

Macro y microdosis de psilocibina para uso terapéutico en patologías de salud mental y dolor

Macrodoses e microdoses de psilocibina para uso terapêutico em transtornos de saúde mental e dor

Macro- and microdoses of psilocybin for therapeutic use in mental health and pain disorders

Luis Ernesto Acosta¹, Nicolás José Lavagnino².

Resumen:

La psilocibina, un alcaloide presente en los hongos psilocibios, ha resurgido como una herramienta terapéutica prometedora en el tratamiento de patologías de salud mental y dolor. Este artículo ofrece una revisión de la literatura científica reciente sobre orígenes naturales y sintéticos, modalidades terapéuticas (microdosis y macrodosis), bases neurobiológicas, evidencia preclínica y clínica acumulada del uso terapéutico de psilocibina. Los estudios clínicos revisados muestran eficacia en el tratamiento del trastorno depresivo mayor y la depresión resistente así como en diferentes patologías vinculadas al dolor. A nivel neurobiológico, se observan cambios funcionales en el *Default Mode Network*, aumento de la conectividad global y mayor flexibilidad neuronal. El uso de psilocibina también se asocia potencialmente al control de la neuroinflamación. Además, en cuanto a seguridad, la mayoría de los reportes muestran buena tolerancia con muy bajos efectos secundarios cuando se administraron en entornos controlados con acompañamiento psicológico. Finalmente, se discuten brevemente los principales desafíos regulatorios, éticos y epistemológicos que enfrenta la integración de la psilocibina en la medicina contemporánea, y se plantea la necesidad de una práctica clínica.

Palabras Claves: psilocibina; serotonina; dolor crónico; usos terapéuticos; salud mental; ensayos clínicos.

Resumo:

A psilocibina, um alcaloide presente nos cogumelos psilocibinos, ressurgiu como uma ferramenta terapêutica promissora no tratamento de patologias de saúde mental e dor. Este artigo oferece uma revisão da literatura científica recente sobre suas origens naturais e sintéticas, modalidades terapêuticas (microdoses e macrodoses), bases neurobiológicas e evidências pré-clínicas e clínicas acumuladas sobre o uso terapêutico da psilocibina. Os estudos clínicos revisados demonstram eficácia no tratamento do transtorno depressivo maior e da depressão resistente, além de diversas patologias relacionadas à dor. Em nível neurobiológico, observam-se alterações funcionais em *Default Mode Network*, aumento da conectividade global e maior flexibilidade neuronal. O uso da psilocibina também está potencialmente associado ao controle da neuroinflamação. Além disso, quanto à segurança, a maioria dos estudos apontam para uma boa tolerância e efeitos colaterais muito baixos quando administrada em ambientes controlados com acompanhamento psicológico. Por fim, discutem-se brevemente os principais desafios regulatórios, éticos e epistemológicos enfrentados pela integração da psilocibina na medicina contemporânea, e propõe-se a necessidade de uma prática clínica.

Palabras chave: psilocibina; serotonina; dor crônica; saúde mental; usos terapêuticos; ensaios clínicos.

Abstract:

Psilocybin, an alkaloid found in psilocybin mushrooms, has reemerged as a promising therapeutic tool in the treatment of mental health disorders and pain. This article provides a review of recent scientific literature on its natural and synthetic origins, therapeutic modalities (microdosing and macrodosing), neurobiological mechanisms, and the accumulated preclinical and clinical evidence supporting psilocybin's therapeutic use. The clinical studies reviewed show efficacy in the treatment of major depressive disorder and treatment-resistant depression, as well as various pain-related conditions. At the neurobiological level, functional changes are observed in the Default Mode Network, along with increased global connectivity and enhanced neuronal flexibility. Psilocybin use is also potentially associated with the regulation of neuroinflammation. Additionally, regarding safety, most reports indicate good tolerance with very few side effects when administered in controlled settings with psychological support. Finally, the main regulatory, ethical, and epistemological challenges of integrating psilocybin into contemporary medicine are briefly discussed, along with the need for the development of clinical practice.

Keywords: psilocybin; serotonin; therapeutic uses; clinical trials.

- 1- Doctor en Ciencias Fisiológicas. Universidad de Buenos Aires. Buenos Aires. Facultad de Ciencias Exactas y Naturales; Argentina, Correo de contacto: luisacosta79@gmail.com. ORCID <https://orcid.org/0000-0002-5088-1411>.
- 2- Doctor en Ciencias Biológicas. Universidad de Buenos Aires. Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas. Colectivo de Historia y Epistemología de la Ciencia, EGE-IEGEBEA; Argentina. Correo de contacto: nlavagnino@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9737-3820>

Fecha de Recepción: 2025-07-30 **Aceptado:** 2025-08-14

ARK: <http://id.caicyt.gov.ar/ark:/s27968677/x9kat6fos>



[Creative Commons Atribución-NoComercial 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/)

© 2025 *Pinelatioamericana*

Orígenes y composición química de la psilocibina: del hongo a la síntesis farmacéutica

La psilocibina (4-fosforiloxi-N,N-dimetiltriptamina) es un alcaloide de origen natural derivado de la triptamina, presente principalmente en más de 180 especies de hongos del género *Psilocybe*, y en otros géneros como *Panaeolus*, *Gymnopilus* y *Pluteus* (Guzmán, 2008). Estos hongos, comúnmente conocidos como “hongos mágicos” por su potencial psicoactivo, han sido utilizados ancestralmente con fines rituales, visionarios y terapéuticos por diversas culturas mesoamericanas (Carod-Artal, 2015).

La molécula de psilocibina posee una estructura caracterizada por un grupo fosfato unido al núcleo triptamínico, lo que le confiere una alta polaridad y mayor estabilidad durante el tránsito intestinal facilitando su absorción por la vía oral (Plazas y Faraone, 2023). Sin embargo, esa naturaleza polar de la psilocibina la convierte en un profármaco, ya que su metabolización mediante la acción de la fosfatasa alcalina, principalmente gástrica y hepática (Plazas y Faraone, 2023) es necesaria para que su metabolito activo de baja polaridad, la psilocina (4-hidroxi-N,N-dimetiltriptamina), pueda atravesar membranas biológicas, como la barrera hematoencefálica en el cerebro¹.

La psilocina es estructuralmente similar a la serotonina, ambas comparten un grupo indol lo que les permite actuar como agonista parcial de los receptores 5-HT (Vollenweider y Kometer, 2010). Existe consenso en que los receptores 5-HT_{2A} representan el principal blanco farmacológico de la psilocibina (Wallach et al., 2023).

Con el resurgimiento del interés médico por los psicodélicos observado en los últimos años (Rivera-García y Cruz, 2023), se ha desarrollado la producción de psilocibina mediante síntesis química controlada, bajo condiciones de grado farmacéutico (*Compass Pathways*, *Usona Institute*, *Pharmather*). Esta variante sintética es la más utilizada en ensayos clínicos actuales, permitiendo una dosificación precisa y reproducible (Aaronson et al., 2024).

Además de la síntesis química, recientes avances en biotecnología han permitido la producción de psilocibina en reactores biológicos a partir de organismos genéticamente modificados. Se han insertado genes de la biosíntesis de psilocibina en bacterias como *Escherichia coli* (Gibbons et al., 2021) o levaduras como *Saccharomyces cerevisiae*, con rendimientos altos en condiciones de fermentación controlada (Milne et al., 2020). Este enfoque ofrece ventajas significativas en términos de escalabilidad y costos de producción, lo que lo convierte en una alternativa viable a la extracción directa de los hongos. También implica nuevos desafíos en términos regulatorios de acceso a las cepas microbianas recombinantes y los productos necesarios para el medio de cultivo y la suplementación del sustrato (Gibbons et al., 2021).

