

Revisión rápida de evidencia y recomendaciones del Consejo Consultor sobre la Psilocibina de Oregon

30 de julio de 2021

Autores: Grupo de redacción de la revisión de evidencia sobre la psilocibina de Oregon*

*Miembros del grupo de redacción:

Atheir I. Abbas, MD, PhD
Profesor adjunto
Departamento de Neurociencia del Comportamiento
Departamento de Psiquiatría
Oregon Health & Science University

Angela Carter, ND
Terapeuta de masajes y partera
Presidenta del Consejo Comunitario Consultor del Programa de Salud Transgénero de la OHSU
Supervisora del Proyecto Fireside

Thomas Jeanne, MD, MPH
Oficial estatal adjunto de salud
Autoridad de Salud de Oregon
División de Salud Pública

Rachel Knox, MD, MBA
Endocannabinologista y Consultora de Equidad de Salud
Doctors Knox, Inc., ACHEM

P. Todd Korthuis, MD, MPH
Profesor
Departamento de Medicina
Departamento de Salud Pública (secundario)
Director de la Sección de Medicina de Adicciones
Oregon Health & Science University

Ali Hamade, PhD
Epidemiólogo estatal adjunto
Autoridad de Salud de Oregon
División de Salud Pública

Christopher Stauffer, MD
Profesor adjunto
Departamento de Psiquiatría
Oregon Health & Science University

Jessie Uehling, PhD
Profesor adjunto
Colegio de Ciencias Agrícolas
Departamento de Botánica y Patología Vegetal
Universidad del Estado de Oregon

Agradecimientos:

Los autores desean agradecerle a Tracy Dana por su ayuda con la búsqueda bibliográfica para la revisión rápida y a Sarann Bielavitz por las referencias relacionadas con el formato y la corrección.

Resumen

Los ensayos clínicos de alta calidad de fase 1 y 2 sugieren que la psilocibina es eficaz en la reducción de la depresión y la ansiedad, incluso en las afecciones que ponen en peligro la vida. Los tamaños de los efectos de los ensayos del tratamiento con psilocibina son grandes, aunque la diversidad limitada de los participantes en los ensayos clínicos limita su carácter generalizable. En todos estos ensayos, la psilocibina se administró en el contexto de consejería de apoyo en las semanas anteriores y posteriores a la dosificación. La FDA ha designado a la psilocibina como una terapia nueva para el tratamiento de la depresión, lo cual indica que la evidencia clínica de preparación puede representar una mejora significativa por encima de las terapias existentes. Las investigaciones iniciales también sugieren que la psilocibina puede ser eficaz en la reducción del consumo problemático de alcohol y tabaco. En los diferentes estudios, la psilocibina incrementa el bienestar espiritual, lo cual puede mediar otros beneficios observados. Los participantes de los estudios también califican comúnmente sus experiencias con la psilocibina como altamente significativas.

Los efectos transitorios, que incluyen náusea, vómito, dolor de cabeza, incrementos en la frecuencia cardíaca, incrementos en la presión arterial, prolongación del intervalo QT, aflicción, ansiedad, miedo, sentimientos de aislamiento, preocupación con la muerte, trastorno de pensamiento transitorio y paranoia transitoria, pueden ocurrir de una forma dependiente de las dosis después del uso de la psilocibina en entornos supervisados. Se han reportado efectos adversos graves o a largo plazo poco frecuentes, como un empeoramiento sostenido de la depresión y la ansiedad, pero su vínculo con el tratamiento con psilocibina no está claro. Un historial de consumo no supervisado de psilocibina durante toda la vida se asocia con un menor riesgo de síntomas de salud mental en las encuestas basadas en poblaciones. Se utilizan prácticas de selección bien establecidas para excluir a las personas que se cree que están en riesgo de tener efectos adversos debido a la psilocibina, pero hay pocas herramientas específicas a la psilocibina disponibles para identificar a las personas con más probabilidades de tener beneficios o daños debido a la psilocibina.

Los ensayos clínicos publicados han administrado psilocibina biosintetizada, pero el consumo de hongos ha sido la forma principal de psilocibina que se utiliza en entornos tradicionales y no supervisados. *Psilocybe cubensis* es la especie de hongos mejor caracterizada para la producción, aunque las concentraciones de psilocibina y psilocina varían mucho según el peso seco de hongos. Existen tecnologías establecidas para analizar los productos comerciales de hongos con el fin de cuantificar la concentración de psilocibina y los posibles contaminantes.

1. Introducción

Las culturas indígenas han utilizado los psicodélicos durante milenios.^{1,2,3} Los pueblos indígenas con uso documentado de especies de hongos psicodélicos que contienen psilocibina incluyen náhuatl, mayas, olmecas, mazatecos, chinantecos, mixes, zapotecas, chatinos, colimas, purépechas y totonacas de México⁴ y algunos de los pueblos de Centroamérica y Sudamérica.⁵ Cabe destacar que los curanderos mazatecos, incluida María Sabina, utilizaban hongos con psilocibina (por ejemplo, los niños santos o teonanacotl) para entender los procesos de las enfermedades y los caminos hacia la salud holística. En las ceremonias tradicionales, o veladas, tanto el proveedor como el destinatario usan hongos con psilocibina, junto con cantos para invocar a los seres espirituales que buscan disipar las influencias malignas y reemplazarlas con influencias benéficas.⁶ En Estados Unidos, el interés y la investigación enfocadas en la psilocibina han variado con el tiempo, pero ha habido un aumento significativo que es, en parte, resultado de pruebas más nuevas y bien diseñadas de fase 1 y 2 que sugieren que puede tener propiedades terapéuticas únicas para las condiciones de salud mental.

En 2020, los residentes de Oregon votaron a favor de la Medida 109, la cual le ordena a la Autoridad de Salud de Oregon (OHA, por sus siglas en inglés) que establezca reglas y regulaciones para apoyar la prestación de servicios de psilocibina. La Medida 109 también requiere que el Consejo Consultor sobre Psilocibina proporcione a la OHA un resumen enfocado de evidencia científica y de otro tipo disponible y recomendaciones, según lo descrito en la Sección 11 de la Medida 109, con el fin de apoyar el desarrollo de un marco de trabajo para los servicios de psilocibina en Oregon:

Medida 109, Sección 11 (3):

El 30 de junio de 2021 o antes, y periódicamente después de esa fecha, el consejo deberá presentar sus resultados y recomendaciones a la Autoridad de Salud de Oregon acerca de las investigaciones y los estudios médicos, psicológicos y científicos disponibles, y otra información relacionada con la seguridad y la eficacia de la psilocibina para tratar enfermedades de salud mental, incluyendo, entre otras, adicciones, depresión, trastornos de ansiedad y angustia psicológica relacionada con el final de la vida.

El objetivo de esta revisión rápida es resaltar trabajos publicados de alta calidad que sean particularmente pertinentes, en lugar de proporcionar una investigación sistemática exhaustiva de la bibliografía publicada. Con su enfoque en la evidencia científica publicada, el informe excluye experiencias, conocimientos y sabiduría significativas de los pueblos indígenas y de otras comunidades e instituciones no representadas en la literatura científica. El Consejo Consultor sobre la Psilocibina de Oregon mejorará este informe con información crucial proveniente de estas comunidades antes de que se implemente completamente la Medida 109.

