

Experiencias psicodélicas: fenomenología, potenciales terapéuticos y modelos explicativos

Psychedelic Experiences: Phenomenology, Therapeutic Potentials and Explanatory Models

Tamara Chernoff¹, Bruno Kliger², Dante Hernán Venturini³

<https://doi.org/10.53680/vertex.v34i160.463>

Resumen

Los psicodélicos tradicionales, como el LSD, la psilocibina, o el DMT, son compuestos psicoactivos que ejercen sus efectos, principalmente, a través del agonismo sobre receptores serotoninérgicos. En dosis y contextos adecuados, se caracterizan por producir cambios profundos en la experiencia subjetiva, configurando estados alterados de consciencia que al alcanzar un punto crítico implican la aparición de fenómenos que se agrupan dentro de la categoría de experiencia mística, trascendental o de disolución yoica. Estos eventos se asocian a diversos efectos terapéuticos en una variedad de padecimientos mentales. Los psicodélicos son drogas seguras, con mínimo riesgo de efectos adversos graves o duraderos y sin potencial adictivo. Por el momento, contamos con revisiones sistemáticas y metaanálisis basados en estudios clínicos de fase II, con grupos pequeños de personas, criterios de exclusión estrictos y marcada dificultad para aplicar metodología de doble ciego. Actualmente, existen en desarrollo un creciente número de ensayos clínicos alrededor del mundo, que buscan propiciar la aprobación de las terapias asistidas por psicodélicos como herramientas terapéuticas en los próximos años. En esta revisión bibliográfica abordaremos las características fenomenológicas de la experiencia psicodélica, sus potenciales usos terapéuticos y los mecanismos que los subyacen.

Palabras clave: Experiencias psicodélicas - Psilocibina - Terapias asistidas por psicodélicos - Estados alterados de consciencia - Depresión resistente.

Abstract

Traditional psychedelics, such as LSD, psilocybin, or DMT, are psychoactive compounds that exert their effects mainly through agonism over serotonergic receptors. In appropriate doses and contexts, they produce profound changes in the subjective experience, configuring altered states of consciousness that, upon reaching a critical point, involve the appearance of phenomena of mystical, transcendental, or ego dissolution experiences. These events are associated with diverse therapeutic effects in several mental conditions. Psychedelics are safe substances, with minimal risk of serious or long-lasting adverse effects and without addictive potential. Current evidence comes from systematic reviews and meta-analyses based on phase II clinical studies, with small groups of subjects, strict exclusion criteria, and difficulties in applying the double-blind methodology. Worldwide there is a growing number of clinical trials, which seek to promote the approval of psychedelic-assisted therapies as therapeutic tools in the coming years. In this bibliographic review, we will address the phenomenological characteristics of the psychedelic experience, its potential therapeutic uses, and the mechanisms that underlie them.

Keywords: Psychedelic Experiences - Psilocybin - Psychedelic-assisted Therapies - Altered States of Consciousness - Treatment-resistant Depression.

RECIBIDO 10/10/2022 - APROBADO 17/11/2023

¹Médica especialista en Psiquiatría. Miembro del Grupo de Estudio de Psicodélicos. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

²Médico especialista en Psiquiatría. Miembro del Grupo de Estudio de Psicodélicos. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. Médico de planta división Toxicología, Hospital Fernández, CABA

³Médico especialista en Psiquiatría. Instructor de Residentes de Salud Mental (GCBA). Miembro del Grupo de Estudio de Psicodélicos. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Autora correspondiente:

Tamara Chernoff

tamarachernoff@gmail.com



Introducción

En los últimos años, en una de las iniciativas más importantes de las últimas décadas en el ámbito de la psiquiatría, asistimos a un resurgir del interés por las potencialidades de los psicodélicos. Se han publicado numerosas investigaciones (ver Figura 1) para su aplicación en el tratamiento de diversos padecimientos mentales, tales como cuadros de depresión o ansiedad asociada a enfermedades terminales (Griffiths et al., 2016), estrés postraumático (Sessa et al., 2015; Sessa et al., 2019), depresión resistente (Carhart-Harris et al., 2016; Palhano Fontes et al., 2019) y consumos problemáticos (Krebs et al., 2012; Johnson et al., 2016), y se encuentran en proceso diversos estudios para el tratamiento de trastornos de la conducta alimentaria y trastorno obsesivo compulsivo (Nutt et al., 2020). Todos ellos configuran escenarios clínicos para los que las herramientas actuales son limitadas. Los trastornos como la depresión, según datos de la OMS, representan un grave problema de salud pública y conllevan un elevado impacto en la carga de enfermedad a nivel global. Alrededor del 30% de los pacientes no responden a ninguno de los tratamientos antidepresivos disponibles, por lo que la posibilidad de contar con terapéuticas novedosas reviste una gran importancia (Carhart Harris et al., 2016; Lyons et al., 2015). En este sentido, las terapias asistidas por psicodélicos han mostrado resultados promisorios y contundentes.

En el año 2018 la MDMA y la psilocibina fueron designadas por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) como "terapias innovadoras" para el trastorno de estrés postraumático (TEPT) y la depresión resistente al tratamiento. Esto implica que la evidencia clínica preliminar sobre una droga demuestra una mejora sustancial en comparación con las terapias disponibles actualmente, acelerando el proceso de su desarrollo y revisión para ser aprobada. Sin embargo, la base de datos de investigación, resulta insuficiente hasta el momento para esta aprobación (Lamkin et al., 2022; Reiff et al., 2020). Recientemente, la organización MAPS, pionera en este campo, completó su segundo ensayo clínico de fase III para la terapia asistida con MDMA para el tratamiento del TEPT; si los resultados publicados muestran la eficacia mostrada en los estudios previos (Mitchell et al., 2021), se allanaría el camino para su inminente aprobación por la FDA (Lamkin et al., 2022). La MDMA es una molécula cuyos efectos se solapan en parte con los de los psicodélicos clásicos (psilocibina, LSD, ayahuasca), pero que posee ciertas

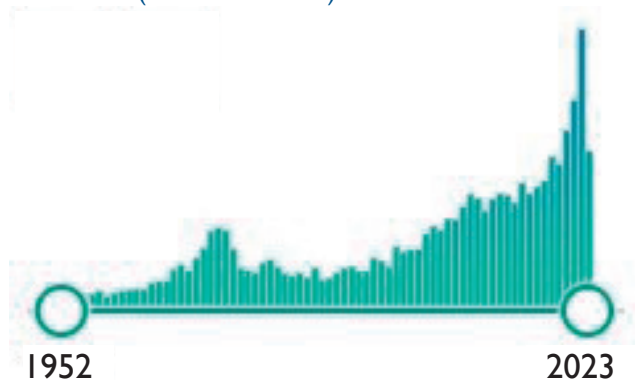
características singulares. A lo largo de este trabajo nos centraremos en estos últimos compuestos.

Actualmente distintos países han avanzado en la legalización de la psilocibina. En el 2020 el estado de Oregon, Estados Unidos, despenalizó el uso de psilocibina en contextos médicos seguido por California y Colorado, entre otros (Feuer, 2020; Mertz, 2022). En el 2022 en Alberta, Canadá, se habilitó el uso de psilocibina y MDMA en contextos terapéuticos (Brown, 2022), y Australia avanzará en la misma línea a partir de julio de 2023 (Shepherd, 2023).

Estos tratamientos se diferencian del resto de los habituales en salud mental, ya que inducen un estado alterado de conciencia en los que pueden surgir experiencias místicas y de disolución del ego, y hay motivos para creer que estas son, en parte, mediadoras de sus efectos terapéuticos (Letheby et al., 2016). Estos estados son difíciles de describir, "inefables" y varían de acuerdo a las condiciones en las que se encuentra la persona (*set* y *setting*, estado mental previo, contexto).

El objetivo del siguiente trabajo será hacer un recorrido por algunos de estos estados, los procesos psicológicos asociados al uso de los psicodélicos clásicos y las teorías o modelos que se han desarrollado para comprender los mecanismos subyacentes a los fenómenos que, en muchos casos, presentan una utilidad terapéutica.