En el marco del interés médico creciente respecto a los usos de psilocibina se han realizado en los últimos años estudios exploratorios, reportes de caso, y también ensayos preclínicos y

¹ Si bien la molécula que actúa sobre las dianas moleculares es la psilocina, la que se consume es la psilocibina. Por eso, en este artículo siempre se hará referencia al efecto de la psilocibina.

clínicos con el objetivo de evaluar y desarrollar el uso terapéutico de estos preparados naturales de hongos psicocibios (Askey et al., 2024; Carhart-Harris y Goodwin, 2017; Rootman et al., 2022; Valente et al., 2025; Zarankin et al., 2024). Los conocimientos y prácticas terapéuticas con psicocibina se han expandido recientemente a partir de usos populares y de autoatención, por lo que si bien requieren aún de validación empírica sistemática, sin dudas se presentan como terapias novedosas para diferentes problemáticas de salud. Estos usos de psicocibina mencionados se han ido desarrollando en dos modalidades terapéuticas diferentes, la microdosis y la macrodosis, que se explicarán en la siguiente sección.

Modalidades terapéuticas de la psicocibina: diferencias entre microdosis y macrodosis

El uso terapéutico de la psicocibina se presenta en dos modalidades diferenciadas: la macrodosis, que implica la administración de dosis altas con efectos psicoactivos manifiestos, y la microdosis, que consiste en el consumo repetido de cantidades subperceptuales. En la Tabla 1 se muestran rangos estimados de las cantidades de hongos secos y sustancia sintética necesaria para cada modalidad. Ambas estrategias buscan modular procesos neurobiológicos y emocionales, aunque difieren en su intensidad, protocolo de administración y encuadre clínico.

Tabla N° 1: Dosis de psicocibina para las modalidades de micro y macrodosis. TEPT: Trastorno de Estrés Post Traumático. Adaptado de Garakani et al, 2023.

Descripción de la dosis	Hongo seco (<i>P. cubensis</i>)	Psilocibina sintética
Rango de microdosis	0,1–0,5 g	0,8–5 mg
Rango de macrodosis (usada en estudios sobre depresión y TEPT)	3–5 g	20–30 mg

Las macrodosis se utilizan habitualmente en contextos terapéuticos controlados, acompañadas por preparación previa, monitoreo durante la experiencia y sesiones de integración posteriores. Modlin et al. (2023) proponen en su artículo que la idoneidad del paciente no debe limitarse únicamente al diagnóstico psiquiátrico y la evaluación médica, sino que propone considerar también factores emocionales y relacionales, esto es coincidente con un encuadre PINE² (Bottaccioli y Bottaccioli, 2022). Modlin et al. sugieren un modelo de tres dominios: presentación clínica, vínculo terapéutico y condiciones de seguridad.

Estudios controlados han demostrado seguridad y tolerabilidad de macrodosis en el tratamiento de diferentes patologías de salud mental (ver apartados 4 y 5 para mayor detalle). Estas intervenciones terapéuticas se caracterizan por inducir estados alterados de conciencia que

² PINE/PNEI. Sinónimos que aluden a los términos psico, inmuno, neuro endocrinología, cuyas primeras letras configuran el acrónimo.

favorecen procesos de introspección, ruptura de patrones cognitivos rígidos y experiencias de disolución del ego, vinculados a cambios funcionales en la conectividad cerebral observados tras la administración aguda de altas dosis de psilocibina (Mortaheb et al., 2024).

La administración de microdosis, por otro lado, se propone como una modalidad de intervención de baja intensidad y con una administración frecuente, que busca mejoras sutiles en el estado de ánimo, la motivación, la creatividad o el funcionamiento cognitivo sin alterar la percepción. Si bien aún existe controversia sobre su eficacia clínica, algunos estudios y reportes de caso sugieren beneficios relacionados a la ansiedad, el humor, enfermedades infecciosas y en el tratamiento de diferentes afecciones de salud mental, por ejemplo la depresión mayor (Kinderlehrer, 2023; Lyes et al., 2023; Rootman et al., 2022; Zarankin et al., 2024). Además, el uso de un régimen de microdosis en pulsos fue bien tolerado y mostró potencial terapéutico en pacientes con cefalea del tipo “en racimos”, abriendo la posibilidad de utilizar dosis bajas en condiciones neurológicas específicas (Schindler et al., 2022).

Una diferencia clave entre ambas modalidades radica en la intensidad de la experiencia subjetiva y el protocolo de administración. Mientras que la macrodosis se asocia a uno o dos eventos de consumo con experiencias transformadoras, a menudo descritas como místicas o expansivas, la microdosis implica un protocolo de administración frecuente que permite continuar con la rutina diaria sin alteraciones perceptuales evidentes. Si bien existen diferentes protocolos de microdosis estandarizados de administración que se han popularizado, como el de Fadiman o el de Stamets³, Zarankin et al. (2024) plantean acertadamente que parte del desafío es la construcción de protocolos específicos adaptados a las necesidades de cada paciente. Esta distinción también tiene implicancias éticas, legales y clínicas, ya que la administración de macrodosis requiere encuadres terapéuticos altamente estructurados, mientras que la microdosis es explorada a menudo en contextos de autoatención y en investigaciones piloto.

A pesar de las diferencias señaladas, las modalidades macro y micro comparten un principio en común: la modulación del sistema serotoninérgico por acción de la psilocibina, especialmente a través del receptor 5-HT_{2A}. Este mecanismo parece estar vinculado tanto a efectos neurobiológicos inmediatos como a cambios neuroplásticos posteriores, observables incluso tras una única sesión con dosis altas (Yaden et al., 2024). Sobre esos efectos neurobiológicos de la psilocibina tratará la siguiente sección.

Bases biológicas de la acción de la psilocibina: implicancias

1. Psilocibina como agonista parcial de los receptores 5-HT en humanos y otros mamíferos

Como ya se mencionó, la psilocibina es un profármaco que se convierte en psilocina a través de la desfosforilación hepática y gastrointestinal. La psilocina es la molécula que cruza fácilmente

³ El protocolo de Fadiman consiste en administrar una microdosis cada tres días, es decir, un día de dosificación seguido por dos días sin consumo. Por su parte, el protocolo de Stamets propone una combinación de psilocibina en microdosis con niacina (vitamina B3) y *Herichium erinaceus* (melena de león), durante cinco días consecutivos seguidos por dos de descanso. En ambos casos se sugiere sostener el protocolo entre 6 a 8 semanas.

la barrera hematoencefálica en el cerebro de humanos y otros mamíferos, donde actúa como agonista parcial de los receptores 5-HT. La farmacocinética muestra un inicio de acción entre 20–40 minutos después de la ingesta, con picos plasmáticos entre 1–2 horas y una duración de hasta 6 horas. El metabolismo hepático ocurre mayormente vía monoaminoxidasa y es eliminado por vía renal. La biodisponibilidad varía según la vía de administración, siendo la oral la más común (Plazas y Faraone, 2023).