2. Métodos

El Subcomité de Investigación del Consejo Consultivo sobre Psilocibina investigó, revisó y resumió la bibliografía disponible relacionada con la eficacia y la seguridad de la psilocibina, con el fin de abordar preguntas clave, las cuales recibieron la aprobación de todo el consejo el 28 de abril de 2021. El Subcomité de Investigación llevó a cabo la revisión rápida a lo largo de ocho semanas usando la metodología de revisión rápida de la Organización Mundial de la Salud para resumir sistemáticamente evidencia que oriente las políticas públicas en un periodo corto de tiempo.⁷ Un bibliotecario de investigación experimentado buscó en Ovid Medline, PsycINFO y la Biblioteca de Cochrane artículos publicados desde la fecha de las primeras entradas hasta el 6 de mayo de 2021, en español, ruso, alemán, danés, inglés y holandés. Los términos de búsqueda específicos incluyeron psilocibina, psilocina (el metabolito activo principal de la psilocibina), hongo, ensayos controlados aleatorizados,

revisión sistemática, metaanálisis y evaluación de riesgos. Las estrategias completas de búsqueda están disponibles en el apéndice 5.

La búsqueda identificó 632 citas. Los miembros del subcomité de investigación revisaron todos los resúmenes e identificaron 273 artículos relevantes para una revisión del texto completo (163 artículos para las preguntas clave 1 y 2, y 110 artículos para la pregunta clave 4). Se identificó una publicación relevante para la pregunta clave 3. Excluimos comentarios y artículos que no estaban relacionados con sujetos humanos, psilocibina o resultados clínicos.

Se les dio prioridad a las revisiones sistemáticas y a los ensayos aleatorios publicados para la síntesis de la evidencia. Los miembros del Subcomité de Investigación complementaron la búsqueda bibliográfica con publicaciones adicionales pertinentes evaluadas por pares cuando no se encontraron ensayos aleatorios disponibles y para brindar información contextual.

La Autoridad de Salud de Oregon obtuvo una revisión externa por parte de pares expertos antes de la publicación del informe el 30 de julio de 2021. Se tiene programado un periodo de comentarios públicos en agosto de 2021.

3. Resumen de las preguntas clave

El Consejo Consultor sobre la Psilocibina aprobó las siguientes preguntas clave (PC) para orientar la revisión de la evidencia:

PC1. ¿Cuáles son los beneficios y los riesgos* potenciales de la psilocibina en entornos controlados para las personas que buscan servicios para mejorar los síntomas específicos de su afección y la calidad de vida en las siguientes categorías?

- a. Depresión
- b. Trastornos de ansiedad y trastorno obsesivo compulsivo (TOC)
- c. Trastornos relacionados con el trauma, incluido el trauma racial
- d. Trastornos por consumo de sustancias
- e. Cuidados paliativos
- f. Espiritualidad
- g. Otros padecimientos

PC2. ¿Cuáles son los beneficios y los riesgos* potenciales del uso no supervisado de la psilocibina?

Subpreguntas de las PC 1 y 2: ¿De qué forma varían los beneficios y los riesgos potenciales de la psilocibina por subgrupos de población, incluidos, entre otros, la dosificación, la fuente de psilocibina, la edad, el entorno, la coingestión o las características personales?

PC3. ¿Cuáles son las herramientas de evaluación de riesgos de proveedores o pacientes que pueden identificar a las personas que podrían verse beneficiadas o perjudicadas con la terapia asistida con psilocibina?

PC4. ¿Cuáles son los beneficios y los riesgos* potenciales relativos de diferentes fuentes de psilocibina?

*Esto incluye riesgos interpersonales, médicos y psicológicos.

4. Síntesis de la evidencia

PC1. ¿Cuáles son los beneficios y los riesgos* potenciales de la psilocibina en entornos controlados para las personas que buscan tratamiento para mejorar los síntomas específicos de su afección y la calidad de vida en las siguientes categorías?

Beneficios potenciales, incluidos los beneficios interpersonales, médicos y psicológicos:

Castro Santos y Marques⁸ publicaron una revisión sistemática de evidencia clínica sobre la psilocibina para el tratamiento de trastornos psiquiátricos. Identificaron nueve publicaciones que abarcaron siete ensayos clínicos independientes: tres sobre ansiedad y depresión relacionadas con el cáncer que amenaza la vida^{9,10,11} (N=92); dos sobre la depresión resistente al tratamiento¹² (N=20) y una iteración anterior del mismo ensayo¹³ (N=12); dos sobre el trastorno por consumo de tabaco¹⁴ (N=15) y un seguimiento a largo plazo con el mismo grupo;¹⁵ uno sobre el trastorno por consumo de alcohol¹⁶ (N=10); y uno sobre el trastorno obsesivo compulsivo¹⁷ (N=9). Los autores concluyeron que los resultados de estos estudios sugieren que existe un "potencial terapéutico sustancial" y señalan que deben hacerse más investigaciones para confirmar los resultados y explorar los mecanismos subyacentes. Asimismo, Goldberg *et al.*, 2020¹⁸ demostraron tamaños grandes de efectos estadísticamente significativos de terapia con psilocibina para la depresión y la ansiedad en un metaanálisis de cuatro de estos ensayos clínicos⁹⁻¹² (N=117). Identificamos tres ensayos adicionales que confirman y desarrollan los resultados anteriores¹⁹⁻²¹, así como un ensayo sobre una indicación no psiquiátrica: migrañas.²² Estos once ensayos clínicos se describen con mayor detalle más adelante.

a. Depresión

En un ensayo piloto de etiqueta abierta con escalada de dosis en pacientes con trastorno depresivo mayor de moderado a severo resistente al tratamiento (n=12), la depresión que se midió con el Inventario Rápido de Síntomas Depresivos se redujo a los 3 meses posteriores al tratamiento.¹³ El 67 % logró la remisión del trastorno depresivo mayor en la primera semana y el 42 % mantuvo la remisión a los 3 meses. El protocolo incluyó cuatro horas de sesiones de preparación y una sesión informativa ("*debriefing*") posterior a la psilocibina. Este estudio se consideró como alto riesgo de sesgo debido al tamaño pequeño de la muestra, a la falta de control de placebo/método ciego y a que no hubo corrección para las múltiples comparaciones.

En un ensayo cruzado aleatorio de dos dosis de psilocibina (20 mg/70 kg y 30 mg/70 kg, con intervalo de 1.6 semanas) con un control de lista de espera, los participantes con trastorno depresivo mayor de moderado a grave (n= 24) experimentaron reducciones en las escalas de evaluación de la depresión de GRID-Hamilton (GRID-HAMD) que favorecieron el brazo de tratamiento inmediato con tamaños grandes de efectos en la semana 5 (Cohen: $d=2.5$, $p<.001$) y la semana 8 ($d=2.6$, $p<.001$).²⁰ El 54 % logró la remisión del trastorno depresivo mayor a las cuatro semanas, con un riesgo moderado de sesgo debido a la falta de grupo de control de placebo y método ciego. El protocolo incluyó 8 horas de sesiones de terapia de preparación y 2-3 horas de sesiones de terapia de integración.