Figura 1. Cantidad de publicaciones por año que responden a la búsqueda de los términos "psychedelic therapy" en PubMed (a marzo de 2023)



Fenomenología de los estados psicodélicos

Los efectos peculiares de los psicodélicos plantean múltiples vertientes, como son: posibles aplicaciones terapéuticas, el estudio de la conciencia (por su impacto particular sobre ella) y de procesos patológicos (como la esquizofrenia, en la medida que provocan estados con ciertas similitudes al inicio del cuadro) o no patoló-

gicos (como experiencias espirituales). Algunos de los aspectos fenomenológicos de la experiencia psicodélica son: *insights*, alteración en la percepción de sí mismo, alteración en la percepción de estímulos externos, sentimientos de conexión, experiencias trascendentales, alteraciones en la afectividad y otras. (Breeksema et al., 2020). Muchos de estos constructos se agrupan y se solapan dentro de los fenómenos de disolución yoica, sobre los que nos explayaremos a continuación.

Disolución del ego como un proceso dinámico

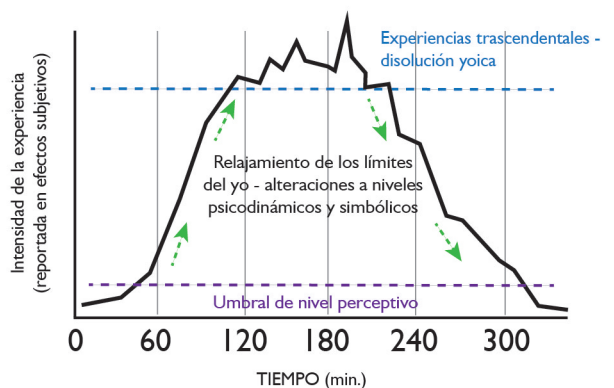
El “yo” o “self” puede entenderse como una estructura que subsume una amplia gama de fenómenos mentales, incluyendo: autoconciencia, metacognición, autorreconocimiento, autoidentidad, autocontrol, sentido de agencia y propiedad, teoría de la mente, diferenciación sujeto-objeto, prueba de la realidad e incluso atención enfocada o cognición dirigida a objetivos. Al ser un constructo tan amplio y con límites difusos, es difícil de definir, por lo que a lo largo del trabajo iremos teniendo una concepción amplia del término de manera que sea intercambiable con los términos “ego” y “self”. Siendo una característica fundamental y ubicua de la conciencia humana despierta normal se tiende a asumir que es una cualidad permanente de ésta. Sin embargo, ciertos estados alterados de conciencia revelan que el yo es vulnerable y puede presentar diferentes grados de disolución. Algunos ejemplos de estados en los que se puede observar este fenómeno son: las psicosis aguda (sobre todo, en el inicio de los procesos esquizofrénicos), los estados disociativos, las auras de epilepsia del lóbulo temporal y las experiencias espirituales o de tipo místico (Lebedev et al., 2015). En el núcleo del proceso de la experiencia psicodélica está el relajamiento de los bordes del *self* y la disminución de las funciones ordinarias del ego, lo que se despliega a lo largo de un continuo percepción-alucinación con *arousal* creciente que culmina en la disolución del ego y un estado de unicidad con el mundo externo. El abandono del *self*/ego fenomenológico y sus funciones surge secuencialmente y se despliega en varios grados junto con alteraciones a distintos niveles (Preller et al., 2018) (ver Figura 2):

1. Perceptivo: los efectos pueden ser en todas las modalidades sensoriales. Especialmente, fenómenos visuales, transformaciones del entorno o alteraciones de la imagen corporal. Rara vez son alucinaciones verdaderas, ya que usualmente se las puede distinguir de la realidad. Comúnmente pueden

producirse fenómenos como intensificación de colores y texturas, visión de formas geométricas, movimiento rítmico de objetos, micropsia y macropsia. También pueden producirse sinestesias, especialmente audiovisuales, en los que la música y sonidos frecuentemente resultan inductores. Las alteraciones perceptivas pueden contribuir a cambios en el significado de perceptos, pudiendo ser experiencias significativas para los sujetos.

- 2. Psicodinámico-biográfico:** con el *arousal* creciente hacia y durante la experiencia pico, las experiencias visuales se vuelven más personalizadas, los límites entre lo consciente e inconsciente se borran, causando recuerdos vívidos y re-experimentaciones.
- 3. Simbólico-existencial:** las ideas, imágenes eidéticas, o incluso todo el entorno puede adquirir naturaleza simbólica. Los sujetos se vuelven más involucrados y emocionalmente afectados. Pueden surgir matices mitológicos y rituales, y los sujetos pueden identificar aspectos de su propia existencia en figuras legendarias e históricas, temas arquetípicos u otros símbolos. Aunque los bordes del ego pueden reducirse mucho o incluso desaparecer transitoriamente, los sujetos permanecen conscientes de la situación y su ambigüedad.
- 4. Integral profundo de auto-trascendencia:** con la creciente disolución del ego, la experiencia psicodélica puede hacer pico en un estado en donde los sujetos quedan inmersos por segundos o minutos en una profunda conciencia de unidad en la que los bordes desaparecen y los objetos son fusionados en una totalidad. Puede tener distintos matices según los sujetos permanezcan con los ojos abiertos o cerrados.

Figura 2. Intensidad de la experiencia subjetiva en función del tiempo luego de la ingesta de un psicodélico a dosis moderadas-altas



(Modificado de Preller & Vollenweider, 2018).

Con los ojos abiertos, describen retrospectivamente este estado como una perspectiva nueva, intensa y emocionalmente cargada, como un encuentro directo con una “realidad definitiva”, lo que puede inspirar sentimientos de reverencia, santidad, eternidad, penetrante sensación de *insight* profundo en la naturaleza y estructura del universo más allá del modo habitual de pensar de la persona. Se la ha denominado como “experiencia mística extrovertida”.

Con los ojos cerrados y la atención dirigida al interior, se puede dar un estado de ensimismamiento, apreciando un vasto espacio interno sin objetos, infinito, que no solo carece del sentido del *self* sino de las experiencias sensoriales y pensamientos distractores, en lo que se ha nombrado como “experiencia mística introvertida” o “evento de conciencia pura”.

Los fenómenos que se presentan dentro de los procesos de disolución del ego pueden ser descritos como agradables o desagradables. Cuando se estudian los elementos típicamente relacionados con la disolución del ego en experiencias psicodélicas (como el sentimiento de unidad, la reducción de los límites entre el yo y el entorno) se encuentra que estos no se relacionan con afecto negativo. Sin embargo, las experiencias que implican pensamiento confuso, desconfianza, extrañeza y sensaciones corporales inusuales sí se suelen asociar a vivencias desagradables. Esto nos permite un punto de perspectiva respecto de la esquizofrenia, en la que otros tipos de fenómenos asociados a la disolución del ego, como la paranoia, la difusión del pensamiento o las ideas de control, suelen estar cargados con afecto negativo (Lebedev et al., 2015).

El modelo que acabamos de exponer propone una dinámica lineal de los procesos de disolución del ego que nos permite una útil aproximación clásica a la comprensión y descripción de muchos fenómenos de alteración de conciencia. Sin embargo, esta lógica se encuentra en discusión por un modelo de construcción multidimensional en el que la disolución del ego no es un fenómeno inequívoco, sino que puede tomar varias formas. A partir de estudios realizados tanto en experiencias psicodélicas como en estados de meditación se ha observado que algunos fenómenos relacionados con la disolución yoica ocurren con independencia, lo que aplica tanto para los aspectos narrativos vinculados a la memoria autobiográfica, los pensamientos relacionados con uno mismo y la noción de temporalidad, como para los aspectos corporales enraizados en procesos multisensoriales. Es decir, propone que cada una de estas dimensiones puede

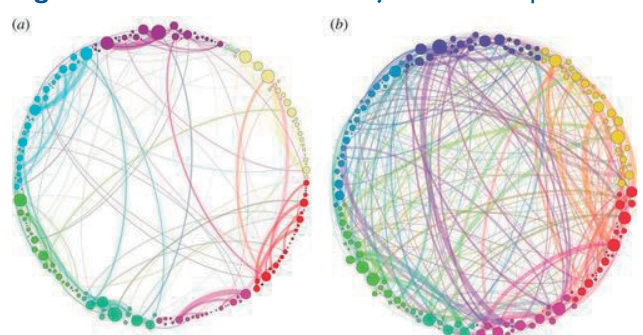
ser modulada por la meditación y los psicodélicos de diferentes maneras y en diferentes grados, sin la necesidad del desencadenamiento lineal de fenómenos completos a partir de haber alcanzado un punto crítico de inflexión (Millière et al., 2018).