Estudios en humanos han demostrado por tomografía por emisión de positrones que los efectos psicoactivos están directamente relacionados con la ocupación del receptor 5-HT_{2A}, y que los efectos visuales y la alteración de la atención son inducidos por activación del receptor 5-HT_{1A} (Nutt et al., 2020). Los receptores 5-HT_{2A} se expresan principalmente en las dendritas apicales de las neuronas piramidales de capa 5 (L5p) de la corteza, y se encuentran particularmente enriquecidos en la corteza prefrontal (CPF) del cerebro. Una proporción menor se localiza presinápticamente en las aferencias talamocorticales que proyectan hacia el neocórtex, y en interneuronas GABAérgicas inhibitorias tanto en la corteza como en estructuras subcorticales (Vollenweider y Preller, 2020).

2. Psilocibina, receptor 5-HT y neuroplasticidad

El receptor 5-HT_{2A}, modulado por la ingesta de psilocibina se encuentra acoplado a una proteína Gq capaz de activar una fosfolipasa tipo C que libera ácidos grasos poliinsaturados de fosfolípidos de inositol, lo que desencadena una cascada de señalización intracelular dependiente de calcio, inositol trifosfato (IP₃), diacilglicerol lipasa (DAG), con consecuente activación de la PKC y la vía PMAPK/ERK resultando en la modulación de conductancias de calcio y sodio, evocando eventos de neuroplasticidad y favoreciendo la liberación de glutamato principalmente en la CPF (Masson et al., 2012).

Además, Vargas et al. (2023) demostraron la existencia de receptores 5-HT_{2A} intracelulares que al activarse inducen cambios estructurales en neuronas piramidales de la CPF, como aumento en la cantidad de neuritas y densidad de espinas. Este proceso reflejaría un efecto metaplástico sostenido; es decir, una potenciación duradera de la capacidad del sistema nervioso para adaptarse y reorganizarse ante estímulos futuros. Los autores concluyen que la liposolubilidad de los compuestos psicodélicos, psilocina pero también la dimetiltriptamina, es un factor clave que predice su capacidad para inducir eventos de neuroplasticidad. Por el contrario, a pesar de ser un agonista natural del receptor 5-HT_{2A}, la serotonina no genera estos efectos neuroplásticos, dado que su baja liposolubilidad limita su acceso al receptor en compartimentos intracelulares.

El receptor 5-HT_{1A} es particularmente abundante en las áreas límbicas, como el septum lateral, el área CA1 del cuerno de Amón y el giro dentado del hipocampo, así como en las cortezas frontal y etnorriinal y en el núcleo del rafe dorsal. Algunos núcleos talámicos e hipotalámicos también expresan 5-HT_{1A}, aunque en densidades mucho menores. Dicho receptor está acoplado a la vía de señalización AC/PKA/cAMP mediante una proteína G inhibitoria, G_{oi}. Su activación reduce la liberación de neurotransmisores en las neuronas evocando eventos de hiperpolarización

a través de cambios opuestos en la conductancia de K^+ (aumento) y Ca^{2+} (disminución) (Masson et al., 2012).

Además de sus efectos sobre la señalización serotoninérgica, se ha encontrado que la psilocibina aumenta las concentraciones de dopamina en el cuerpo estriado en humanos, y estos incrementos se correlacionan con euforia y la aparición de despersonalización. Aunque la psilocibina no actúa directamente sobre los receptores dopaminérgicos, podría incrementar la concentración de dopamina estriatal a través de la activación del receptor 5-HT_{1A} (Vollenweider y Preller, 2020).

3. El impacto de la psilocibina en la conectividad neuronal en el cerebro

Según Nutt et al. (2020), en un contexto de macrodosis la estimulación de los receptores 5-HT_{2A} en la corteza, especialmente en las neuronas piramidales de la capa 5, provoca una despolarización masiva y, en consecuencia, una activación rápida y repetida de estas neuronas. Dado que estas neuronas son responsables de organizar la integración entre distintas regiones corticales, dicha actividad produce una alteración profunda de la señalización cortical. Tanto las mediciones por magnetoencefalografía como por electroencefalografía revelan una pérdida importante de la actividad rítmica típica, lo que resulta en un estado de desincronización extrema o entropía aumentada. Además, estas neuronas de la capa 5 median las predicciones perceptuales y cognitivas "de arriba hacia abajo" que constituyen la base del procesamiento cerebral normal. Así, bajo el efecto de la psilocibina, el cerebro "escapa" de sus formas habituales, rígidas y predecibles de funcionamiento lo que conduce a un incremento global en la conectividad y permite nuevas perspectivas sobre comportamientos, recuerdos, acciones, emociones y creencias pasadas.

Uno de los efectos más consistentes observados tras la administración de macrodosis de psilocibina es la alteración en la conectividad funcional del cerebro. Estudios que emplearon resonancia magnética funcional han reportado una disminución de la conectividad dentro del *Default Mode Network* (DMN), la red asociada al pensamiento autorreferencial, la rumiación y la mantención del sentido del yo. Además, la desactivación aguda de la DMN durante el efecto psicodélico se ha asociado a experiencias de disolución del ego, facilitando reestructuraciones cognitivas y emocionales profundas (Mortaheb et al., 2024).

Paralelamente, se ha documentado que durante los efectos de las macrodosis sucede un aumento de la conectividad global entre regiones cerebrales que usualmente no se comunican entre sí en estados ordinarios de conciencia. Este fenómeno de hiperconectividad transitoria se asocia a la entropía cerebral y a una mayor flexibilidad en la organización de redes neuronales, y podría explicar la emergencia de nuevos patrones de pensamiento y la apertura a experiencias introspectivas intensas (Daws et al., 2022). Tales cambios podrían constituir una ventana de oportunidad terapéutica para trastornos caracterizados por rigidez cognitiva o conductual, como la depresión mayor y los trastornos obsesivo-compulsivos.

En pacientes con depresión mayor, se observaron cambios funcionales en redes frontolímbicas que se correlacionaron con mejoras clínicas en escalas de ánimo y reducción de

síntomas depresivos (Davis et al., 2021). Estos efectos parecen ser mediados, al menos en parte, por la desregulación temporal de patrones rígidos de actividad cerebral, favoreciendo estados más flexibles y adaptativos.

También se ha estudiado el impacto de la psilocibina sobre la amígdala cerebral y otras estructuras límbicas. La psilocibina puede modular la reactividad emocional negativa al reducir la respuesta de la amígdala frente a estímulos amenazantes, abriendo la posibilidad de tratar trastornos con fuerte carga ansiosa o traumática (Grimm et al., 2018; Kraehenmann et al., 2015). Este efecto se asocia con una reevaluación más adaptativa de experiencias pasadas y una mayor regulación emocional post-tratamiento.

4. Psilocibina, plasticidad neuronal no serotoninérgica y control de la inflamación

El receptor TrkB, activado por la neurotrofina BDNF (por sus siglas en inglés *Brain-Derived Neurotrophic Factor*), es central en los procesos de plasticidad neuronal y el control de la homeostasis neuroinflamatoria. Se ha hipotetizado que el glutamato liberado por acción de la psilocibina media a través de los receptores AMPA un aumento en la liberación del BDNF (Nutt et al., 2020).

En una investigación usando un modelo murino, (Moliner et al., 2023) mostraron que la psilocibina, es capaz de inducir plasticidad neuronal no sólo a través del receptor 5-HT_{2A}, sino también mediante la unión directa al receptor TrKB. Además, en ensayos realizados en humanos se han reportado aumentos en los niveles séricos de BDNF tras la administración de macrodosis, lo que sugiere que estos efectos neurotróficos asociados a mayores niveles BDNF y activación de TrKB, podrían también ocurrir en personas (Becker et al., 2022). Estos hallazgos sugieren una vía alternativa e independiente de la serotoninérgica para promover neuroplasticidad, lo que podría ampliar el entendimiento sobre los mecanismos terapéuticos de los psicodélicos más allá de su acción clásica sobre el sistema serotoninérgico.