En un ensayo aleatorio doble ciego de dos dosis de psilocibina (25 mg) versus escitalopram, 10-20 mg/día, durante 6 semanas, para el tratamiento del trastorno depresivo mayor (n=59), los participantes en ambos brazos experimentaron disminuciones en la medida de síntomas depresivos del Inventario Rápido de Sintomatología Depresiva - Autoinforme (QIDS-SR-16) a las 6 semanas, sin una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de psilocibina y el grupo de escitalopram a las 6 semanas.²¹ El protocolo constó de 3 horas de terapia de preparación, dos sesiones de terapia de integración en persona y 6 llamadas telefónicas de integración adicionales.

En un ensayo de prueba de concepto de etiqueta abierta (psilocibina: 0.3 - 0.36 mg/kg) en hombres que tienen sexo con hombres y que eran sobrevivientes del SIDA a largo plazo (n=18) con

"desmoralización" de moderada a grave (es decir, "afrentamiento deficiente y un sentido de impotencia, desesperanza y pérdida de significado y propósito en la vida"),²³ la cual tiene una asociación más fuerte con las tendencias suicidas que con el trastorno depresivo mayor del *DSM*, los participantes experimentaron reducciones en la Escala II de Desmoralización autorreportada al final del tratamiento y a los 3 meses (tamaño estandarizado del efecto $\eta_p^2=.047$, 90% CI 0.21-0.60). Al final del tratamiento y a los 3 meses, el 88.9 % y el 66.7 % de los participantes, respectivamente, experimentaron reducciones clínicamente significativas constantes en la desmoralización.¹⁹ El protocolo consistió en 1.5 horas de terapia individual y 6 horas de sesiones de terapia grupal de preparación, además de 2 horas de terapia individual y 6-9 horas de sesiones de terapia grupal de integración. Los ensayos adicionales que analizaron la eficacia de la psilocibina en la depresión relacionada con el cáncer se describen en la sección de cuidados paliativos.

Actualmente, se están llevando a cabo ensayos clínicos adicionales de Fase 2 en múltiples sitios para la depresión resistente al tratamiento (NCT03775200, n=216) y el trastorno depresivo mayor (NCT03866174, n=80). Los ensayos continuos adicionales de psilocibina para la depresión incluyen: NCT04670081 (n=144), NCT03554174, NCT03715127, NCT03380442, NCT04630964, NCT04123314 (depresión en la enfermedad temprana de Alzheimer/deficiencia cognitiva leve), NCT04433845 (depresión en el trastorno bipolar II) y NCT04620759 (depresión en el trastorno por consumo de alcohol).

b. Trastornos de ansiedad y trastorno obsesivo compulsivo

Un pequeño estudio aleatorio de medidas repetidas con escalada de dosis sobre el tratamiento con psilocibina para el trastorno obsesivo compulsivo¹⁷ (n=9) documentó reducciones en la Escala Yale-Brown para el Trastorno Obsesivo-Compulsivo por hasta 24 horas después de la administración de la psilocibina. No hubo terapia de preparación o de integración asociada. Este estudio tiene un alto riesgo de sesgo debido al tamaño pequeño de su muestra y el periodo breve de seguimiento. Los ensayos adicionales que analizaron la eficacia de la psilocibina en la ansiedad relacionada con el cáncer se describen en la sección de cuidados paliativos.

Los ensayos clínicos continuos adicionales de psilocibina para el TOC incluyen: NCT03300947, NCT03356483, NCT04882839.

c. Trastornos relacionados con el trauma y trauma racial

Una revisión sistemática de alta calidad de las drogas psicoactivas para el tratamiento del trastorno por estrés postraumático (TEPT) no identificó ningún ensayo de psilocibina para el tratamiento del TEPT.²⁴

No hubo ensayos sobre el uso de la psilocibina para el trauma racial. Los ensayos clínicos publicados sobre la psilocibina incluyeron menos del 10 % de participantes provenientes de grupos minoritarios con poca representación. Una encuesta transversal en internet²⁵ de personas negras, indígenas y de color en Norteamérica que reportaron haber tenido una experiencia positiva con los psicodélicos en el pasado (n=313) y de los cuales el 37 % había usado psilocibina, le pidió a los participantes que calificaran las puntuaciones de la Escala de Síntomas de Trauma por Discriminación (TSDS, por sus siglas en inglés) antes y después de sus experiencias psicodélicas previas. Los encuestados reportaron reducciones en la puntuación de la TSDS después de consumir psicodélicos. El estudio tiene un alto riesgo de sesgo debido al diseño transversal, un sesgo potencial de selección y un sesgo potencial de recuerdo.

d. Trastornos por consumo de sustancias

Un ensayo de etiqueta abierta sin control con escalada de dosis combinó psilocibina (20 mg/70 kg, 30 mg/70 kg y una tercera dosis opcional de 20–30 mg/70 kg) con terapia cognitivo conductual para dejar

de fumar (6 horas de sesiones de consejería de preparación y hasta 10.5 horas de sesiones de consejería de integración).¹⁴ Los participantes con trastorno por consumo de tabaco (n=15) fumaban un promedio de 19 cigarrillos al día (rango 15–25) y, en promedio, ya habían tratado de dejar de fumar sin éxito en 6 ocasiones anteriores (rango 2–12). El ochenta por ciento de los participantes confirmó una abstinencia al tabaco a los seis meses. En un estudio de seguimiento, se confirmó que el 67 % presentaba abstinencia al tabaco a los 12 meses.¹⁵

Un ensayo de etiqueta abierta y medidas repetidas con escalada de dosis sobre dos sesiones de dosificación de psilocibina (0.3 mg/kg y 0.3–0.4 mg/kg, con intervalo de 8 semanas), en participantes con Dependencia al Alcohol del *DSM-IV* que no estaban actualmente en tratamiento (n=10), evaluó los cambios en los días de consumo de alcohol y los días de consumo elevado de alcohol.¹⁶ El protocolo incluyó 7 sesiones de Terapia de Estímulo Motivacional, además de 3 sesiones de preparación para la psilocibina y 2 sesiones de integración para la psilocibina. El tratamiento con psilocibina estuvo asociado con grandes reducciones en el porcentaje de días de consumo de alcohol ($d=1.19$, $p=.007$) y el porcentaje de días de consumo elevado de alcohol ($d=1.38$, $p=.004$) en las semanas 25-36, en comparación con los valores de referencia.

Los ensayos clínicos continuos adicionales de psilocibina para los trastornos por consumo de sustancias incluyen:

- Trastorno por consumo de alcohol: NCT02061293 (n=135), NCT04141501, NCT04410913, NCT04620759 (con trastorno depresivo mayor)
- Trastorno por consumo de tabaco: NCT01943994 (n=95)
- Trastorno por consumo de cocaína: NCT02037126
- Trastorno por consumo de opioides: NCT04161066 (en combinación con buprenorfina)

e. Cuidados paliativos (dolor, final de la vida, etc.)

