas siguientes han estado presentes durante el mismo período de dos semanas y representan un cambio de funcionamiento previo; al menos uno de los síntomas es (1) estado de ánimo depresivo o (2) pérdida de interés o de placer.

1. Estado de ánimo deprimido la mayor parte del día, casi todos los días, según se desprende de la información subjetiva o de la observación por parte de otras personas.
2. Disminución importante del interés o el placer por todas o casi todas las actividades la mayor parte del día, casi todos los días (como se desprende de la información subjetiva o de la observación).
3. Pérdida importante de peso sin hacer dieta o aumento de peso, o disminución o aumento del apetito casi todos los días.
4. Insomnio o hipersomnias casi todos los días.
5. Agitación o enlentecimiento psicomotor casi todos los días.
6. Fatiga o pérdida de energía casi todos los días.
7. Sentimiento de inutilidad o culpabilidad excesiva o inapropiada (que puede ser delirante) casi todos los días (no simplemente el autorreproche o culpa por estar enfermo).
8. Disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o para tomar decisiones, casi todos los días (a partir de la información subjetiva o de la observación por parte de otras personas).
9. Pensamientos de muerte recurrentes (no solo miedo a morir), ideas suicidas recurrentes sin un plan determinado, intento de suicidio o un plan específico para llevarlo a cabo.

B. Los síntomas causan malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento.

C. El episodio no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia o de otra afección médica.

D. El episodio de depresión mayor no se explica mejor por un trastorno esquizoafectivo, esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno delirante, u otro trastorno especificado o no especificado del espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos.

E. Nunca ha habido un episodio maníaco o hipomaníaco.

Elaboración propia. Fuente: DSM-V (33).

Anexo 2. Plantillas de evaluación de calidad metodológica CASPe.

ENSAYOS CLÍNICOS

A/ ¿Son válidos los resultados del ensayo?	
1 ¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida? Una pregunta debe definirse en términos de: - La población de estudio. - La intervención realizada. - Los resultados considerados	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO SÉ
2 ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos? - ¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización?	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO SÉ
3 ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él? - ¿El seguimiento fue completo? - ¿Se interrumpió precozmente el estudio? - ¿Se analizaron los pacientes en el grupo al que fueron aleatoriamente asignados?	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO SÉ
4 Se mantuvo el cegamiento a: Los pacientes. - Los clínicos. - El personal del estudio.	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO SÉ
5 ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo? En términos de otros factores que pudieran tener efecto sobre el resultado: edad, sexo, etc.	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO SÉ
6 ¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO SÉ
B/ ¿Cuáles son los resultados?	
7 ¿Es muy grande el efecto del tratamiento? ¿Qué desenlaces se midieron? ¿Los desenlaces medidos son los del protocolo?	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO SÉ
8 ¿Cuál es la precisión de este efecto? ¿Cuáles son sus intervalos de confianza?	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO SÉ
C/ ¿Pueden ayudarnos estos resultados?	
9 ¿Puede aplicarse estos resultados en tu medio o población local? ¿Crees que los pacientes incluidos en el ensayo son suficiente	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO SÉ
10 ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica? En caso negativo, ¿en qué afecta eso a la decisión a tomar?	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO SÉ
11 ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes? Es improbable que pueda deducirse del ensayo pero ¿qué piensas tú al respecto?	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO SÉ

REVISIONES

A/ ¿Los resultados de la revisión son válidos?	
1 ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido? Un tema debe ser definido en términos de: - La población de estudio. - La intervención realizada. - Los resultados ("outcomes") considerados.	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO SÉ
2 ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado? El mejor "tipo de estudio" es el que: - Se dirige a la pregunta objeto de la revisión. - Tiene un diseño apropiado para la pregunta	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO SÉ
3 ¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes? - Qué bases de datos bibliográficas se han usado. - Seguimiento de las referencias. - Contacto personal con expertos. - Búsqueda de estudios no publicados. - Búsqueda de estudios en idiomas distintos del inglés	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO SÉ
4 ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO SÉ
5 Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado "combinado", ¿era razonable hacer eso? Considera si: - Los resultados de los estudios eran similares entre sí. - Los resultados de todos los estudios incluidos están claramente presentados. - Están discutidos los motivos de cualquier variación de los resultados	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO SÉ
B/ ¿Cuáles son los resultados?	
6 ¿Cuál es el resultado global de la revisión? Considera: - Si tienes claro los resultados últimos de la revisión. - ¿Cuáles son? (numéricamente, si es apropiado). - ¿Cómo están expresados los resultados? (NNT, odds ratio, etc.).	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO SÉ
7 ¿Cuál es la precisión del resultado/s? Busca los intervalos de confianza de los estimadores.	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO SÉ
C/ ¿Son los resultados aplicables en tu medio?	
8 ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio? Considera si: - Los pacientes cubiertos por la revisión pueden ser suficientemente diferentes de los de tu área. - Tu medio parece ser muy diferente al del estudio.	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO SÉ
9 ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar la decisión?	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO SÉ
10 ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes? Aunque no esté planteado explícitamente en la revisión, ¿qué opinas?	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO SÉ