En el estudio de Yu et al., (2024) se observó que la psilocibina ejerce efectos neuroprotectores en un modelo de accidente cerebrovascular isquémico en ratas, inducido por oclusión de la arteria cerebral media. La administración previa y posterior de psilocibina atenuó significativamente el daño neurológico, mejoró el desempeño motor y redujo el volumen del infarto cerebral. A nivel molecular, estos efectos se asociaron con una mayor expresión de BDNF, un aumento en marcadores de neuroplasticidad y también a una disminución de la activación microglial, sugiriendo que la señalización BDNF–TrKB desencadenada por la psilocibina juega un papel fundamental en los mecanismos protectores y neuroreparadores involucrados en procesos neuroinflamatorios. Estos hallazgos refuerzan la idea de que el BDNF no sólo está implicado en procesos de neuroplasticidad, sino que además contribuye activamente a la preservación estructural, funcional y al control de la homeostasis inflamatoria en el sistema nervioso central.

Impacto sistémico de psilocibina en salud mental y envejecimiento: la "hipótesis psilocibina-telómero"

1. Efectos de la psilocibina sobre el envejecimiento celular

El estudio realizado por Kato et al., (2025) evaluó los efectos de la psilocibina sobre el envejecimiento celular y la longevidad en modelos experimentales *in vitro* e *in vivo*, aportando evidencia robusta de su potencial geroprotector. En cultivos de fibroblastos humanos (IMR-90), un modelo validado de senescencia replicativa, la exposición a psilocina resultó en una extensión significativa de la vida celular, preservación del tamaño de los telómeros (la reducción de los telómeros es considerado un marcador de envejecimiento), y reducción dosis-dependiente de biomarcadores de senescencia y de especies reactivas de oxígeno, indicando una modulación directa del estrés oxidativo como mecanismo subyacente. En paralelo, se empleó un modelo murino de envejecimiento fisiológico con ratones C57BL/6 de edad avanzada, a los que se administró el equivalente a una macrodosis de psilocibina por vía oral 1 vez al mes (15mg/Kg) durante 10 meses, utilizando un esquema de dosificación modelado a partir de estudios clínicos con adultos mayores de 65 años. En estos animales, la psilocibina promovió un aumento en la supervivencia general llegando a los 28 meses con una sobrevida del 80% contra 50% del control. Se postula que los efectos observados podrían ser consecuencia de una acción sistémica sobre el receptor 5-HT_{2A}, el cual se encuentra expresado en múltiples órganos y tipos celulares, incluyendo fibroblastos, cardiomiocitos, células endoteliales, epiteliales, macrófagos y linfocitos T.

Al respecto, las evidencias acumuladas indican que la depresión clínica acelera el envejecimiento y está asociada con el acortamiento de los telómeros. Los estados psicológicos positivos se relacionan con telómeros más largos, mientras que las condiciones psicológicas negativas (como el estrés crónico, la ansiedad y la depresión) se asocian con la pérdida progresiva de longitud telomérica (Kato et al., 2025). En este contexto, estos autores plantean la "hipótesis psilocibina-telómero", la cual postula que las intervenciones con psilocibina podrían impactar de manera cuantificable la longitud de los telómeros, lo que ofrecería una posible explicación para su eficacia en una amplia variedad de indicaciones clínicas. Esta hipótesis se basa en estudios que vinculan la salud mental con el envejecimiento biológico a través de distintos marcadores.

2. Efectos de la psilocibina en inflamación y dolor.

La psilocibina ha emergido también como un compuesto de interés terapéutico por su potencial efecto antiinflamatorio, mediado en parte por su acción sobre los receptores serotoninérgicos. Según Askey et al. (2024), se ha observado que extractos de hongos con psilocibina reducen TNF α e IL 1 β en cultivos de macrófagos estimulados con LPS (lipolisacáridos) y que su administración en humanos aumenta los niveles de hormonas antiinflamatorias como ACTH, cortisol, prolactina y TSH, lo que sugiere una modulación inmune tanto directa como endócrina.

Además, la psilocibina presenta un rol potencial en el control del dolor, al actuar sobre vías serotoninérgicas que modulan la transmisión nociceptiva y la percepción subjetiva del dolor, con efectos que incluyen la atenuación de la sensibilización central e influencia sobre el procesamiento emocional del estímulo nocivo. Estas propiedades adquieren especial relevancia en el contexto del dolor crónico, donde la disfunción en circuitos límbico-corticales y la neuroinflamación sostenida desempeñan un papel central. En este sentido, la psilocibina podría facilitar una neuroplasticidad adaptativa mediante su interacción con vías como BDNF/TrKB/mTOR, contribuyendo a reorganizar redes neuronales alteradas y a restaurar la homeostasis en sistemas de procesamiento sensorial y afectivo del dolor (Askey et al., 2024).

Ensayos clínicos sobre el uso terapéutico de psilocibina

Los ensayos clínicos con psilocibina se están realizando y se proyectan principalmente en el tratamiento de diferentes problemáticas de salud mental y del dolor. Actualmente, hay registrados en la base de datos ClinicalTrials.gov [<https://clinicaltrials.gov>, consultado el 22 de julio de 2025)] más de 240 ensayos clínicos relacionados con uso de macrodosis de psilocibina, lo que refleja el notable crecimiento en la investigación clínica de esta molécula bajo condiciones controladas. En cuanto al estado de avance de estos estudios, el 35% se encuentra en fase de reclutamiento, el 18% aún no ha iniciado, el 8% está en curso y el 27% ha sido completado. De los ensayos completados clasificados por fase, el 7% corresponde a fases tempranas, el 49% a fase I (seguridad, dosis, efectos adversos), el 43% a fase II (eficacia y seguridad) y sólo el 2% a fase III (eficacia confirmatoria y comparación). En 2018 la *U.S. Food and Drug Administration* (FDA), en reconocimiento al potencial terapéutico demostrado, designó a la psilocibina como "terapia innovadora" para el tratamiento de la TDM (Trastorno Depresivo Mayor) y depresión resistente. La asignación de ese estatus por la FDA explica el aumento vertiginoso de ensayos clínicos y representa un hito en la incorporación de agentes psicodélicos dentro del paradigma biomédico contemporáneo (Garakani et al., 2023). En la tabla 2 se resumen una selección de ensayos clínicos completados y en curso en diversas alteraciones de la salud mental, que involucran al abuso de sustancias, ansiedad, depresión y cáncer.