Un ensayo clínico doble ciego de medidas repetidas y controlado por placebo¹⁰ seleccionó aleatoriamente a participantes (n=12) con cáncer en etapa avanzada y trastorno por estrés agudo, trastorno de ansiedad generalizada y trastorno de ansiedad del *DSM-IV* debido al cáncer, o trastorno de adaptación con ansiedad, para recibir psilocibina (0.2 mg/kg) versus niacina (250 mg) como un control activo. Todos los participantes recibieron psilocibina y un placebo con un intervalo de varias semanas, además de apoyo no estructurado. Los participantes no experimentaron una diferencia en la puntuación del Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo después del placebo versus la niacina. Después de recibir dosis de psilocibina o niacina, las puntuaciones del Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo disminuyeron en el seguimiento al mes y a los tres meses, pero las diferencias se atenuaron a los seis meses. La depresión, medida a través del Inventario de Depresión de Beck, mejoró en seis meses.

Un ensayo cruzado doble ciego controlado con placebo¹¹ analizó la psilocibina (0.3 mg/kg) versus la niacina (250 mg) como control activo con intervalo de siete semanas en participantes con un diagnóstico de cáncer potencialmente mortal y un trastorno de ansiedad del *DSM-IV* (n=29). El protocolo incluyó seis horas de terapia de preparación y 12 horas de terapia de integración, con apoyo adicional disponible por parte de terapeutas del estudio durante 26 semanas después de la sesión final del estudio. Las puntuaciones de depresión (Inventario de Depresión de Beck y Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión) y las puntuaciones de ansiedad (Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo y Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión) mejoraron después del tratamiento y se mantuvieron a los 6.5 meses con tamaños de efectos de d 0.82 a 1.29 de Cohen.

Un ensayo cruzado doble ciego controlado con placebo⁹ analizó la psilocibina (22 o 33 mg/70 kg) versus una dosis baja de psilocibina (1 o 3 mg/70 kg; considerada una dosis placebo) en participantes con un diagnóstico de cáncer potencialmente mortal y un trastorno de ansiedad y/o del estado de ánimo del *DSM-IV* (n=51). Cada participante recibió ambas dosis de psilocibina aproximadamente en intervalos de 5 semanas en un orden aleatorio, además de aproximadamente 7.9 horas de terapia de

preparación y aproximadamente 7 horas de terapia de integración. Los participantes que recibieron una dosis alta de psilocibina primero experimentaron mejoras en la Escala de Evaluación de Depresión de GRID-Hamilton (GRID-HAM-D-17) y la Escala de Evaluación de Ansiedad de Hamilton (HAM-A) (Cohen: $d=1.30$, $p<.001$ para depresión; Cohen: $d=1.23$, $p<.001$ para ansiedad). Las mejoras en la depresión y en la ansiedad siguieron siendo significativas para todos los participantes en el seguimiento a los 6 meses, en comparación con los valores de referencia. En el seguimiento a los 6 meses, el 71 % y el 63 % siguió en remisión por depresión y ansiedad, respectivamente, en el primer grupo de dosis alta; mientras que el 59 % y 50 % siguió en remisión por depresión y ansiedad, respectivamente, en el primer grupo de dosis baja.

Un metaanálisis²⁶ de tres ensayos clínicos de ansiedad y depresión relacionadas con el cáncer favoreció de forma significativa a la psilocibina versus el grupo de control con respecto a los efectos en la depresión (Inventario de Depresión de Beck) y la ansiedad (Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo).

Actualmente, se están llevando a cabo ensayos clínicos adicionales sobre la depresión en pacientes con cáncer (NCT04593563) y angustia existencial en los cuidados paliativos (NCT04754061).

f. Espiritualidad

Las culturas indígenas han utilizado los psicodélicos durante milenios en ceremonias religiosas y rituales místicos.¹⁻³ Las personas indígenas con uso documentado de especies de hongos psicodélicos que contienen psilocibina incluyen náhuatl, mayas, olmecas, mazatecas, chinantecos, mixes, zapotecas, chatinos, colimas, purépechas y totonacas de México⁴ y algunos de los pueblos indígenas en partes de Centroamérica y Sudamérica.⁵

Uno de los mecanismos propuestos para las mejoras observadas en los síntomas de depresión y ansiedad en los ensayos clínicos es un sentido de bienestar espiritual que muchas personas reportan durante el tratamiento con psilocibina. La fenomenología espiritual o las experiencias místicas en estos ensayos incluyen experiencia autorreportada de un significado más allá de uno mismo y un sentido de interconexión. Un histórico ensayo aleatorio, cruzado y doble ciego de alta calidad²⁷ de psilocibina facilitada por un terapeuta (30 mg/70 kg) versus un control activo (metilfenidato: 40mg/70kg) en voluntarios sanos y sin conocimientos sobre los psicodélicos evaluó medidas de experiencia mística usando la Escala de Misticismo²⁸ a las 7 horas y a los 60 días después de la ingestión. Los voluntarios recibieron cuatro sesiones de preparación con su terapeuta antes de cuatro sesiones de integración después del día en que se administró el medicamento. A los dos meses, los pacientes reportaron experiencias de significado personal sustancial y sentido espiritual relacionados con la exposición a la psilocibina. El sesenta y siete por ciento de los participantes calificaron su experiencia con la psilocibina como la experiencia o una de las cinco experiencias más significativas de sus vidas.

Una revisión sistemática²⁹ de los resultados del tratamiento con psicodélicos identificó 10 ensayos aleatorios que analizaron los cambios a largo plazo en la espiritualidad después de usar psilocibina. Nueve de estos 10 ensayos demostraron incrementos en las calificaciones de bienestar espiritual entre los 2 y 16 meses siguientes a la administración de la psilocibina. Cuatro de siete ensayos que reportaron una apertura a las experiencias documentaron cambios duraderos en la apertura.³⁰⁻³² Un ensayo reportó incrementos sostenidos en la frecuencia de la meditación³¹ y un ensayo documentó un incremento en la atención plena ("*mindfulness*").³²

g. Otros padecimientos:

Identificamos un ensayo aleatorio piloto de medidas repetidas²² sobre psilocibina versus placebo en personas con migrañas (n=10). El 20 % de los participantes reportaron al menos un 50 % de reducción después del placebo, mientras que el 50 % de los participantes reportaron una reducción del 50 % en los días de migraña a la semana después de tomar psilocibina.

Actualmente, se están llevando a cabo ensayos para evaluar la eficacia de la psilocibina para el tratamiento de migrañas (NCT03341689, NCT04218539), cefalea en brotes (NCT04280055, NCT02981173), dolor de cabeza después de una conmoción cerebral (NCT03806985), cefaleas neuralgiformes unilaterales de breve duración (NCT04905121), anorexia nerviosa (NCT04052568, NCT04505189, NCT04661514) y trastorno dismórfico corporal (NCT04656301).

Riesgos, incluidos riesgos interpersonales, médicos y psicológicos:

Al igual que con todas las intervenciones, la psilocibina está relacionada con otros efectos que generalmente se reportan en la literatura científica como efectos adversos o eventos adversos. En algunos casos, hemos elegido utilizar el adjetivo "adverso" para describir estos efectos y, en otros, hemos elegido no calificar los efectos. Esta decisión no implica certidumbre con respecto a si son o no efectos adversos. También queremos resaltar que muchos de estos efectos no se han vinculado de forma definitiva con algún daño real y que algunos (por ejemplo, ansiedad) podrían estar correlacionados positivamente con el beneficio terapéutico.