ESTUDIO DE COHORTES

A/ ¿Son los resultados del estudio válidos?	
<p>1 ¿El estudio se centra en un tema claramente definido? Una pregunta se puede definir en términos de:</p> <ul style="list-style-type: none"> - La población estudiada. - Los factores de riesgo estudiados. - Los resultados “outcomes” considerados. - ¿El estudio intentó detectar un efecto beneficioso o perjudicial? 	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO SÉ
<p>2 ¿La cohorte se reclutó de la manera más adecuada? Se trata de buscar posibles sesgos de selección que puedan comprometer que los hallazgos se puedan generalizar.</p> <ul style="list-style-type: none"> - ¿La cohorte es representativa de una población definida? - ¿Hay algo “especial” en la cohorte? - ¿Se incluyó a todos los que deberían haberse incluido en la cohorte? - ¿La exposición se midió de forma precisa con el fin de minimizar posibles sesgos? 	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO SÉ
<p>3 ¿El resultado se midió de forma precisa con el fin de minimizar posibles sesgos? Se trata de buscar sesgos de medida o de clasificación:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ¿Los autores utilizaron variables objetivas o subjetivas? - ¿Las medidas reflejan de forma adecuada aquello que se supone que tiene que medir? - ¿Se ha establecido un sistema fiable para detectar todos los casos (por ejemplo, para medir los casos de enfermedad)? - ¿Se clasificaron todos los sujetos en el grupo exposición utilizando el mismo tratamiento? - ¿Los métodos de medida fueron similares en los diferentes grupos? - ¿Eran los sujetos y/o el evaluador de los resultados ciegos a la exposición (si esto no fue así, importa)? 	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO SÉ
<p>4 ¿Han tenido en cuenta los autores el potencial efecto de los factores de confusión en el diseño y/o análisis del estudio? Haz una lista de los factores que consideras importantes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Busca restricciones en el diseño y en las técnicas utilizadas, por ejemplo, los análisis de modelización, estratificación, regresión o de sensibilidad utilizados para corregir, controlar o justificar los factores de confusión. 	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO SÉ
<p>5 ¿El seguimiento de los sujetos fue lo suficientemente largo y completo?</p> <ul style="list-style-type: none"> - Los efectos buenos o malos deberían aparecer por ellos mismos. - Los sujetos perdidos durante el seguimiento pueden haber tenido resultados distintos a los disponibles para la evaluación. - En una cohorte abierta o dinámica, ¿hubo algo especial que influyó en el resultado o en la exposición de los sujetos que entraron en la cohorte? 	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO SÉ
B/ ¿Cuáles son los resultados?	
<p>6 ¿Cuáles son los resultados de este estudio?</p> <ul style="list-style-type: none"> - ¿Cuáles son los resultados netos? - ¿Los autores han dado la tasa o la proporción entre los expuestos/no expuestos? - ¿Cómo de fuerte es la relación de asociación entre la exposición y el resultado (RR)? 	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO SÉ

Psilocibina como tratamiento para el trastorno depresivo mayor y depresión resistente al tratamiento. Una revisión integradora.

7 ¿Cuál es la precisión de los resultados?	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO SÉ
C/ ¿Son los resultados aplicables a tu medio?	
8 ¿Te parecen creíbles los resultados? ¡Un efecto grande es difícil de ignorar! - ¿Puede deberse al azar, sesgo o confusión? - ¿El diseño y los métodos de este estudio son lo suficientemente defectuosos para hacer que los resultados sean poco creíbles?	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO SÉ
9 ¿Los resultados de este estudio coinciden con otra evidencia disponible?	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO SÉ
10 ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio? Considera si: - Los pacientes cubiertos por el estudio pueden ser suficientemente diferentes de los de tu área. - Tu medio parece ser muy diferente al del estudio. - ¿Puedes estimar los beneficios y perjuicios en tu medio?	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO SÉ
11 ¿Va a cambiar esto tu decisión clínica?	<input type="checkbox"/> SÍ <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> NO SÉ