Tabla N° 2: Ejemplos seleccionados de ensayos clínicos completados y en curso que involucran el uso de psilocibina en perturbaciones de la salud mental que involucran al abuso de sustancias, ansiedad, depresión y cáncer. Adaptado de Plazas y Faraone, (2023)

Condiciones	Intervención	Fase/Estado	Título	ID del Estudio
Ansiedad, Cáncer	Psilocibina (dos sesiones)	Fase 2 / Completado	Psicofarmacología de la psilocibina en pacientes con cáncer	NCT00465595
Trastorno obsesivo-compulsivo	Psilocibina (100 o 300 µg/kg)	Fase 1 / En curso	Psilocibina para el tratamiento del trastorno obsesivo-compulsivo	NCT03300947
Depresión resistente	Psilocibina (25 mg)	Fase 2 / En curso	Psilocibina para la depresión resistente al tratamiento	NCT05029466
Depresión resistente	Psilocibina (25 mg)	Fase 2 / En curso	Psilocibina para la depresión resistente al tratamiento	NCT05029466
Depresión resistente	Psilocibina (dosis única)	Fase 2 / Completado	Seguridad y eficacia de la psilocibina como terapia adjunta en participantes con depresión resistente al tratamiento	NCT04739865
Depresión resistente, conducta suicida	Psilocibina (25 mg)	Fase 2 / Reclutando	Seguridad y eficacia de la psilocibina en pacientes con depresión resistente al tratamiento y comportamiento suicida	NCT05220410
Trastorno depresivo mayor	Psilocibina (25 mg)	Fase 2 / En curso	Estudio de psilocibina para el trastorno depresivo mayor	NCT06308653
Síntomas depresivos	Psilocibina (0.215 mg/kg)	Fase 2 / Completado	Efectos clínicos, neurocognitivos y emocionales de la psilocibina en pacientes deprimidos — prueba de concepto	NCT03715127
Dependencia a la nicotina	Psilocibina (30 mg)	No aplica	Cese de tabaquismo facilitado con psilocibina: estudio piloto	NCT01943994
Dependencia del alcohol	Psilocibina (25 mg)	Fase 2 / Completado	Ensayo doble ciego del tratamiento asistido con psilocibina para la dependencia del alcohol	NCT02061293

Según datos recientes en la revisión de Plazas y Faraone, (2023) aproximadamente el 55% de los estudios activos se orientan a condiciones de salud mental, incluyendo trastornos neurológicos, neurodegenerativos y neuropsiquiátricos. Entre estos, más de 60 ensayos investigan específicamente la eficacia de la psilocibina en el tratamiento de la depresión, la ansiedad y las adicciones. Los resultados preliminares han sido particularmente prometedores en el tratamiento del TDM. En un estudio clínico controlado, dos dosis de psilocibina (20 o 30 mg/kg) administradas con 10 días de separación indujeron un aumento significativo en la flexibilidad cognitiva y neural, además de una reducción en las concentraciones de glutamato y N-acetil aspartato en la corteza cingulada anterior. Otro ensayo con 24 pacientes con TDM de moderado a severo mostró una disminución clínica relevante de la sintomatología depresiva durante 12 meses de seguimiento, sin efectos adversos graves ni consumo fuera del contexto clínico. Estos hallazgos, consistentes entre los estudios, refuerzan la hipótesis de que la combinación de psilocibina con intervenciones psicoterapéuticas estructuradas es más eficaz que su administración aislada. Además, Griffiths et al. (2016) demostraron que una única dosis alta de psilocibina (22 o 30 mg/70 kg) redujo de forma sostenida la ansiedad y la depresión en pacientes con cáncer terminal, con beneficios emocionales mantenidos durante al menos seis meses. Los pacientes reportaron mejoras en su experiencia espiritual, aceptación de la muerte y calidad de vida general, con menor incidencia de efectos adversos en comparación con tratamientos convencionales como los opioides (Tabla 3, ID NCT00465595).

Un estudio a destacar es el de R. Carhart-Harris et al. (2021), quienes realizaron un ensayo clínico fase II, aleatorizado, doble ciego y controlado, con el objetivo de comparar la eficacia antidepressiva de la psilocibina sintética frente al escitalopram, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS), en pacientes con TDM de moderado a grave. El estudio incluyó 59 participantes divididos en dos grupos: uno recibió dos dosis de 25 mg de psilocibina con apoyo psicológico (en las semanas 1 y 3), y el otro un régimen diario de escitalopram oral (10 mg/día durante la primera semana, incrementado la dosis máxima recomendada por las agencias regulatorias 20 mg/día) junto con una dosis baja de psilocibina (1 mg) como placebo activo para mantener el sesgo. La variable primaria fue el cambio en la puntuación de la escala QIDS-SR16 (*Quick Inventory of Depressive Symptomatology–Self-Report*) a las seis semanas. Ambos grupos mostraron mejoras significativas, y no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la psilocibina y el escitalopram en esta medida principal. Sin embargo, varias medidas secundarias como la tasa de remisión, mejora global percibida y bienestar emocional favorecieron al grupo tratado con psilocibina. El estudio demuestra que la psilocibina, administrada con acompañamiento terapéutico, es segura y bien tolerada, y sugiere que podría tener una eficacia comparable o superior al escitalopram, aunque con la ventaja potencial de requerir sólo dos sesiones en lugar de tratamiento diario continuo. Los autores señalan que, debido al tamaño muestral limitado, la duración relativamente corta del seguimiento y la dificultad de mantener el sesgo debido a los efectos subjetivos de la psilocibina, estos resultados deben interpretarse con cautela. No obstante, el trabajo representa un hito clave en la investigación clínica moderna con psicodélicos y justifica la continuación de ensayos controlados de mayor escala y duración.

El estudio de Rucker et al. (2022) —un ensayo clínico fase 1, randomizado y controlado con placebo— evaluó el rendimiento cognitivo mediante una batería neuropsicológica estandarizada: *Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery* (CANTAB), y observó que la psilocibina no generó efectos negativos sostenidos en funciones ejecutivas ni en la memoria de trabajo. Además, se reportaron alteraciones transitorias en el procesamiento emocional durante la fase aguda, incluyendo mayor sensibilidad a estímulos afectivos. Estos hallazgos sugieren que la psilocibina no sólo conserva la integridad cognitiva, sino que podría modular procesos emocionales de forma terapéutica. El estudio contribuye a comprender cómo esta sustancia afecta aspectos centrales de la experiencia consciente sin comprometer el funcionamiento cognitivo general, y refuerza su perfil de seguridad en contextos clínicamente asistidos.

En su artículo de revisión, Askey et al., (2024) recopilan los ensayos clínicos de psilocibina para dolor nociplástico como síndrome de intestino irritable (IBS), la fibromialgia, las cefaleas y el dolor lumbar crónico (Tabla 3). Son éstas patologías que comparten mecanismos fisiopatológicos caracterizados por la reorganización neuronal central y una reducción del control inhibitorio descendente, sensibles de ser modulados por la psilocibina. En general, los ensayos clínicos han reportado una reducción en la frecuencia de ataques de migraña y cefalea en racimo, así como mejoras en medidas asociadas al dolor crónico. En pacientes oncológicos, también se ha documentado un efecto analgésico junto con mejoras en el bienestar psicológico, particularmente en aquellos con síndrome de desmoralización. Además, se ha explorado el uso de psilocibina en el contexto del dolor visceral, subrayando su versatilidad clínica en diferentes dominios del dolor (Tabla 3, ID NCT06206265).

Tabla N° 3: Ensayos clínicos sobre los efectos de macrodosis de psilocibina en percepciones del dolor crónico, adaptado de Askey et al., (2024).