La psilocibina está asociada con riesgos que pertenecen a dos categorías principales: físicos y psicológicos. La mejor caracterización de estos efectos transitorios ocurre en los ensayos clínicos, muchos de los cuales se describen arriba, y en los cuales se cuantifican y se comparan la frecuencia y/o gravedad de los efectos adversos con las personas que recibieron un placebo o un tratamiento comparador activo. Estos efectos generalmente se observan durante el periodo de administración. La mayoría de los efectos parecen depender de la dosis: entre más alta la dosis, más común o intenso el efecto.³³⁻³⁵ Los ejemplos de efectos físicos adversos y transitorios incluyen náusea, vómito, dolor de cabeza, incremento en la frecuencia cardíaca, incrementos en la presión arterial y prolongación del intervalo QT (un cambio en la conducción eléctrica en el corazón).^{8,33} La psilocibina en un rango de dosis no incrementó la temperatura corporal.³⁶ Los ejemplos de efectos psicológicos transitorios incluyen aflicción, ansiedad o miedo, sentimientos de demencia, sentimientos de aislamiento, preocupación con la muerte, trastorno transitorio de pensamiento y paranoia transitoria.^{8,20,37} Algunos de los efectos adversos transitorios antes mencionados pueden ocurrir al mismo tiempo que los beneficios transitorios y duraderos.²⁰

Dahmane et al.³³ descubrieron en un pequeño grupo de voluntarios que la edad y el peso corporal no tenían efecto alguno en el área de la psilocina debajo de la curva (AUC) —una medida de exposición total a una droga y concentración máxima de plasma (C_{max})— y sugirieron que no es necesario ajustar la dosificación al peso corporal. Los autores sugirieron 25 mg de psilocibina como una dosis clínica en la cual no ocurre un cambio significativamente clínico en el intervalo QT, mientras que dosis más elevadas pueden empeorar la prolongación QTc. Estas consideraciones de dosis no toman en cuenta la microdosificación repetida de psilocibina, una práctica que puede requerir más estudios.

Las investigaciones científicas hasta la fecha sugieren que los efectos adversos a largo plazo debido a la psilocibina y a otros psicodélicos son poco frecuentes y la gran mayoría de los ensayos clínicos no reportan efectos adversos a largo plazo.^{11,29,38} Las personas con depresión³⁹ y las personas con trastornos por consumo de sustancias⁴⁰ han señalado específicamente una falta subjetiva de efectos adversos a largo plazo. Un pequeño subconjunto de personas experimentó efectos adversos menos transitorios, como "inestabilidad emocional" que desapareció en semanas o meses.⁴¹ La ansiedad y la depresión que persisten más allá del periodo de administración se han reportado en al menos dos personas.^{41,42} En una comparación directa entre la psilocibina y el escitalopram SSRI, la frecuencia de los eventos adversos y de los beneficios de la psilocibina fueron comparables con los del escitalopram.²¹

El síndrome de serotonina es una toxicidad relacionada con consumir una o más drogas que afectan a los transportadores o receptores de serotonina. La psilocibina actúa sobre los receptores de

serotonina. El riesgo de este síndrome varía considerablemente entre medicamentos y es más elevado cuando se combinan fármacos que afectan la serotonina.⁴³ El síndrome de serotonina no se ha reportado en los estudios clínicos con psilocibina y solo se encontró un artículo que detalla tres informes de caso.⁴⁴ El trastorno perceptivo persistente por alucinógenos (HPDD, por sus siglas en inglés) se ha asociado con el uso no supervisado de psicodélicos, principalmente LSD y cannabis.⁴⁵ Un informe de caso describe a una persona que experimentó HPDD después de consumir psilocibina y cannabis.⁴⁶ No se ha reportado este síndrome tras un uso clínico supervisado. El uso de la psilocibina en entornos de investigación con humanos⁴⁷ y en la comunidad⁴⁸ no se ha asociado con un uso compulsivo y repetitivo.

Debemos señalar que muchas de las investigaciones que describen efectos negativos transitorios tienen una mayor calidad, a menudo cuantificada en el entorno de un ensayo clínico aleatorio y controlado y, en algunos casos, con un comparador de placebo o fármaco activo. Esto fortalece el vínculo entre estos efectos adversos y la psilocibina, además de la cuantificación de su frecuencia y gravedad. Mucha de la literatura de investigación relacionada con eventos adversos más graves incluye informes de caso o descripciones de baja calidad de una o dos personas que experimentan estos eventos adversos en el contexto de un ensayo clínico. Debido a esto, es difícil establecer un vínculo definitivo entre estos eventos y la psilocibina, ya sea porque son poco frecuentes o porque no existe un vínculo real.

Muchos expertos en psicodélicos han resaltado la importancia del contexto ("*set and setting*" o actitud y entorno) en la administración de la psilocibina con respecto a algunos efectos negativos transitorios. Sin embargo, incluso en entornos de investigación muy controlados, las manifestaciones psicológicas transitorias, como la ansiedad y el miedo, son comunes.²⁷ Los datos agrupados de 23 estudios controlados por placebo sugieren que la dosis de psilocibina y las características del sujeto son los dos factores determinantes más cruciales de la experiencia con la psilocibina.⁴⁹ Algunos advierten en contra de la administración de psicodélicos a las personas que tienen un historial personal o familiar de trastornos psicóticos u otros trastornos psiquiátricos graves.³ En una comparación entre los efectos de los psicodélicos (no solo la psilocibina) y los síntomas de la esquizofrenia, Leptourgos et al.⁵⁰ descubrieron que los sujetos que usan psicodélicos pueden generalmente reconocer las distorsiones en su experiencia de la realidad, en comparación con la falta de percepción de las distorsiones de la realidad que se encuentran en la psicosis esquizofrénica.

Consumir hongos enteros puede tener riesgos potenciales adicionales. Las personas con alergias a los hongos presentan un riesgo de tener reacciones adversas a los productos fúngicos enteros. Consumir productos de hongos enteros presenta riesgos únicos, ya que las especies de hongos que producen psilocibina varían en cuanto a presencia y concentración de otros alcaloides indólicos bioactivos con homología estructural de psilocibina, como la beocistina.⁵¹⁻⁵⁴ Hay variabilidad en la presencia y la abundancia de feniletilaminas en los hongos que son estructuralmente relativas a las anfetaminas y que pueden inducir taquicardia, náusea y ansiedad.⁵⁵ Otras consideraciones de seguridad durante la producción de hongos incluyen la ingestión accidental debido al equipo de protección personal insuficiente y a los peligros ocupacionales relacionados con el cultivo de hongos y/o laboratorios moleculares/bioquímicos. También se han descrito reacciones adversas cuando se combinan hongos de psilocibina con alcohol, cannabis, cocaína y MDMA.⁵⁶

Información adicional relacionada con la PC1

Cabe destacar que hay resúmenes más detallados de muchos de los ensayos clínicos antes citados dentro de este documento en el Apéndice 1.

PC2. ¿Cuáles son los beneficios y los riesgos potenciales del uso no supervisado de la psilocibina?