Bases neurobiológicas

A nivel cerebral, los psicodélicos ejercen sus efectos principalmente a través del agonismo de los receptores de serotonina 2A. Este receptor se expresa en gran concentración (y por tanto es allí donde centra su actividad) en neuronas piramidales de la capa 5, que constituyen un grupo de neuronas encargadas de la integración e interconexión entre distintas áreas de la corteza cerebral. Por este motivo, uno de los efectos distintivos de estas sustancias es el de alterar profundamente esta integración, aumentando la conectividad global, flexibilizando patrones y estableciendo comunicaciones entre áreas habitualmente no comunicadas (Nutt et al., 2020) (*ver Figura 3*).

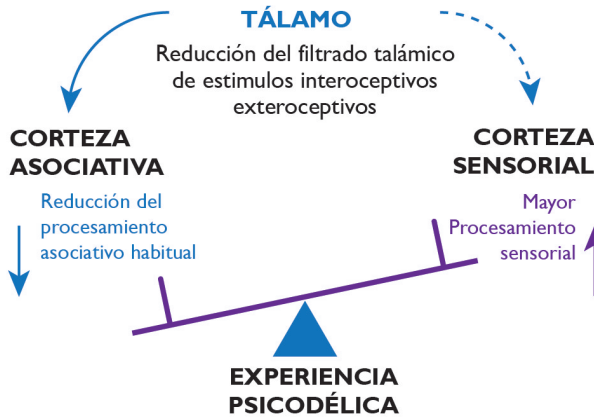
Entre estos cambios se cuenta el modo de funcionamiento del tálamo, una estructura que cumple funciones de filtrado de la información sensorial de fuentes tanto internas como externas, realizando una suerte de administración de la misma y gestionando la relación que establece con cortezas asociativas, que son las encargadas de su procesamiento, integración e interpretación (*ver Figura 4*). Es decir, algo así como la “mesa de entrada” de nuestra mente. Los psicodélicos, vía activación de los receptores de serotonina 2A, establecen una alteración de este filtrado, con un aumento de la conectividad entre el tálamo y las cortezas sensoriales, y una disminución de la conectividad con las áreas asociativas (Vollenweider et al., 2020). El

Figura 3. Conectividad cerebral bajo efecto de la psilocibina



Conectividad cerebral bajo efecto de la psilocibina (b) respecto de la línea de base de placebo (a). El ancho de los enlaces y el tamaño de los nodos son proporcionales al peso y tamaño de las conexiones. El grupo de la psilocibina sugiere una mayor integración entre áreas del cerebro. (Adaptado de Petri et al., 2014).

Figura 4. Un modelo para el mecanismo de acción de los psicodélicos sugiere que ejercen sus efectos a través de los bucles cortico-estriato-tálamo-corticales que controlan la compuerta talámica de la información sensorial y cognitiva interna y externa a la corteza.



(Inspirado en: Vollenweider & Preller, 2020)

desbalance producido por un aumento del ingreso de información sensorial que no se ve compensado por un aumento en su procesamiento integrativo, que de hecho disminuye, podría ser experimentado como un estado psicodélico con aumento de las percepciones sensoriales -que incrementan su influencia sobre lo que pensamos y sentimos-, otras alteraciones en la cognición y experiencias de disolución del ego. En este punto podemos mencionar otro de los aspectos en el que los estados psicodélicos se diferencian de la esquizofrenia. Mientras con los psicodélicos se produce esta sobreactividad en la corteza sensorial, en la esquizofrenia hay una sobreactivación de redes asociativas, lo que va en línea con el hecho de que en esta patología suele primar una interpretación alterada de la realidad más que una distorsión perceptiva. Esto último se asocia con una notable dificultad para diferenciar entre contenidos mentales autogenerados y percibidos, a diferencia de lo que sucede con los psicodélicos (Leptourgos et al., 2020).

Otra de las estructuras particularmente afectadas por los psicodélicos es la red de “modo por defecto” o DMN (por sus siglas en inglés). Esta comprende un agrupamiento de diversas áreas que se activan marcadamente en procesos relacionados a la evocación autobiográfica, la autorreferencia, el registro de las propias emociones, la teoría de la mente, el recuerdo del pasado y las predicciones sobre eventos futuros. Todos ellos implican funciones metacognitivas, es decir, la capacidad de la mente de verse reflejada en sus propios contenidos. En la medida que los procesos arriba mencionados se relacionan con la percepción de “sí mismo”, se ha postulado a la

DMN como el asiento biológico del “self” (Carhart-Harris et al., 2014). La investigación con psicodélicos ha supuesto una importante herramienta en la exploración de esta posibilidad, en tanto los procesos particulares de disolución del yo que producen se ven acompañados de un relajamiento del funcionamiento de esa red asociándose a experiencias subjetivas de disolución del yo (Tagliazucchi et al., 2016; Lebedev et al., 2015).

Modelos explicativos

Los efectos psicodélicos se intentan explicar, por ahora, mediante modelos que logren integrar la fenomenología de las experiencias psicodélicas, los estudios neurobiológicos y los procesos terapéuticos. En ellos nos centraremos a continuación.

a. Cerebro entrópico

La entropía es una medida sin dimensiones sobre la incertidumbre de un sistema dinámico. La hipótesis del cerebro entrópico propone que la acción principal de los psicodélicos, vía sistema serotoninérgico, es incrementar la entropía de la actividad cerebral espontánea, y que estos efectos se reflejan a nivel subjetivo en un aumento en la riqueza de la experiencia consciente.

La capacidad del cerebro para organizarse jerárquicamente en sistemas coherentes entre sí, ubicados justo entre el orden y el desorden, en un punto “subcrítico”, busca ser explicado desde el modelo del Cerebro Entrópico (Carhart-Harris et al., 2014). Según este modelo, la mente evoluciona para procesar el ambiente de la manera más precisa posible, reduciendo al mínimo el grado de “sorpresa” o aleatoriedad en sus representaciones del mundo. Los autores proponen dos estados: de conciencia primaria y secundaria. Partiendo de los postulados metapsicológicos de Freud, el modo de funcionamiento psíquico de los “adultos sanos” es esencialmente distinto al de la infancia, y estados como el sueño, la producción de contenido creativo (Girn et al., 2020) o la psicosis tipifican una regresión a aquella modalidad anterior. Es a partir de una concepción mecanicista de la constitución progresiva del ego o el yo en términos freudianos -es decir, no como un mero sentimiento sino como un sistema fundamental que funciona en competencia y cooperación con otros procesos que contienen el material psíquico para determinar la cualidad de la conciencia- que se producirá este desarrollo desde estadios más primitivos.

En términos de su entropía, esto implica la minimización del azar y el desorden de los estados de conciencia primarios, propios de aquellas instancias primigenias, en pos de la organización de estados se-

cundarios de conciencia característicos de la conciencia despierta normal, donde la cognición es menos caótica, más meticulosa y, en cierta manera, restringida. La disminución o supresión de la entropía facilita la formación del criterio de realidad, la anticipación, el razonamiento y acotando, a su vez, el campo de la conciencia. Los estados de mayor plasticidad y eficacia sináptica que se asocian a los psicodélicos también son observables en los niños. Esto se debe a que la densidad de los receptores de serotonina es mayor en la infancia, cumpliendo un rol central en el desarrollo cerebral. También se observa que la complejidad del comportamiento humano disminuye luego de un pico que se encuentra a los 25 años de edad, aproximadamente (Brouwer et al., 2020). Así también, cuando los efectos psicodélicos comienzan a remitir, el sistema cerebral se asienta nuevamente en su régimen por defecto. La utilidad clínica de estas sustancias estaría dada por un modelo terapéutico que aproveche la ventana de oportunidad para producir cambios funcionales y anatómicos a largo plazo (Carhart-Harris et al., 2017).

Si analizamos esto en función del desarrollo del aparato psíquico y la constitución del yo a partir de estados primitivos, se ve incluso que también los patrones de conectividad cerebral aumentan su organización y estabilidad, y disminuyen su “desorden”, en el desarrollo desde la niñez a la adultez. Este proceso es el que conforma la DMN, supuesto asiento biológico del yo.

El efecto agudo y específico de los psicodélicos implica un marcado aumento de la entropía, con un colapso de la actividad superior organizada de la DMN y un aumento de la conectividad e integración cerebral a nivel global, que no debe ser entendida en términos de “caos” sino como un estado de reconfiguración del modo de funcionamiento del cerebro, que vehiculiza la formación de nuevas conexiones, incluso entre áreas que normalmente no se comunican (Tagliazucchi et al., 2016).