Condición	Intervención	Fase	Fechas (inicio-fin)	Comentarios	ID del Estudio
Dolor por miembro fantasma	25 mg (dosis única)	Fase I Ensayo clínico doble ciego, controlado con placebo.	2022–2024	Resultado primario: intensidad del dolor por miembro fantasma. Resultados secundarios: escala analógica visual. Estudio piloto doble ciego, controlado con placebo. Datos aún no reportados.	NCT05224336
Dolor oncológico y trastorno depresivo mayor	25 mg (dosis única)	Fase 2 Ensayo abierto	2020–2022	Reducción significativa en la escala de dolor reportada en 30 sujetos (Agrawal et al., 2024). Ensayo abierto.	NCT04593563
Dolor lumbar crónico	1–30 mg (dosis única)	Fase 2 Ensayo doble ciego, aleatorizado.	2023–2024	Resultado primario: subescala de interferencia del inventario breve de dolor. Datos aún no reportados.	NCT05351541
Dolor lumbar crónico y depresión	25 mg (dosis única)	Fase 1. Estudio doble ciego, aleatorizado, con control activo.	2024–2026	Incluye resultados sobre catastrofización del dolor e inhibición afectiva positiva del dolor. Datos aún no reportados.	NCT06355414
Fibromialgia	15 mg y luego 25 mg, con 2 semanas de diferencia	Fase 2. Ensayo abierto.	2023–2024	Resultado secundario: interferencia e intensidad del dolor crónico. Datos aún no reportados.	NCT05128162
Fibromialgia	0.36 mg/kg (dosis única)	Fase 1. Ensayo clínico doble ciego, controlado con placebo.	2023–2025	Resultado primario: escala analógica visual. Resultados secundarios: impresión global del paciente y subescalas del inventario breve de dolor. Datos aún no reportados.	NCT05068791
Fibromialgia	Hasta 25 mg, 2 dosis con 4 semanas de diferencia	Ensayo mecanístico observacional.	2022–2024	Resultado secundario: subescala de interferencia del inventario breve de dolor. Datos aún no reportados.	NCT05548075
Migraña	0.0143 mg/kg o 0.143 mg/kg, 2 dosis con 2 semanas de diferencia	Fase 1. Ensayo clínico doble ciego, controlado con placebo.	2017–2021	Reducción significativa en días de migraña semanales y severidad del dolor (Schindler et al., 2021).	NCT03341689
Migraña	10 mg dosis única vs. dosis repetida (7 días después)	Fase 1. Ensayo clínico doble ciego, controlado con placebo.	2021–2023	Se midieron frecuencia, duración de los ataques e intensidad del dolor. Datos aún no reportados.	NCT04218539
Cefalea en racimos	10 mg/70 kg, 3 dosis con 5 días de diferencia	Fase 1 Extensión ciega de un ensayo doble ciego, controlado con placebo.	2016–2022	Reducción del 50% en frecuencia e intensidad del dolor de ataques de cefalea en racimos. Psilocibina bien tolerada (Schindler et al., 2024).	NCT02981173
Cefalea en racimos	0.14 mg/kg, 3 dosis con 1 semana de diferencia	Fase 2 Ensayo abierto	2020–2022	Aumento en la conectividad funcional del hipotálamo correlacionado con reducción en la frecuencia e intensidad del dolor en pacientes con cefalea en racimos. Psilocibina bien tolerada (Madsen et al., 2024).	NCT04280055
Síndrome del intestino irritable	25 mg, 2 dosis con hasta 15 días de diferencia	Fase 2 Ensayo abierto	2024–2025	Se midió seguridad y tolerabilidad; medidas secundarias incluyeron cambios en el dolor relacionado al SII y estado afectivo. Datos aún no reportados.	NCT06206265

Cabe destacar que todos los estudios realizados resumidos en la tabla 3 sobre el dolor han utilizado en varios casos esquemas de dosificación repetida y macrodosis, por lo que aún persisten interrogantes respecto a la eficacia de esquemas de dosificación única. La definición de protocolos óptimos de administración y la caracterización del perfil de seguridad a largo plazo serán pasos críticos en la consolidación de la psilocibina como herramienta terapéutica integral.

Seguridad y eficacia en el uso terapéutico de psilocibina

La revisión de las investigaciones muestra que ensayos clínicos controlados de macrodosis únicas, y en algunos casos dobles, de psilocibina administradas en entornos clínicos con acompañamiento psicoterapéutico tienen una eficacia prometedora en el tratamiento de problemáticas de salud mental y dolor (ver apartado 4). Además, en cuanto a seguridad, en la mayoría de los ensayos clínicos controlados, las macrodosis de psilocibina fueron bien toleradas con muy bajos efectos secundarios cuando se administraron en entornos controlados con acompañamiento psicológico (Plazas y Faraone, 2023). A nivel cognitivo, la administración controlada de psilocibina no genera deterioro en funciones como la memoria de trabajo, la atención sostenida o la flexibilidad cognitiva (Rucker et al., 2022). Tampoco se observaron alteraciones clínicamente significativas en presión arterial ni frecuencia cardíaca en la mayoría de los participantes sanos o con enfermedades tratadas (Roscoe y Lozy, 2022).

En cuanto a microdosis, teniendo en cuenta que la ingesta no produce alteraciones cognitivas no habría riesgos cognitivos y emocionales. Sí, teóricamente, existen riesgos de cardiotoxicidad y fibrosis tisular por activación del receptor 5-HT_{2B}; sin embargo se ha demostrado que las triptaminas como la psilocibina muestran baja afinidad por ese receptor, a diferencia de compuestos derivados del ácido lisérgico como la metisergida que fue retirada del mercado (Schindler et al., 2022). Así, la psilocibina no muestra potencial de inducir abuso, ya que no involucra la activación de los circuitos córtico mesolímbicos. Además su toxicidad es muy baja, con un LD₅₀ = 280 mg/kg en ratas lo que equivaldría a un consumo aproximado de 16,8 gr de psilocibina pura en una persona de 60 kg. Entonces, se necesitaría ingerir 17 kg de hongos frescos (1,7 kg de hongos secos) para alcanzar esta dosis tóxica (Henríquez-Hernández et al., 2023).

Discusión y conclusión

Con el resurgimiento y la ampliación de los usos terapéuticos de psicodélicos, incluida la psilocibina, se desplegaron una diversidad de fuentes y métodos de obtención de psilocibina que plantea un abanico de posibilidades terapéuticas, así como desafíos en la estandarización, accesibilidad, seguridad y eficacia de los compuestos utilizados en entornos terapéuticos. En dicho contexto, las micro y macrodosis de psilocibina para tratar diferentes problemáticas de salud representan estrategias complementarias. Mientras las macrodosis han acumulado mayor respaldo empírico en contextos biomédicos clínicos formales, la microdosis continúa siendo objeto de creciente interés en estudios preliminares y relatos de usuarios. La investigación futura deberá ir

clarificando sus respectivas indicaciones, mecanismos y perfiles de seguridad para consolidar su integración dentro del arsenal terapéutico en salud mental y otras problemáticas de salud.

Los ensayos clínicos con macrodosis de psilocibina apuntan principalmente a generar conocimiento y terapéuticas para tratar patologías de salud mental y dolor. Diversas investigaciones muestran que la acción neurofisiológica de la ingesta de psilocibina se ejerce sobre múltiples niveles del funcionamiento cerebral, desde la neurotransmisión y disminución de la neuroinflamación hasta la reconfiguración de redes neuronales. Además, la reducción de la rigidez funcional de circuitos implicados en la autorreferencia, modulación de la actividad límbica, inducción plasticidad y promoción de estados de conciencia son características que potencialmente se asocian a los buenos resultados en el tratamiento de patologías de salud mental. Sin embargo, la propia implicancia de estos mecanismos en el bienestar de las personas exige precaución y responsabilidad en su aplicación terapéutica, abriendo un campo novedoso para la investigación y la innovación. Al respecto, toda la información revisada apunta a que es de central importancia el acompañamiento terapéutico en el uso de psilocibina, tanto en su modalidad de macrodosis como de microdosis.

Un número creciente de estudios preliminares y reportes de caso ha sugerido que la microdosificación de psilocibina podría inducir mejoras en el estado de ánimo, la concentración, reducción ansiedad y dolor sin generar efectos psicodélicos evidentes. Aunque los mecanismos neurobiológicos involucrados aún no se comprenden completamente, se ha propuesto que estas dosis bajas podrían modular la actividad serotoninérgica, controlar la homeostasis inflamatoria y favorecer mecanismos de neuroplasticidad. A diferencia de las macrodosis, la evidencia controlada sigue siendo limitada.