Ningún ensayo aleatorio evalúa los beneficios y los riesgos potenciales del uso no supervisado de la psilocibina. Los datos limitados de estudios observacionales de personas con respecto al uso no supervisado sugieren que la mayoría de la gente que consume hongos con psilocibina sin supervisión experimenta beneficios subjetivos y riesgos mínimos. Los estudios retrospectivos sugieren que las personas que han consumido psilocibina en la comunidad raramente experimentan consecuencias adversas a largo plazo. Una revisión⁵⁷ de 6000 exposiciones a la psilocibina reportadas al Centro Nacional de Control de Envenenamientos entre 2000 y 2016 indicó que la mayoría de las llamadas fueron de adolescentes y hombres jóvenes y, en su mayoría, estuvieron asociadas con eventos adversos leves y moderados. Una revisión bibliográfica exhaustiva^{58,59} que abarca muchas décadas dio como resultado muy pocos informes de casos de morbilidad grave o mortandad relacionados con el uso no supervisado de la psilocibina en la comunidad. Los estudios retrospectivos señalan pocas muertes en las cuales se haya creído que la psilocibina haya sido la única droga utilizada; las pocas muertes reportadas generalmente fueron resultado de eventos como ahogamiento o accidentes automovilísticos.⁵⁷ Las circunstancias en la mayoría de los casos se representaron de forma muy deficiente.

En una encuesta representativa a nivel nacional de grupos familiares estadounidenses,⁶⁰ cualquier uso de por vida de psilocibina se asoció con menores probabilidades ajustadas de hospitalización por motivos de salud mental (cociente de probabilidades ajustadas (aOR)=0.7 [0.5–0.8]), medicamentos para el tratamiento de la salud mental (aOR=0.8 [0.7–0.9]), angustia psicológica grave (aOR=0.9 [0.8–1.0]) y diagnóstico de depresión (aOR=0.8 [0.7–1.0]). En un análisis aparte⁶¹ de estos datos, el uso de psicodélicos de por vida, incluida la psilocibina, se asoció con menores probabilidades de angustia psicológica en el mes anterior (cociente de probabilidades ponderadas (OR)=0.81 [0.72–0.91]), pensamientos suicidas en el último año (cociente de probabilidades ponderadas=0.86 [0.78–0.94]), planificación suicida en el último año (cociente de probabilidades ponderadas=0.71 [0.54–0.94]) e intento de suicidio en el último año (cociente de probabilidades ponderadas=0.64 [0.46–0.89]), mientras que el consumo ilícito de por vida de otras drogas estuvo altamente asociado con mayores probabilidades de tener estos resultados. De forma similar, cualquier consumo de por vida de psicodélicos clásicos, incluida la psilocibina, se asoció con menores probabilidades de hurto/robo en el último año (aOR=0.73 [0.65–0.83]), asalto en el último año (aOR = 0.88 [0.80–0.97]), arrestos en el último año por un delito contra la propiedad (aOR=0.78 [0.65–0.95]) y arrestos en el último año por un delito violento (aOR=0.82 [0.70–0.97]), mientras que el consumo de otras drogas incrementó las probabilidades de estos resultados.⁶²

Los estudios observacionales que intentaban evaluar los riesgos del consumo no supervisado generalmente tuvieron un riesgo más alto de sesgo debido a la falta de grupos de comparación o de estimaciones basadas en la población, y de diseños de estudios transversales. En 346 "malos viajes" con psilocibina autorreportados, había más mujeres representadas y los episodios estuvieron asociados con trastornos del pensamiento.⁶³ El uso de múltiples dosis de psilocibina en la misma sesión o en combinación con otras sustancias estuvo vinculado con la aparición de resultados negativos a largo plazo, mientras que el consumo de hongos en dosis altas únicas estuvo vinculado con emergencias autorreportadas relacionadas con una necesidad de recibir ayuda de los padres o de personal de respuesta ante emergencias.⁶³ En una encuesta en internet⁶⁴ para personas que consumen hongos con psilocibina (n=1993), los participantes reportaron experiencias desafiantes (es decir, "malos viajes"), mientras que tomar psilocibina tenía más probabilidades de tener resultados positivos para el neuroticismo en el Inventario de Personalidad de Diez Reactivos (*Ten-Item Personality Inventory*).

Subpregunta para las PC 1 y 2: ¿Qué diferencias hay en los beneficios y los riesgos potenciales del consumo de psilocibina entre subgrupos de población, incluyendo, entre otros, la dosificación, la fuente de psilocibina, la edad, el entorno, la coingestión o las características personales?

No se han realizado ensayos clínicos específicamente para evaluar los beneficios y los riesgos potenciales de la psilocibina en subgrupos de población. Los datos demográficos reportados acerca de la psilocibina indican que la mayoría de los participantes son hombres blancos cisgénero con educación universitaria y pocas comorbilidades médicas. Consistentes con las investigaciones sobre los ensayos clínicos de Fase 1 y 2 para el tratamiento con psilocibina, la mayoría de los ensayos publicados sobre la psilocibina excluyen a pacientes con condiciones psiquiátricas y médicas comórbidas. Por lo tanto, no podemos comentar acerca de las diferencias en la respuesta a la psilocibina por subgrupos de raza/grupo étnico, género o condiciones médicas. Esto limita las posibilidades de generalización de los ensayos clínicos disponibles actualmente.

Los beneficios y los riesgos potenciales de las fuentes sintéticas de psilocibina versus las que provienen de hongos se abordan en la pregunta clave 4. No hay ensayos clínicos comparables que comparen la psilocibina sintética con los hongos que contienen psilocibina.

PC3. ¿Cuáles son las herramientas de evaluación de riesgos de proveedores o pacientes que pueden identificar a las personas que podrían beneficiarse o experimentar un riesgo incrementado de eventos adversos debido a la terapia asistida con psilocibina?

No existen herramientas de evaluación de riesgos con validez científica para identificar a las personas que tienen probabilidades de recibir beneficios o daños de los servicios asistidos con psilocibina en la práctica clínica. Identificamos un estudio⁶⁵ que utilizó un algoritmo natural de aprendizaje automático/*Speech Analytics* para analizar las preguntas de entrevista estructurada e identificar patrones de habla que predijeran las probabilidades de la eficacia de la psilocibina para la depresión resistente al tratamiento. El algoritmo mejoró la identificación de personas que tienen probabilidades de experimentar alivio de los síntomas depresivos con el tratamiento con psilocibina. El estudio se realizó en el marco de un ensayo piloto de psilocibina para la depresión resistente al tratamiento antes mencionado.¹³ Dicho algoritmo podría volverse clínicamente útil si se somete a más pruebas, se valida y se comercializa para su uso clínico.

Generalmente se han excluido de los ensayos clínicos a los participantes a quienes se considera que tienen más riesgo de daño mental o físico debido a la psilocibina. Los ejemplos incluyen personas con esquizofrenia o enfermedades cardíacas. Los apéndices 2 y 3 incluyen consideraciones e instrumentos para la evaluación de muestras, junto con información sobre los antecedentes; muchas de estas consideraciones están directamente relacionadas con los riesgos científicamente establecidos o riesgos potenciales descritos en las PC1 y PC2.