Este fenómeno resulta directamente proporcional, a nivel subjetivo, a la intensidad de la experiencia de disolución del yo. Esto permite inferir que el estado de conciencia signado por una percepción normal del yo, de los elementos de la propia individualidad y su separación del mundo externo, implica una estabilidad bastante sostenida de la DMN, lo que tiene al menos dos implicancias fundamentales. Por un lado, aborda la pregunta acerca del asiento de la conciencia, surgiendo como una vía de acceso al estudio de cómo la mente emerge de la actividad cerebral, en la medida en que nos permite descomponer algunos de sus elementos constitutivos para acercarnos a un mayor entendimiento de cómo se produce el fenómeno global (Leve-

deb et al., 2015; Tagliazucchi et al., 2016). Por el otro, es interesante considerar que en los cuadros clínicos en los que se ha probado su utilidad (principalmente depresión, ansiedad y adicciones) el funcionamiento de la DMN está aumentado, moldeando un yo rígido caracterizado por la reiteración de representaciones o conductas inmovibles. Los psicodélicos, al relajar la DMN promueven estados de mayor flexibilidad, elasticidad y dinamismo, pudiendo dar paso a nuevas y fluidas construcciones (Carhart-Harris et al., 2014).

b. REBUS

Nuestra mente funciona a partir de ciertos supuestos aprendidos que se configuran a lo largo del tiempo y a partir de los cuales se ajusta de antemano nuestra percepción de la realidad. Este modelo (del inglés *Relaxed Beliefs Under Psychedelics* (REBUS), en español “creencias relajadas bajo psicodélicos”) parte de la idea de que la principal acción de los psicodélicos es el relajamiento de la precisión con la que se ponderan estos supuestos previamente aprendidos (Carhart-Harris et al., 2019).

Debemos tener en cuenta que el sistema nervioso central se compone de estructuras que organizan su funcionamiento de manera jerárquica, en la que aquellas de jerarquía superior (como por ejemplo las cortezas asociativas más complejas en términos evolutivos) modulan e inhiben a aquellas de orden inferior (como las relacionadas con los sentidos). Supuestos aprendidos como los relacionados con las narrativas del *self* o el ego, estarían codificados en estructuras de alta jerarquía como la DMN. Al disminuir la actividad de estas estructuras de alta jerarquía, se reduce su influencia inhibitoria sobre aquellas de orden inferior, lo que propiciaría un estado en el cual estos supuestos se encuentran menos cargados de confianza y precisión.

Los autores proponen que la mayoría de los cuadros psicopatológicos surgen mediante el gradual (o rápido, en el caso del trauma) arraigo de pensamientos y comportamientos patológicos generando creencias disruptivas en altos niveles de la jerarquía cerebral, por ejemplo en la forma de autopercepción negativa, el pesimismo y la paranoia. El proceso de creación de significado y creencias puede empezar con una injuria psicológica y luego progresar, en un intento de mitigar el malestar generado por la incertidumbre y el trauma. En este sentido, la formación de estas creencias problemáticas sería protectora y defensiva como un mecanismo de supervivencia.

Este modelo plantea una diferencia fundamental entre la esquizofrenia y el efecto de los psicodélicos,

ya que estos últimos parten desde una línea basal estable de conocimientos y creencias previas (ego estable) al que regresan luego del efecto de la droga, por lo que no hay oportunidad ni necesidad de que se forme un sistema delirante para disminuir la incertidumbre, a diferencia de los procesos psicóticos. Asimismo, el aumento de errores de predicción, acompañado del aumento de incertidumbre, es esperado, aceptado e incluso una parte valiosa de la experiencia del estado psicodélico. Por ende, la experiencia se integra y de ella se aprende, en vez de rechazarla mediante una defensa como podría ser la formación de creencias delirantes (Carhart-Harris et al., 2019).

El relajamiento de los supuestos permite el desarrollo de procesos de *insight*, que implican un aumento del conocimiento sobre uno mismo, trayendo aparejados un mayor entendimiento de los propios conflictos y de la relación con los otros. Esto se debe a la transición hacia un estado mental abierto e inquisitivo que implica una búsqueda exploratoria y no explotadora, característica de la adultez, cuando las personas se sienten lo suficientemente confiadas de que algunos parámetros básicos de conocimiento han sido establecidos y por ende dirigen sus esfuerzos hacia la obtención de resultados en vez de al descubrimiento (Gopnik et al., 2017). Estos *insight* forman parte de los fenómenos que se han visto involucrados en la utilidad terapéutica de los psicodélicos y resulta interesante ubicar que se producen tanto durante las mismas sesiones como luego de ellas, cuando los efectos agudos y más notorios han remitido (Nutt et al., 2020).

c. Pivotal Mental States

Otra de las teorías es la de los *Pivotal Mental States*, PiMS (en español, “estados mentales pivotes”) (Brouwer et al., 2020). Este concepto se refiere a aquellos fenómenos que se caracterizan por su hiperplasticidad cerebral, intensidad y transitoriedad, portando un potencial excepcional para mediar transformación psicológica en áreas como la cognición, la percepción y el comportamiento. Se desencadenan en personas que atraviesan situaciones de estrés agudo sobre un estrés crónico de base y también se observan en el contexto de experiencias psicodélicas.

Que el estrés sea un fenómeno frecuentemente interpretado de manera negativa y se sienta como adversidad puede ser la razón por la cual los PiMS suelen tener resultados negativos. A su vez, si la experiencia de un PiMS se prolonga en el tiempo, el efecto neto de esto probablemente sea angustiante para la persona.

Las condiciones adversas y estresantes, por ejemplo, aislamiento social, pobreza, traumas infantiles, son potencialmente mediadoras de PiMS y todas fueron significativamente asociadas con problemáticas de salud mental. Por ello, el contexto en el cual suceden los PiMS tiene un impacto principal en el resultado de estos estados. Es importante mencionar que la terapia con psicodélicos ofrece la posibilidad de organizar en forma óptima los marcos contextuales en los que suceden los PiMS, incluyendo las intenciones, expectativas y preparación previa al tratamiento, la alianza terapéutica, el *set* y *setting*, y el trabajo de integración posterior. Desde un punto de vista neurobiológico, el modelo PiMS se apoya en el hecho de que los receptores serotoninérgicos 2A (que, como hemos visto, median la acción de los psicodélicos) cumplen un rol central en la respuesta fisiológica al estrés (en sus diversas variantes como el de adaptación, el cognitivo, el social y el fisiológico). Los psicodélicos, al actuar por la misma vía, generan condiciones que imitan las del estrés en el cerebro (con potencial aumento del aprendizaje por asociación y transformación psicológica), similar a lo que ocurre en situaciones traumáticas. Los autores afirman: “...los mecanismos subyacentes a los PiMS han evolucionado para ayudar al aprendizaje rápido y profundo en situaciones de amenaza o crisis existencial percibida o real con el fin último de catalizar el cambio psicológico cuando las circunstancias (percibidas) lo demandan” (Brouwer et al., 2020).

El impacto de las emociones intensas en los resultados a largo plazo de los PiMS tiene que ver con que éstas modulan las asociaciones que se hacen e intensifican su influencia, dejando que se afecten las creencias y perspectivas de la persona. En caso de que el tono afectivo que acompañe a los PiMS sea negativo, esto contribuye al reforzamiento y agregado de precisión a creencias disfuncionales. Cuadros como la depresión pueden derivar de un PiMS que establece creencias y sesgos cognitivos negativos, los cuales podrían ser relajados por un PiMS intenso y positivo como los que buscan producirse en la terapia psicodélica (Lyons et al., 2018). El aumento del afecto, asociado a la hiperplasticidad y aumento del aprendizaje asociativo podría explicar, en el caso de la psicosis, el desarrollo de los delirios de persecución en tanto procesos aprendidos que permiten de algún modo una adaptación al contexto. Contrariamente, en la experiencia mística, el ánimo está cargado de forma positiva, y la disolución del ego no se vive de la forma angustiante con la que sucede en la psicosis, sino como un sentimiento

de unicidad y alivio (Lebedev, 2015). Podría contribuir a esto el hecho de que los psicodélicos parecen disminuir la percepción de exclusión y sensibilidad al rechazo, la respuesta emocional y el reconocimiento de expresiones faciales negativas en otras personas, a la vez que incrementan la reacción emocional y atención a las positivas (Preller et al., 2019).