En definitiva, el uso de psilocibina avanza como una estrategia terapéutica con eficacia en diferentes problemáticas de salud mental y dolor, con un perfil de seguridad favorable, tanto en su modalidad de macrodosis como en microdosificación. Cada modalidad plantea implicancias éticas distintas: mientras la macrodosis requiere considerar la vulnerabilidad emocional y los posibles efectos desestructurantes de la experiencia, la microdosis, aunque más sutil en sus efectos inmediatos, plantea desafíos en cuanto al seguimiento prolongado, la dosificación precisa y la interpretación subjetiva de los cambios percibidos. Por otro lado, los usos terapéuticos de la psilocibina por fuera de esquemas biomédicos reduccionistas, tanto en el resurgir y expansión de los últimos años como en el uso a futuro, exige repensar los marcos de validación de conocimientos y prácticas en salud. Por ejemplo, la eficacia no puede atribuirse exclusivamente a la sustancia, sino que depende del entramado entre la molécula, el contexto, la experiencia subjetiva y la relación terapéutica. Este enfoque global cuestiona el reduccionismo biomédico tradicional, a la vez que busca ampliar la lógica de los ensayos clínicos y abrir la posibilidad de integrar vivencias y conocimientos psicológicos, sociales y ancestrales tanto de los pacientes como de los miembros del Equipo de Salud.

Bibliografía

- Aaronson, S. T., Van Der Vaart, A., Miller, T., Lapratt, J., Swartz, K., Shoultz, A., Lauterbach, M., Sackeim, H. A. y Suppes, T. (2024). Single-Dose Synthetic Psilocybin with Psychotherapy for Treatment-Resistant Bipolar Type II Major Depressive Episodes: A Nonrandomized Open-Label Trial. *JAMA Psychiatry*, 81(6), 555–562. <https://doi.org/10.1001/JAMAPSYCHIATRY.2023.4685>
- Askey, T., Lasrado, R., Maiarú, M. y Stephens, G. J. (2024). Psilocybin as a novel treatment for chronic pain. *British Journal of Pharmacology*. <https://doi.org/10.1111/BPH.17420>
- Becker, A. M., Holze, F., Grandinetti, T., Klaiber, A., Toedtli, V. E., Kolaczynska, K. E., Duthaler, U., Varghese, N., Eckert, A., Grünblatt, E. y Liechti, M. E. (2022). Acute Effects of Psilocybin After Escitalopram or Placebo Pretreatment in a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Crossover Study in Healthy Subjects. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 111(4), 886–895. <https://doi.org/10.1002/CPT.2487>.
- Bottaccioli, F. y Bottaccioli, A. G. (2022). La psiconeuroendocrinología, un paradigma sistémico de base molecular, fundamental para la salud del individuo y de la humanidad (Ed. de Pinelatioamericana, Trad.). *Pinelatioamericana*, 2(3), 171-184. <https://revistas.unc.edu.ar/index.php/pinelatam/article/view/39246>
- Carhart-Harris, R., Giribaldi, B., Watts, R., Baker-Jones, M., Murphy-Beiner, A., Murphy, R., Martell, J., Blemings, A., Erritzoe, D. y Nutt, D. J. (2021). Trial of Psilocybin versus Escitalopram for Depression. *New England Journal of Medicine*, 384(15), 1402–1411. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2032994>
- Carhart-Harris, R. L. y Goodwin, G. M. (2017). The Therapeutic Potential of Psychedelic Drugs: Past, Present, and Future. *Neuropsychopharmacology*, 42(11), 2105. <https://doi.org/10.1038/npp.2017.84>
- Carod-Artal, F. J. (2015). Hallucinogenic drugs in pre-Columbian Mesoamerican cultures. *Neurología (English Edition)*, 30(1), 42–49. <https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2011.07.010>
- Davis, A. K., Barrett, F. S., May, D. G., Cosimano, M. P., Sepeda, N. D., Johnson, M. W., Finan, P. H. y Griffiths, R. R. (2021). Effects of Psilocybin-Assisted Therapy on Major Depressive Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*, 78(5), 481–489. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.3285>
- Daws, R. E., Timmermann, C., Giribaldi, B., Sexton, J. D., Wall, M. B., Erritzoe, D., Roseman, L., Nutt, D. y Carhart-Harris, R. (2022). Increased global integration in the brain after psilocybin therapy for depression. *Nature Medicine*, 28(4), 844–851. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01744-z>
- Garakani, A., Alexander, J. L., Sumner, C. R., Pine, J. H., Gross, L. S., Raison, C. L., Aaronson, S. T. y Baron, D. A. (2023). Psychedelics, With a Focus on Psilocybin: Issues for the Clinician. *Journal of Psychiatric Practice*, 29(5), 345–353. <https://doi.org/10.1097/PRA.0000000000000729>
- Gibbons, W. J., McKinney, M. G., O'Dell, P. J., Bollinger, B. A. y Jones, J. A. (2021). Homebrewed psilocybin: can new routes for pharmaceutical psilocybin production enable recreational use? *Bioengineered*, 12(1), 8863. <https://doi.org/10.1080/21655979.2021.1987090>
- Griffiths, R. R., Johnson, M. W., Carducci, M. A., Umbricht, A., Richards, W. A., Richards, B. D., Cosimano, M. P. y Klinedinst, 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>
- Grimm, O., Kraehenmann, R., Preller, K. H., Seifritz, E. y Vollenweider, F. X. (2018).