PC4. ¿Cuáles son los beneficios y los riesgos potenciales relativos de diferentes fuentes de psilocibina?

a. Fisiología, genética e identificación de hongos

i. Estructura y síntesis de la psilocibina

La psilocibina y la psilocina, un agente psicotrópico desfosforilado, son alcaloides indólicos bioactivos derivados de los hongos. La psilocibina y la psilocina y los metabolitos fúngicos secundarios estrechamente relacionados que resultan de actividades coordinadas de genes están agrupados espacialmente en genomas fúngicos.⁶⁶ La producción de psilocibina o de genes *Psy* ocupa una región genómica de aproximadamente 11–22 kilobases, incluyendo cuatro genes para síntesis y transporte.^{53,67-73}

ii. Identidad y especies de hongos que producen psilocibina

La producción de psilocibina y psilocina se ha documentado en las especies de géneros de hongos *Psilocybe*, *Conocybe*, *Gymnopilus*, *Panaeolus*, *Pluteus* y *Stropharia*.^{66,74} En total, hay más de 200 especies en más de seis géneros de hongos que producen psilocibina y psilocina.^{4,75,76} Se cree que algunas de estas especies (*P. azurescens*, *P. stuntzii*, *P. allenii* y otras especies que crecen en la madera en descomposición) producen químicos de estructura desconocida que causan parálisis temporal (también conocida como “*wood lovers’ paralysis*”). Aunque aún no se ha documentado este fenómeno en la bibliografía principal, se deben tomar extremas precauciones para evitar reacciones adversas debido al consumo de estas especies.

La gran mayoría de los hongos *Psilocybe* cultivados actualmente son *P. cubensis*. Aunque las secuencias de códigos de barra del ADN a nivel de las especies de la región espaciadora transcrita (ITS) del ADN ribosomal (ADNr) están disponibles en los registros de datos públicos, como el GenBank del Centro Nacional para la Información Biotecnológica (NCBI), la precisión de la identificación de especies no está clara. Actualmente, existen datos sobre los genomas agrupados o sobre el genoma bruto completo y el transcriptoma en las bases de datos del NCBI sobre el *Psilocybe cubensis* (GCA_017499595.1), *P. cf. subviscida* (GCA_013368295.1) y *P. cyanescens* (GCA_002938375.1). La generación de recursos genéticos y genómicos fúngicos para los hongos que producen psilocibina es crucial para su identificación precisa.

iii. Identificación de los hongos que producen psilocibina

Los hongos pueden identificarse de forma fiable a nivel de especie usando la secuenciación del ADN mediante el análisis de los genes (segmentos cortos de ADN) o las secuencias completas del genoma (el ADN total de un organismo). Para asignar con confianza la identidad fúngica, se puede usar, junto con los datos sobre el ADN molecular, más información que incluya la cuantificación de las observaciones morfológicas microscópicas,^{77,78} el registro de las características a nivel de especie, genérico o familiar, como el color de las esporas en el depósito, la presencia o ausencia de tejidos, como velos, color, tamaño y estatura generales del hongo, patrones morfológicos del sombrero o de los márgenes pileales⁴ y la presencia o ausencia de manchas azules características.^{66,79} La mayoría de las especies de hongos que producen psilocibina y psilocina tienen familiares visualmente muy similares con toxinas mortales; la identificación incorrecta puede llevar a la muerte.⁷⁵ Los riesgos potenciales de ingerir hongos identificados incorrectamente incluyen malestar gastrointestinal, destrucción celular, daño hepático y renal, disfunción del sistema nervioso autónomo y central y la muerte.^{75,80} La identificación precisa de hongos a especies requiere secuenciación del ADN molecular, en combinación con una evaluación experta de las características micro y macromorfológicas destacadas.

b. Producción, extracción y cuantificación de la psilocibina

i. Diversidad de los productos de psilocibina

Las fuentes potenciales para obtener productos de psilocibina incluyen (1) cultivos *in vivo* de hongos o de otros tejidos fúngicos que ocurren naturalmente, como hifas o esclerocios; (2) producción artificial de psilocibina en cultivos celulares usando organismos genéticos modelo^{81,82} o (3) biosíntesis química *in vitro*.^{70,83} La mayoría de los ensayos clínicos publicados o en progreso utilizan psilocibina sintética.²⁰ Los productos de psilocibina en uso varían por región e incluyen una larga historia de hongos enteros en México, Centroamérica y Sudamérica,^{4,84,85} y las trufas y los esclerocios en Europa.⁵² Además de estos productos biológicos, recientemente se ha vuelto posible aislar y purificar la psilocibina de los tejidos fúngicos en masa o de cultivos celulares^{81,82} y sintetizar la psilocibina *in vitro*.^{70,83} Tomar en cuenta los solventes utilizados en las extracciones y el remanente de sustancias químicas o microbios patógenos potencialmente dañinos (bacterias, virus, parásitos, hongos) de los sustratos del cultivo, especialmente en abono o estiércol, será fundamental para garantizar la seguridad de los consumidores. Crear microbios genéticamente modificados que puedan tomar residencia en los

intestinos de los mamíferos, como *Escherichia coli* o *Saccharomyces cerevisiae*, también puede tener riesgos únicos.

ii. Concentración de psilocibina por producto

Se calcula que los tejidos fúngicos tienen un contenido muy diferente de psilocibina y psilocina, que va de aproximadamente 0.01 a 2.00 % por peso seco.^{51,86} Ingerir 1–4 gramos de hongos enteros secos, 4–10 mg de psilocibina pura o 50–300 µg/kg de peso corporal se ha considerado una dosis.^{36,55} La variabilidad notable en el contenido de psilocibina entre especies e incluso entre hongos en el mismo racimo de fructificación^{52,86,87}, junto con un enfoque histórico en los gramos de hongos secos para la ingestión⁴, ha provocado una falta de consenso con respecto a la cuantificación de las dosis de psilocibina. Entender la relación entre la concentración de psilocibina y la dosificación de los clientes será esencial para garantizar tratamientos seguros y efectivos con psilocibina.

iii. Extracción y cuantificación de la psilocibina en productos

La cuantificación precisa y fiable de psilocibina y psilocina de los tejidos o extractos fúngicos depende de los enfoques cromatográficos. La separación y la cuantificación de compuestos se pueden lograr usando una fase polar de tipo aminoácido o de columnas de sílica, combinada con cromatografía líquida de fase revertida (HPLC)⁸⁸⁻⁹¹ o con detección fluorescente (FL).⁸⁸ Entonces podrán identificarse los productos mediante la comparación con estándares internos, como 5-metoxitriptamina.⁸⁷ Pueden usarse métodos cromatográficos o de espectrómetro de masas para diferenciar los hongos que se han falsificado (impregnado con otros psicodélicos como el LSD) con estos métodos y con cromatografía en capa fina (CCF).⁹²

La extracción de psilocibina y psilocina de tejidos fúngicos secos es posible mediante el uso del metanol,⁹³ y otros solventes polares, como agua, mezclas de agua y alcohol y soluciones tampón.^{94,95} La sonicación, maceración y rotación pueden afectar las cosechas de extracción.⁹⁴ La detección cualitativa de psilocibina y psilocina puede lograrse al aprovechar las separaciones TLC y la visualización con el reagente de Ehrlich.⁹¹ Los métodos cuantitativos de detección de psilocibina y psilocina incluyen métodos de cromatografía de gas (GC), cromatografía líquida de alta eficacia (HPLC) o cromatografía líquida de ultra alta eficacia (UPLC/UHPLC).⁹⁵