La terapia asistida por psicodélicos

El renacimiento de la investigación científica con psicodélicos en los últimos años muestra que estas sustancias confieren beneficios psicológicos prolongados en pocas sesiones, en las cuales muchos de los fenómenos que hemos explicado resultan de utilidad clínica. Los estudios publicados abarcan una variedad de padecimientos, tales como cuadros de depresión o ansiedad asociada a enfermedades terminales (Griffiths et al., 2016), estrés postraumático (Sessa et al., 2015; Sessa et al., 2019; Mitchell et al., 2021), depresión resistente al tratamiento (Carhart-Harris et al., 2016; Palhano Fontes et al., 2019), tabaquismo (Johnson et al., 2017), consumos problemáticos (Krebs et al., 2012; Johnson et al., 2016) y trastorno obsesivo compulsivo (Moreno et al., 2006).

En el metaanálisis publicado por el grupo de Galvao-Coelho (2021), que revisó diversos ensayos clínicos que evaluaron la utilidad de psicodélicos clásicos (psilocibina, LSD y mescalina) en el tratamiento de los síntomas depresivos, se constató la uniformidad de los resultados posibles, tanto a corto como a largo plazo. En ese sentido, los autores ubican también que, más allá de las dificultades en mantener el método doble ciego y el impacto de las expectativas, el tamaño del efecto, la rapidez de acción y la duración de las mejoras sugieren la importancia de profundizar y ampliar las investigaciones.

En 2021 se publicó en el *New England Journal of Medicine*, el primer ensayo de fase II, doble ciego, aleatorizado y controlado que comparó, en pacientes con trastorno depresivo mayor de moderado a grave y de larga duración, un tratamiento de primera línea -el escitalopram- con terapia con psilocibina. De un grupo de 59 pacientes, 30 recibieron dos dosis de 25 mg de psilocibina, con 3 semanas de diferencia entre las tomas y luego 6 semanas de placebo. El otro grupo, de 29 pacientes, recibió dos dosis de 1 mg de psilocibina, con 3 semanas de diferencia entre las tomas y luego 6 semanas de escitalopram. Todos los pacientes recibieron apoyo psicológico. Este ensayo no mostró una diferencia significativa en las medidas de resultados pri-

marios (el cambio en las escalas respecto de la línea de base), pero se evidenció una ventaja para la psilocibina respecto de las medidas de resultados secundarios (remisión, respuesta, mejoría de la ansiedad y bienestar, entre otros), aunque sobre este último aspecto los autores señalan que no se realizaron correcciones para comparaciones múltiples (Carhart-Harris et al., 2021). Asimismo, contamos con resultados de un estudio fase IIb sobre pacientes (n 233) con depresión resistente al tratamiento, en los cuales se encontró que la psilocibina en una dosis única de 25 mg, redujo las puntuaciones de depresión significativamente más que una dosis de 1 mg o de 10 mg durante un período de 3 semanas (Goodwin et al., 2022).

El encuadre más utilizado en la terapia psicodélica incluye sesiones de preparación previas con los terapeutas, buscando generar un vínculo de confianza y anticipando las características y posibles efectos de la experiencia. Se realizan luego una o dos sesiones de administración de la sustancia, que se llevan a cabo en un espacio confortable, con cobertores de ojos para bloquear los estímulos visuales y música cuidadosamente seleccionada (Figura 5). A los pacientes que realizan la terapia se les incentiva a estar acostados y se les aconseja dejar de lado el usual pensamiento analítico en favor de un estado más relajado, de “vagabundeo mental”, como en los sueños. Acompañan la sesión una pareja de terapeutas que, sin embargo, ocupan un rol pasivo de apoyo y acompañamiento, permitiendo que la persona pueda vivenciar libremente los efectos. Luego, en encuentros posteriores, se discute y trabaja acerca de lo sucedido y se realiza un seguimiento clínico (Johnson et al., 2019). La mayoría de los ensayos utilizan la Terapia de Aceptación y Compromiso (ACT) o variantes de ella (Hayes et al., 2022). La Universidad de Yale cuenta con un manual basado en esta corriente para el abordaje de la terapia asistida por psilocibina (Guss et al., 2020). La eficacia de otros enfoques, ya sea en la estructura general del tratamiento, el modo en que se administra la sustancia o el marco teórico desde el que se realiza el abordaje psicoterapéutico son aspectos que requieren aún mayor elucidación. A lo largo de los estudios los participantes ubicaron la importancia central de la confianza y conexión con los terapeutas, tanto en las sesiones de preparación, previas a la ingesta de la sustancia, como así también en las posteriores, de integración. Muchos también ubicaron el carácter más profundo, efectivo, rápido y menos normativo respecto de otras terapias, señalando también el hecho de que permite hacer aún más foco en el “proceso interno” que las terapias habladas convencionales (Breeksema et al., 2020).

Figura 5. Ejemplo real de una habitación en la que se realizan esquemas de psicoterapia asistida por psicodolina para cuadros depresivos



Microdosis

La microdosificación como práctica ha logrado una amplia divulgación en la última década a partir de publicaciones de libros (Fadiman, 2011), notas en medios digitales y series documentales que renovaron el interés científico en el campo. Consiste en tomar una pequeña cantidad de una sustancia psicodélica con la intención de buscar una variedad de beneficios que, en la mayor parte de los casos, corresponden a un uso terapéutico por fuera de ambientes clínicos formales.

Por lo general, una microdosis es aproximadamente un décimo de una macrodosis (las utilizadas en las terapias asistidas por psicodélicos) y se realiza más frecuentemente con psicodolina (0,1 a 0,3 g de hongos secos) o LSD (4 a 20 mcg). La frecuencia de la toma varía, siendo la más popular a intervalos de 3 días con dos días de descanso entre ellas (Fadiman, 2011), aunque existen otros esquemas como día por medio. Esta modalidad no busca inducir experiencias trascendentales sino favorecer cambios con efectos subjetivos inmediatos mínimos. Es decir, con las mismas sustancias se plantean terapias completamente distintas en cuanto al *set*, *setting* y fundamentos. A su vez, las personas que realizan microdosificación pueden perseguir diferentes objetivos; en un estudio que analizó el contenido de discusiones acerca de microdosificación en el foro Reddit (Lea et al., 2020) los autores pudieron identificar 3 motivaciones principales que en orden de frecuencia son:

1. Tratar síntomas de depresión y ansiedad. En ocasiones para reemplazar o complementar medicamentos recetados.
2. Mejorar el bienestar psicosocial. Esto incluye una variedad de metas, como la autoaceptación, la búsqueda de un mayor significado y propósito en la vida y cultivar relaciones interpersonales de mejor calidad.

3. Mejorar el rendimiento cognitivo, aumentar la concentración, productividad y creatividad.

Asimismo, en dicho estudio se pudieron identificar, según la perspectiva de los usuarios, las problemáticas más comúnmente asociadas al uso de microdosis. Se refieren frecuentemente a dificultades en la precisión de la dosificación y la aparición de efectos adversos, siendo los más comunes: cefalea, fatigas y náuseas que aparecen los días de toma. En relación a la eficacia, algunos usuarios reportan que no perciben beneficios, o que estos son nulos o de corto plazo y, paradójicamente, algunos usuarios perciben un aumento de la ansiedad en lugar de un alivio. También se relatan experiencias de un fenómeno *on/off* que corresponden respectivamente a los días de toma y de descanso, tanto para los efectos adversos como para los benéficos.

La evidencia disponible sobre el uso de microdosis está mayormente compuesta por cuestionarios de usuarios, análisis de foros y autorreportes, muchas veces agrupados bajo el rótulo de “ciencia ciudadana”. Estos estudios, en general, carecen de comparadores y ambientes controlados. En menor medida, se encuentran estudios controlados con distintos diseños y niveles de calidad. En una revisión sistemática de los estudios sobre microdosis realizados entre los años 1955 y 2021 (Polito et al., 2022), los autores encontraron que los trabajos basados en autorreportes suelen brindar datos más optimistas que aquellos estudios realizados en condiciones controladas, en los que se describe que las expectativas condicionan los beneficios reportados por los usuarios (Szigeti et al., 2021). De esta forma, no se ha podido refrendar las mejoras, frecuentemente reportadas en el estado de ánimo, ansiedad, concentración y creatividad y otras (Rosenbaum et al., 2020; Kaypak et al., 2020). Ciertos cambios en la percepción de la consciencia con microdosis fueron corroborados tanto por autorreportes como por estudios controlados, esto implica alteraciones sobre percepción temporal, leves efectos subjetivos visuales y el aumento de la tolerancia al dolor (Polito et al., 2022). No contamos aún con estudios controlados que aborden los efectos sostenidos de la microdosificación, con diseños adaptados a minimizar el impacto de las expectativas y que separen los grupos de intervención en base a los criterios estándares diagnósticos de salud mental.