- Psilocybin modulates functional connectivity of the amygdala during emotional face discrimination. *European Neuropsychopharmacology*, 28(6), 691–700. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2018.03.016>
- Guzmán, G. (2008). Hallucinogenic mushrooms in Mexico: An overview. *Economic Botany*, 62(3), 404–412. <https://doi.org/10.1007/s12231-008-9033-8>
- Henríquez-Hernández, L. A., Rojas-Hernández, J., Quintana-Hernández, D. J. y Borkel, L. F. (2023). Hofmann vs. Paracelsus: Do Psychedelics Defy the Basics of Toxicology? A Systematic Review of the Main Ergolamines, Simple Tryptamines, and Phenylethylamines. *Toxics*, 11(2), 148. <https://doi.org/10.3390/toxics11020148>
- Kato, K., Kleinhenz, J. M., Shin, Y. J., Coarfa, C., Zarrabi, A. J. y Hecker, L. (2025). Psilocybin treatment extends cellular lifespan and improves survival of aged mice. *Npj Aging*, 11:e55, 1-7. <https://doi.org/10.1038/s41514-025-00244-x>
- Kinderlehrer, D. A. (2023). The Effectiveness of Microdosed Psilocybin in the Treatment of Neuropsychiatric Lyme Disease: A Case Study. *International Medical Case Reports Journal*, 16, 109–115. <https://doi.org/10.2147/IMCRJ.S395342>
- Kraehenmann, R., Preller, K. H., Scheidegger, M., Pokorny, T., Bosch, O. G., Seifritz, E. Y Vollenweider, F. X. (2015). Psilocybin-induced decrease in amygdala reactivity correlates with enhanced positive mood in healthy volunteers. *Biological Psychiatry*, 78(8), 572–581. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.04.010>
- Lyes, M., Yang, K. H., Castellanos, J. y Furnish, T. (2023). Microdosing psilocybin for chronic pain: a case series. *Pain*, 164(4), 698–702. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000778>
- Masson, J., Emerit, M. B., Hamon, M. y Darmon, M. (2012). Serotonergic signaling: multiple effectors and pleiotropic effects. *Wiley Interdisciplinary Reviews: Membrane Transport and Signaling*, 1(6), 685–713. <https://doi.org/10.1002/wmts.50>
- Milne, N., Thomsen, P., Mølgaard Knudsen, N., Rubaszka, P., Kristensen, M., y Borodina, I. (2020). Metabolic engineering of *Saccharomyces cerevisiae* for the de novo production of psilocybin and related tryptamine derivatives. *Metabolic Engineering*, 60, 25-36. <https://doi.org/10.1016/j.ymben.2019.12.007>
- Modlin, N. L., Miller, T. M., Rucker, J. J., Kirlic, N., Lennard-Jones, M., Schlosser, D. y Aaronson, S. T. (2023). Optimizing outcomes in psilocybin therapy: Considerations in participant evaluation and preparation. *Journal of Affective Disorders*, 326, 18–25. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.01.077>
- Moliner, R., Girysh, M., Brunello, C. A., Kovaleva, V., Biojone, C., Enkavi, G., Antenucci, L., Kot, E. F., Goncharuk, S. A., Kaurinkoski, K., Kuutti, M., Fred, S. M., Elsilä, L. V., Sakson, S., Cannarozzo, C., Diniz, C. R. A. F., Seiffert, N., Rubiolo, A., Haapaniemi, H., ... Castrén, E. (2023). Psychedelics promote plasticity by directly binding to BDNF receptor TrkB. *Nature Neuroscience*, 26(6), 1032–1041. <https://doi.org/10.1038/s41593-023-01316-5>
- Mortaheb, S., Fort, L. D., Mason, N. L., Mallaroni, P., Ramaekers, J. G. y Demertzi, A. (2024). Dynamic Functional Hyperconnectivity After Psilocybin Intake Is Primarily Associated With Oceanic Boundlessness. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 9(7), 681–692. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2024.04.001>
- Nutt, D., Erritzoe, D. y 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>
- Plazas, E. y Faraone, N. (2023). Indole Alkaloids from Psychoactive Mushrooms: Chemical and Pharmacological Potential as Psychotherapeutic Agents. *Biomedicines*, 11(2), 461. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11020461>

- Rivera-García, M. T. y Cruz, S. L. (2023). The Resurgence of Hallucinogen Drugs in Clinical Research. *Revista de Investigación Clínica*, 75(3), 169–178. <https://doi.org/10.24875/RIC.23000108>
- Rootman, J. M., Kiraga, M., Kryskow, P., Harvey, K., Stamets, P., Santos-Brault, E., Kuypers, K. P. C. y Walsh, Z. (2022). Psilocybin microdoses demonstrate greater observed improvements in mood and mental health at one month relative to non-microdosing controls. *Scientific Reports*, 12(1), 11091. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-14512-3>
- Roscoe, J. y Lozy, O. (2022). Can psilocybin be safely administered under medical supervision? A systematic review of adverse event reporting in clinical trials. *Drug Science, Policy and Law*, 8. <https://doi.org/10.1177/20503245221085222>
- Rucker, J. J., Marwood, L., Ajantaival, R. L. J., Bird, C., Eriksson, H., Harrison, J., Lennard-Jones, M., Mistry, S., Saldarini, F., Stansfield, S., Tai, S. J., Williams, S., Weston, N., Malievskaia, E. y Young, A. H. (2022). The effects of psilocybin on cognitive and emotional functions in healthy participants: Results from a phase 1, randomised, placebo-controlled trial involving simultaneous psilocybin administration and preparation. *Journal of Psychopharmacology*, 36(1), 114–125. <https://doi.org/10.1177/02698811211064720>
- Schindler, E. A. D., Sewell, R. A., Gottschalk, C. H., Luddy, C., Flynn, L. T., Zhu, Y., Lindsey, H., Pittman, B. P., Cozzi, N. V. y D'Souza, D. C. (2022). Exploratory investigation of a patient-informed low-dose psilocybin pulse regimen in the suppression of cluster headache: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Headache*, 62(10), 1383–1394. <https://doi.org/10.1111/head.14420>
- Valente, N., Acosta, L. E., Piazza, N., Da Col, J., Puili Alippi, T. y Lavagnino, N. J. (2025). Análisis cuantitativo situado de experiencias terapéuticas con microdosis de hongos psicocibios en Argentina durante el año 2022. *Eleusis*, 2 (2), 40-58. <http://laboratoriocannabis.web.unq.edu.ar/wp-content/uploads/sites/191/2025/03/Valente-Copiar.pdf>
- Vargas, M. V., Dunlap, L. E., Dong, C., Carter, S. J., Tombari, R. J., Jami, S. A., Cameron, L. P., Patel, S. D., Hennessey, J. J., Saeger, H. N., McCorvy, J. D., Gray, J. A., Tian, L. y Olson, D. E. (2023). Psychedelics promote neuroplasticity through the activation of intracellular 5-HT_{2A} receptors. *Science*, 379(6633), 700–706. <https://doi.org/10.1126/science.adf0435>
- Vollenweider, F. X. y Kometer, M. (2010). The neurobiology of psychedelic drugs: implications for the treatment of mood disorders. *Nature Reviews Neuroscience*, 11(9), 642–651. <https://doi.org/10.1038/nrn2884>
- Vollenweider, F. X. y 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>
- Wallach, J., Cao, A. B., Calkins, M. M., Heim, A. J., Lanham, J. K., Bonniwell, E. M., Hennessey, J. J., Bock, H. A., Anderson, E. I., Sherwood, A. M., Morris, H., de Klein, R., Klein, A. K., Cuccurazzu, B., Gamrat, J., Fannana, T., Zauhar, R., Halberstadt, A. L. y McCorvy, J. D. (2023). Identification of 5-HT_{2A} receptor signaling pathways associated with psychedelic potential. *Nature Communications*, 14(1), 8221. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-44016-1>
- Yaden, D. B., Gukasyan, N. y Nayak, S. M. (2024). Psilocybin in Bipolar II Study Provides Preliminary Data on Safety. *JAMA Psychiatry*, 81(6), 541–542. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2023.4680>
- Yu, S. J., Wu, K. J., Wang, Y. S., Bae, E., Chianelli, F., Bambakidis, N. y Wang, Y. (2024). Neuroprotective effects of psilocybin in a rat model of stroke. *BMC Neuroscience*, 25(1), 49. <https://doi.org/10.1186/s12868-024-00903-x>
- Zarankin, M., Pellegrini, M. S., & Zenteno, F. (2024). Tratamiento con microdosis de hongos

con psilocibina en trastorno depresivo mayor: reporte de un caso. *Vertex (Buenos Aires, Argentina)*, 35 (164, abr.jun.), 33–39. <https://doi.org/10.53680/vertex.v35i164.544>

Originalidad:

Este artículo es original y no ha sido enviado para su publicación a otro medio en forma completa o parcial.

Limitaciones de responsabilidad:

La responsabilidad de este trabajo es exclusivamente de sus autores.

Conflicto de interés:

Ninguno

Fuentes de apoyo:

El presente trabajo no contó con fuentes de financiación.

Cesión de derechos:

Los autores de este trabajo ceden el derecho de autor a la revista *Pinelatioamericana*.

Contribución de los autores:

Los autores han elaborado y participado en cada una de las etapas del manuscrito, se hacen públicamente responsables de su contenido y aprueban esta versión final.