Perfil de seguridad

Hoy en día se considera que los psicodélicos son drogas muy seguras, en la medida en que prácticamente no presentan efectos adversos graves o duraderos (Nichols et al., 2016; Johnson et al., 2008), no son orgánicamente tóxicos y son fisiológicamente seguros

incluso a dosis elevadas (Schlag et al., 2022). Distintos estudios los han ubicado en el menor nivel de riesgo entre todas las sustancias consideradas de abuso, tanto para el propio usuario como para terceros (Nutt et al., 2007; Nutt et al., 2010; Van Amsterdam et al., 2010). Asimismo, los psicodélicos no producen neurotoxicidad, e incluso sus efectos neuroplásticos podrían jugar un papel en los mecanismos que median su potencial terapéutico (Calder et al., 2023; Schlag et al., 2022).

Podemos mencionar, sin embargo, algunos de los efectos adversos que se presentaron en los diversos ensayos clínicos, todos ellos leves y transitorios. Pueden producir mareos, debilidad, temblores, náuseas, somnolencia, parestesia, visión borrosa, pupilas dilatadas y aumento de los reflejos tendinosos. Aumentan levemente la presión arterial y el ritmo cardíaco en forma transitoria, por lo que se desaconseja su consumo en personas con enfermedad cardíaca severa. Pueden, también, presentarse vómitos y cefaleas dosis-dependientes (Johnson et al., 2019).

Por otro lado, cabe la posibilidad de experimentar una reacción aguda de tipo ansiosa y disfórica, rara vez confusa y paranoide, conocida coloquialmente como "mal viaje" o, como algunos autores proponen llamar, "experiencia desafiante". Esta es acotada en el tiempo, y se ha visto que no sólo no implica generalmente la persistencia de síntomas a largo plazo sino que en la mayor parte de los casos tampoco condiciona negativamente la eficacia del tratamiento, teniendo para los participantes un valor relevante en la experiencia (Carbonaro et al., 2016; Carhart Harris et al., 2016). Si bien se considera que pueden precipitar la exacerbación de trastornos psicóticos preexistentes, la posibilidad de que produzcan el desencadenamiento de un desorden de este tipo que luego se prolongue en el tiempo es un punto controvertido. La información acerca de complicaciones prolongadas está basada, en general, en reportes de casos que no descartan antecedentes psiquiátricos, otros factores causales o el consumo de otras sustancias (Krebs et al., 2013; Johansen et al., 2015). A su vez, la edad de comienzo de muchos trastornos psiquiátricos coincide en gran medida con la del uso de psicodélicos, y dado los llamativos efectos de estos a nivel subjetivo se ha establecido una relación de asociación entre ambos eventos que podría no ser tal. En los ensayos clínicos modernos, en los cuales se realiza una rigurosa evaluación de los antecedentes y factores de riesgo, en los que se excluyó a pacientes con diagnóstico de esquizofrenia o trastorno bipolar, no se ha producido ningún caso de trastor-

nos mentales mantenidos en el tiempo (Schlag et al., 2022). Resulta interesante comentar que los reportes de casos acerca de problemas de salud mental subsiguientes a la toma de psicodélicos son comparables a aquellos vinculados a meditación intensa, a la visita a sitios sagrados, o a la contemplación de arte o de entornos naturales sublimes (Krebs et al., 2013). Incluso, en estudios poblacionales, se observó que el uso de psicodélicos se asocia con menor incidencia de problemas de salud mental (Krebs et al., 2013; Johansen et al., 2015), de padecimiento mental severo e ideas y conductas suicidas (Hendricks et al., 2015).

Se ha descrito el trastorno perceptivo persistente por alucinógenos, caracterizado por la permanencia en el tiempo de *flashbacks* y alteraciones visuales que remedan a las producidas por la sustancia. Si bien no se ha constatado en ninguno de los miles de participantes de los ensayos clínicos que se han realizado desde el año 2000, se detecta incidencia baja en estudios poblacionales, no siendo sin embargo específico para los psicodélicos y pudiendo estar producido por el consumo de otras sustancias (Schlag et al., 2022).

Los psicodélicos no producen dependencia o uso compulsivo. Sus efectos no son universalmente euforizantes, producen tolerancia en forma rápida incluso frente al aumento de dosis, y no existe síndrome de abstinencia (Nichols et al., 2016). En general, si bien se ha considerado previamente la posibilidad de generar patrones de abuso, la evidencia actual sugiere que se encuentran entre las sustancias de menor riesgo y, a la luz de las evidencias, se las considera incluso potencialmente útiles en el tratamiento de las adicciones (Krebs et al., 2012; Johnson et al., 2016; Johnson et al., 2017; Schlag et al., 2022).

Conclusiones

Los psicodélicos han mostrado utilidad terapéutica en un agrupamiento aparentemente dispar de trastornos que comparten el hecho de ser desórdenes de internalización: en la depresión, los pacientes rumian constantemente acerca de sus fallas, reiteran pensamientos de culpa y se sumen en narrativas signadas por el autorreproche; en las adicciones, el objeto de consumo toma el lugar del pensamiento negativo en la depresión, conduciendo y condicionando un comportamiento que se vuelve fijo, estrecho y rígido, con rumiaciones constantes acerca de dicho objeto; en anorexia y TOC, la rumiación ejerce su efecto en relación a pensamientos intrusivos, como por ejemplo acerca

de la contaminación, la propia imagen o el recuento de calorías. Los psicodélicos podrían ejercer su efecto al desregular la actividad en sistemas y circuitos que codifican estas estructuras de pensamiento y comportamiento, permitiendo su re-calibración. Más aún, se está utilizando la experiencia psicodélica para conocer y estudiar las estructuras y procesos neurobiológicos subyacentes a dichos cuadros psicopatológicos y a fenómenos no patológicos.

Si los resultados vistos hasta el momento son replicados en ensayos de fase III será importante proceder a la ampliación del uso de estos compuestos en la psiquiatría clínica a gran escala. Es importante ubicar los desafíos pendientes (Meikle et al., 2019), como puedan ser las dificultades metodológicas para mantener el método doble ciego, dado los notorios efectos de los psicodélicos; el impacto de las expectativas de los sujetos en los resultados de los estudios, cada vez más relevante por la creciente presencia de la temática en la agenda pública y mediática; establecer con precisión los criterios de exclusión; esclarecer si existe un enfoque psicoterapéutico que sea más adecuado y específico para alcanzar los objetivos del tratamiento; determinar las dosis y los esquemas de dosificación adecuados, aspecto que comienzan a profundizar estudios como el de Goodwin (2022), anteriormente mencionado. A esto también responde el aumento del interés por la microdosificación, otro campo prometedor para la salud psicosocial en el que las mejoras reportadas por los usuarios buscan ser respaldadas por evidencia formal.

La terapia asistida por psicodélicos se presenta como una opción novedosa, con un método completamente distinto a las terapias farmacológicas habituales. Estas suelen enfocarse en la supresión de síntomas y depender de una administración crónica de medicación, que en muchos casos presentan efectos adversos importantes y cuya eficacia es limitada. Por el contrario, la terapia psicodélica parece abrir una ventana de oportunidades vía efectos farmacológicos, permitiendo el *insight* y la liberación emocional que, junto con el soporte psicoterapéutico, posibilita una revisión de miradas, preceptos, estilos de vida y formas de vincularse con uno mismo y con el entorno. Como comentamos, esto se trataría de los efectos mediados por el receptor de serotonina 2A en combinación con lo que se hace con esos efectos. Parece haber una relación sinérgica, y no simplemente aditiva, entre la intervención farmacológica, su impacto en la neurobiología, la activación de fenómenos psicológicos, el marco terapéutico y la experiencia subjetiva.

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Agradecimientos: agradecemos a los demás miembros del Grupo de Estudio de Psicodélicos: Aníbal Goldchluk, Luis Herbst, Victoria Gándara y Luis Lublinsky por el apoyo y trabajo en conjunto sobre la temática.

Referencias bibliográficas

- Breeksema, J. J., Niemeijer, A. R., Krediet, E., Vermetten, E., & Schoevers, R. A. (2020). Psychedelic Treatments for Psychiatric Disorders: A Systematic Review and Thematic Synthesis of Patient Experiences in Qualitative Studies. *CNS drugs*, 34(9), 925–946. <https://doi.org/10.1007/s40263-020-00748-y>
- Brouwer, A., & Carhart-Harris, R. L. (2020). Pivotal mental states. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 35(4), 319–352. <https://doi.org/10.1177/0269881120959637>
- Brown, J. (9 de noviembre de 2022). Colorado becomes second state to legalize “magic mushrooms”. *The colorado sun*. <https://coloradosun.com/2022/11/09/proposition-122-colorado-results-psylocybin-mushrooms-2/>
- Carbonaro, T. M., Bradstreet, M. P., Barrett, F. S., MacLean, K. A., Jesse, R., Johnson, M. W., & Griffiths, R. R. (2016). Survey study of challenging experiences after ingesting psilocybin mushrooms: Acute and enduring positive and negative consequences. *Journal of psychopharmacology*, 30(12), 1268–1278. <https://doi.org/10.1177/0269881116662634>
- Carhart-Harris, R. L., & Friston, K. J. (2019). REBUS and the Anarchic Brain: Toward a Unified Model of the Brain Action of Psychedelics. *Pharmacological Reviews*, 71(3), 316–344. <https://doi.org/10.1124/pr.118.017160>
- Carhart-Harris, R. L., & Nutt, D. J. (2017). Serotonin and brain function: a tale of two receptors. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 31(9), 1091–1120. <https://doi.org/10.1177/0269881117725915>
- Carhart-Harris, R. L., Bolstridge, M., Rucker, J., Day, C. M. J., Erritzoe, D., Kaelen, M., ... Nutt, D. J. (2016). Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study. *The Lancet Psychiatry*, 3(7), 619–627. [https://doi.org/10.1016/s2215-0366\(16\)30065-7](https://doi.org/10.1016/s2215-0366(16)30065-7)
- Carhart-Harris, R. L., Leech, R., Hellyer, P. J., Shanahan, M., Feilding, A., Tagliazucchi, E., ... Nutt, D. (2014). The entropic brain: a theory of conscious states informed by neuroimaging research with psychedelic drugs. *Frontiers in human neuroscience*, 8, 20. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00020>
- Carhart-Harris, R., Giribaldi, B., Watts, R., Baker-Jones, M., Murphy-Berner, A., Murphy, R., Martell, J., Blemings, A., Erritzoe, D., & Nutt, D. J. (2021). Trial of Psilocybin versus Escitalopram for Depression. *The New England journal of medicine*, 384(15), 1402–1411. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2032994>
- Fadiman, J. (2011). *The Psychedelic Explorer's Guide: Safe, Therapeutic, and Sacred Journeys*. Park Street Press.
- Feuer, W. (4 de noviembre de 2020). Oregon becomes first state to legalize magic mushrooms as more states ease drug laws in ‘psychedelic renaissance’. *CNBC*. <https://www.cnn.com/2020/11/04/oregon-becomes-first-state-to-legalize-magic-mushrooms-as-more-states-ease-drug-laws.html>
- Galvão-Coelho, N. L., Marx, W., Gonzalez, M., Sinclair, J., de Manincor, M., Perkins, D., & Sarris, J. (2021). Classic serotonergic psychedelics for mood and depressive symptoms: a meta-analysis of mood disorder patients and healthy participants. *Psychopharmacology*, 238(2), 341–354. <https://doi.org/10.1007/s00213-020-05719-1>
- Gandy, S., Forstmann, M., Carhart-Harris, R. L., Timmermann, C., Luke, D., & Watts, R. (2020). The potential synergistic effects between psychedelic administration and nature contact for the improvement of mental health. *Health psychology open*, 7(2). <https://doi.org/10.1177/2055102920978123>

- Girn, M., Mills, C., Roseman, L., Carhart-Harris, R. L., & Christoff, K. (2020). Updating the dynamic framework of thought: Creativity and psychedelics. *NeuroImage*, 213. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.116726>.
- Goodwin, G. M., Aaronson, S. T., Alvarez, O., Arden, P. C., Baker, A., Bennett, J. C., Bird, C., Blom, R. E., Brennan, C., Bruschi, D., Burke, L., Campbell-Coker, K., Carhart-Harris, R., Cattell, J., Daniel, A., DeBattista, C., Dunlop, B. W., Eisen, K., Feifel, D., Forbes, M., ... Malievskaia, E. (2022). Single-Dose Psilocybin for a Treatment-Resistant Episode of Major Depression. *The New England Journal of Medicine*, 387(18), 1637–1648. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2206443>
- Gopnik, A., O'Grady, S., Lucas, C. G., Griffiths, T. L., Wente, A., Bridgers, S., Aboody, R., Fung, H., & Dahl, R. E. (2017). Changes in cognitive flexibility and hypothesis search across human life history from childhood to adolescence to adulthood. *Proc Natl Acad Sci USA*. <https://doi.org/10.1073/pnas.1700811114> [published ahead of print].
- Griffiths, R. R., Johnson, M. W., Carducci, M. A., Umbricht, A., Richards, W. A., Richards, B. D., ... Klindinst, M. A. (2016). Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial. *Journal of Psychopharmacology*, 30(12), 1181–1197. <https://doi.org/10.1177/0269881116675513>
- Guss, J., Krause, R., & Slosower, J. (2020, August 13). *The Yale Manual for Psilocybin-Assisted Therapy of Depression* (using Acceptance and Commitment Therapy as a Therapeutic Frame). <https://doi.org/10.31234/osf.io/u6v9y>
- Hayes, C., Wahba, M., & Watson, S. (2022). Will psilocybin lose its magic in the clinical setting? *Therapeutic advances in psychopharmacology*, 12. <https://doi.org/10.1177/20451253221090822>
- Hendricks, P. S., Johnson, M. W., & Griffiths, R. R. (2015). Psilocybin, psychological distress, and suicidality. *Journal of psychopharmacology*, 29(9), 1041–1043. <https://doi.org/10.1177/0269881115598338>
- Johansen, P. Ø., & Krebs, T. S. (2015). Psychedelics not linked to mental health problems or suicidal behavior: a population study. *Journal of psychopharmacology*, 29(3), 270–279. <https://doi.org/10.1177/0269881114568039>
- Johnson, M. W., Garcia-Romeu, A., & Griffiths, R. R. (2016). Long-term follow-up of psilocybin-facilitated smoking cessation. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 43(1), 55–60. <https://doi.org/10.3109/00952990.2016.1170135>
- Johnson, M. W., Garcia-Romeu, A., & Griffiths, R. R. (2017). Long-term follow-up of psilocybin-facilitated smoking cessation. *The American journal of drug and alcohol abuse*, 43(1), 55–60. <https://doi.org/10.3109/00952990.2016.1170135>
- Johnson, M., Richards, W., & Griffiths, R. (2008). Human hallucinogen research: guidelines for safety. *Journal of psychopharmacology*, 22(6), 603–620. <https://doi.org/10.1177/0269881108093587>
- Johnson, M. W., Hendricks, P. S., Barrett, F. S., & Griffiths, R. R. (2019). Classic psychedelics: An integrative review of epidemiology, therapeutics, mystical experience, and brain network function. *Pharmacology & Therapeutics*, 197, 83–102.
- Kaypak, A. C., & Raz, A. (2022). Macro dosing to micro dosing with psychedelics: Clinical, social, and cultural perspectives. *Transcultural psychiatry*, 59(5), 665–674. <https://doi.org/10.1177/13634615221119386>
- Krebs, T. S., & Johansen, P. Ø. (2012). Lysergic acid diethylamide (LSD) for alcoholism: meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Psychopharmacology*, 26(7), 994–1002. <https://doi.org/10.1177/0269881112439253>
- Krebs, T. S., & Johansen, P. Ø. (2013). Psychedelics and Mental Health: A Population Study. *PLoS ONE*, 8(8), e63972. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0063972>
- Lamkin, M. (2022). Prescription Psychedelics: The Road from FDA Approval to Clinical Practice. *The American journal of medicine*, 135(1), 15–16. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2021.07.033>
- Lea, T., Amada, N., & Jungaberle, H. (2020). Psychedelic Microdosing: A Subreddit Analysis. *Journal of psychoactive drugs*, 52(2), 101–112. <https://doi.org/10.1080/02791072.2019.1683260>
- Lebedev, A.V., Lovden, M., Rosenthal, G., Feilding, A., Nutt, D.J., Carhart-Harris, L. (2015). Finding the Self by Losing the Self: Neural Correlates of Ego-Dissolution Under Psilocybin. *Human Brain Mapping*, 36(8):3137-53. <https://doi.org/10.1002/hbm.22833>
- Leptourgos, P., Fortier-Davy, M., Carhart-Harris, R., Corlett, P. R., Dupuis, D., Halberstadt, A. L., Kometer, M., Kozakova, E., Larøi, F., Noorani, T. N., Preller, K. H., Waters, F., Zaytseva, Y., & Jardri, R. (2020). Hallucinations Under Psychedelics and in the Schizophrenia Spectrum: An Interdisciplinary and Multiscale Comparison. *Schizophrenia bulletin*, 46(6), 1396–1408. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbaa117>
- Letheby, C. (2016). The epistemic innocence of psychedelic states. *Consciousness and cognition*, 39, 28–37. <https://doi.org/10.1016/j.concog.2015.11.012>
- Lyons, T., & Carhart-Harris, R. L. (2018). More Realistic Forecasting of Future Life Events After Psilocybin for Treatment-Resistant Depression. *Frontiers in psychology*, 9, 1721. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.01721>
- Meikle, S. E., Liknaitzky, P., Rossell, S. L., Ross, M., Strauss, N., Thomas, N., Murray, G., Williams, M., & Castle, D. J. (2020). Psilocybin-assisted therapy for depression: How do we advance the field?. *The Australian and New Zealand journal of psychiatry*, 54(3), 225–231. <https://doi.org/10.1177/0004867419888575>
- Mertz, E. (5 de Octubre de 2022). *Alberta sets standards for psychedelic drug-assisted therapy*. Global News <https://globalnews.ca/news/9179633/alberta-standards-psychedelic-drug-assisted-therapy/amp/>
- Millière, R., Carhart-Harris, R. L., Roseman, L., Trautwein, F. M., & Berkovich-Ohana, A. (2018). Psychedelics, Meditation, and Self-Consciousness. *Frontiers in psychology*, 9, 1475. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.01475>
- Mitchell, J. M., Bogenschutz, M., Lilienstein, A., Harrison, C., Kleiman, S., Parker-Guilbert, K., O'loral G, M., Garas, W., Paleos, C., Gorman, I., Nicholas, C., Mithoefer, M., Carlin, S., Poulter, B., Mithoefer, A., Quevedo, S., Wells, G., Klaire, S. S., van der Kolk, B., Tzarfaty, K., ... Doblin, R. (2021). MDMA-assisted therapy for severe PTSD: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Nature medicine*, 27(6), 1025–1033. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01336-3>
- Moreno, F. A., Wiegand, C. B., Taitano, E. K., & Delgado, P. L. (2006). Safety, tolerability, and efficacy of psilocybin in 9 patients with obsessive-compulsive disorder. *The Journal of clinical psychiatry*, 67(11), 1735–1740. <https://doi.org/10.4088/jcp.v67n1110>
- Nichols, D.E. (2016). Psychedelics. *Pharmacological Reviews*, 68 (2) 264-355. <https://doi.org/10.1124/pr.115.011478>
- Nutt, D., Erritzoe, D., & Carhart-Harris, R. (2020). Psychedelic Psychiatry's Brave New World. *Cell*, 181(1), 24–28. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.03.020>
- Nutt, D. J., King, L. A., Phillips, L. D., & Independent Scientific Committee on Drugs (2010). Drug harms in the UK: a multicriteria decision analysis. *Lancet (London, England)*, 376(9752), 1558–1565. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61462-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61462-6)
- Nutt, D., King, L. A., Saulsbury, W., & Blakemore, C. (2007). Development of a rational scale to assess the harm of drugs of potential misuse. *Lancet (London, England)*, 369(9566), 1047–1053. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60464-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60464-4)
- Palhano-Fontes, F., Barreto, D., Onias, H., Andrade, K., Novaes, M., Pessoa, J., ... Araújo, D. (2019). Rapid antidepressant effects of the psychedelic ayahuasca in treatment-resistant depression: A randomized placebo-controlled trial. *Psychological Medicine*, 49(4), 655–663. <https://doi.org/10.1017/S0033291718001356>
- Petri, G., Expert, P., Turkheimer, F., Carhart-Harris, R., Nutt, D., Hellyer, P. J., & Vaccarino, F. (2014). Homological scaffolds of brain functional networks. *Journal of the Royal Society, Interface*, 11(101). <https://doi.org/10.1098/rsif.2014.0873>

- Polito, V., & Liknaitzky, P. (2022). The emerging science of microdosing: A systematic review of research on low dose psychedelics (1955-2021) and recommendations for the field. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 139, 104706. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2022.104706>
- Preller, K. H., & Vollenweider, F. X. (2018). Erratum to: Phenomenology, Structure, and Dynamic of Psychedelic States. *Current topics in behavioral neurosciences*, 36, 1. https://doi.org/10.1007/7854_2017_477
- Preller, K. H., & Vollenweider, F. X. (2019). Modulation of Social Cognition via Hallucinogens and “Entactogens.” *Frontiers in Psychiatry*, 10. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00881>
- Reiff, C. M., Richman, E. E., Nemeroff, C. B., Carpenter, L. L., Widge, A. S., Rodriguez, C. I., Kalin, N. H., McDonald, W. M., & the Work Group on Biomarkers and Novel Treatments, a Division of the American Psychiatric Association Council of Research (2020). Psychedelics and Psychedelic-Assisted Psychotherapy. *The American journal of psychiatry*, 177(5), 391–410. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2019.19010035>
- Rosenbaum, D., Weissman, C., Anderson, T., Petranker, R., Dinh-Williams, L. A., Hui, K., & Hapke, E. (2020). Microdosing psychedelics: Demographics, practices, and psychiatric comorbidities. *Journal of psychopharmacology*, 34(6), 612–622. <https://doi.org/10.1177/0269881120908004>
- Schlag, A. K., Aday, J., Salam, I., Neill, J. C., & Nutt, D. J. (2022). Adverse effects of psychedelics: From anecdotes and misinformation to systematic science. *Journal of psychopharmacology*, 36(3), 258–272. <https://doi.org/10.1177/02698811211069100>
- Sessa, B., Higbed, L., & Nutt, D.J. (2019). A Review of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA)-Assisted Psychotherapy. *Frontiers in psychiatry*, 10, 138. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00138>
- Sessa, B., Nutt D. J. (2015). Making a medicine out of MDMA. *Br J Psychiatry*. 206:4–6. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.114.152751>
- Shepherd, T. (3 de febrero de 2023). Australia to allow prescription of MDMA and psilocybin for treatment-resistant mental illnesses. *The Guardian*. <https://www.theguardian.com/australia-news/2023/feb/03/australia-to-allow-prescription-of-mdma-and-psilocybin-for-treatment-resistant-mental-illnesses>
- Szigeti, B., Kartner, L., Blemings, A., Rosas, F., Feilding, A., Nutt, D. J., Carhart-Harris, R. L., & Erritzoe, D. (2021). Self-blinding citizen science to explore psychedelic microdosing. *eLife*, 10, e62878. <https://doi.org/10.7554/eLife.62878>
- Tagliazucchi, E., Roseman, L., Kaelen, M., Orban, C., Muthukumaraswamy, S. D., Murphy, K., ... Carhart-Harris, R. (2016). Increased Global Functional Connectivity Correlates with LSD-Induced Ego Dissolution. *Current Biology*, 26(8), 1043–1050. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2016.02.010>
- Van Amsterdam, J., Opperhuizen, A., Koeter, M., & van den Brink, W. (2010). Ranking the Harm of Alcohol, Tobacco and Illicit Drugs for the Individual and the Population. *European Addiction Research*, 16(4), 202–207. <https://doi.org/10.1159/000317249>
- Vollenweider, F. X., & Preller, K. H. (2020). Psychedelic drugs: neurobiology and potential for treatment of psychiatric disorders. *Nature reviews. Neuroscience*, 21(11), 611–624. <https://doi.org/10.1038/s41583-020-0367-2>