La separación de la psilocibina y la psilocina del homogeneizado de tejido fúngico puede llevarse a cabo usando columnas de HPLC, las cuales mueven diferencialmente los contenidos celulares con base en su polaridad molecular y producen métricas de retención de tiempo que se utilizan para identificar compuestos en muestras complejas. Las HPLC de fase normal e inversa difieren en la polaridad de sus fases estacionarias y móviles, y pueden adaptarse para aislar la psilocibina y la psilocina, respectivamente.⁹⁵ En un enfoque relacionado llamado cromatografía líquida de interacción hidrofílica (HILIC), una fase estacionaria hidrofílica se combina con fases móviles reversas y produce tiempos más largos de retención de psilocibina y psilocina. Al utilizar columnas más grandes o largas y al combinar columnas podemos diferenciar entre la psilocibina, la psilocina y otros compuestos relacionados altamente polares con base en sus tiempos de retención.⁹⁶⁻⁹⁸

La detección de psilocibina y psilocina puede lograrse al combinar sistemas de HPLC con un detector espectroscópico de luz visible/luz ultravioleta (HPLC-UV/Vis) o detectores de matriz de diodos (DAD). Los datos de concentración de psilocibina pueden derivarse de estos análisis al cuantificar la cantidad de longitud de onda de luz visible o ultravioleta específica que una molécula absorbe. Un segundo método de detección de psilocibina, psilocina y compuestos relacionados es conectar sistemas de HPLC con espectrómetros de masa (HPLC-MS). Las moléculas de interés se filtran primero y luego hacen colisión con un gas inerte en una célula de colisión para generar iones derivados como fragmentos de la masa inicial. Las huellas digitales moleculares resultantes pueden usarse para

identificar de forma precisa la psilocibina, la psilocina y los posibles contaminantes en las muestras.^{94-96,98}

La cuantificación de la psilocibina, la psilocina y otros compuestos se logra al comparar muestras experimentales con una curva de calibración de datos a partir de analitos puros (psilocibina o psilocina) preparados en un rango de concentraciones conocidas. Para evitar los objetos de cuantificación relacionados con las interacciones químicas, se puede incluir en las muestras experimentales un estándar interno, como por ejemplo, psilocibina deuterada, psilocibina-d₄⁹⁹ o derivados sintéticos de indolealquilaminas e isómeros estructurales.^{100,101}

Los posibles contaminantes en los productos de psilocibina incluyen (1) solventes y/o desinfectantes residuales utilizados para la esterilización o involucrados en el proceso de extracción, (2) metales tóxicos, pesticidas, antibióticos, herbicidas, medicamentos usados en la ganadería y bioacumulados de los sustratos de crecimiento contaminados, (3) preocupaciones microbiológicas en la forma de otros hongos y bacterias, y (4) insecticidas, antibióticos u otros pesticidas que pueden aplicarse directamente a los hongos para limitar la presencia de moscas o ácaros.

Los hongos y los tejidos fúngicos son estructuras efímeras propensas a la descomposición microbiana o relacionada con insectos y arácnidos. Entre los contaminantes comunes en los hongos que pueden detectarse se incluyen especies de géneros de hongos *Trichoderma* (moho verde), *Aspergillus*, *Dactylium*, *Lecanicillium*, *Mucor*, *Rhizopus*, *Mycogone*, *Neurospora* y *Penicillium*.¹⁰² Las bacterias que afectan a los hongos y a los cultivos fúngicos incluyen especies de géneros de *Pseudomonas*, *Ewingella* y otros.¹⁰² Los patógenos de insectos y arácnidos de hongos incluyen especies de géneros de *Lycoriella*, *Megaselia*, *Heteropeza*, *Mycophila*, *Leptocera*, *Tyrophagus*, *Caloglyphus*, *Linopodes*, *Tarsonemus* y *Pygmephorus*.¹⁰²

La presencia y la cantidad de contaminantes, incluidos los solventes residuales de extracciones y desinfectantes de los cultivos¹⁰²⁻¹⁰⁵, pueden evaluarse utilizando GC-MS, HPLC-MS o HPLC-UV/Vis. Los metales pesados bioacumulados pueden detectarse y cuantificarse utilizando espectroscopia de absorción atómica (AAS), espectroscopia atómica de fluorescencia (AFS), fluorescencia de rayos X (XRF), espectroscopia de emisión atómica con plasma acoplado inductivamente (ICP-AES), espectroscopia de emisión óptica con plasma acoplado inductivamente (ICP-OES) y espectrometría de masas con plasma acoplado inductivamente (ICP-MS) o ICP-MS cuadrupolar.¹⁰⁶⁻¹¹⁸ Los pesticidas residuales en los hongos o hifas pueden detectarse utilizando sistemas GC-MS, GC-MS/MS, HPLC-MS, HPLC-MS/MS, UPLC-MS, UPLC-MS/MS y HPLC híbrido con orbitrap cuadrupolar.¹¹⁹⁻¹²²

Información adicional relacionada con la PC4

Hay que tener en cuenta que la información adicional relacionada con la detección y/o cuantificación de la psilocibina en el cuerpo humano y los riesgos potenciales relacionados con el consumo de hongos con psilocibina se incluye dentro del Apéndice 4 de este documento.

Limitaciones de la revisión rápida

Los resultados antes mencionados de la revisión rápida deben interpretarse en vista de varias limitaciones potenciales. Primero, los ensayos clínicos de servicios de psilocibina están en etapas tempranas, con pequeñas muestras y enfoque en las medidas de seguridad que excluyen a participantes con condiciones médicas y psiquiátricas comórbidas, consistentes con las investigaciones de fase temprana. En segundo lugar, casi todos los participantes de los ensayos clínicos y los estudios de observación disponibles eran hombres blancos cisgénero con educación universitaria. Ambas de estas limitaciones importantes de la literatura científica afectan el carácter generalizable de la eficacia y de los resultados de seguridad para los grupos de personas que no están incluidos en estos estudios. En tercer lugar, los autores reconocen las limitaciones del modelo de

investigación occidental y cómo podría estratificar injustamente la evidencia (es decir, inequidad en la evidencia). Esta revisión rápida excluye experiencias, conocimientos y sabiduría significativos de los pueblos indígenas y de otras comunidades e instituciones no representadas en la literatura científica. Por último, la metodología de la revisión rápida limita necesariamente el alcance y la profundidad de la revisión bibliográfica para abordar las preguntas clave sobre las políticas públicas dentro de un plazo estrecho. No intentamos revisar la literatura no publicada, los conocimientos indígenas, la literatura gris (información producida fuera de los canales convencionales de publicación y distribución) ni las entrevistas con las partes claves interesadas que podrían haber aportado información valiosa adicional.

Recomendaciones

1. Para terminar con la desigualdad en la evidencia, la Autoridad de Salud de Oregon (OHA, por sus siglas en inglés) debe recopilar información adicional de personas, comunidades e instituciones no representadas en la literatura científica occidental (por ejemplo, aquellos que administran psilocibina en culturas con prácticas antiguas y otras personas que tienen experiencia en la administración de la psilocibina en la comunidad) con el fin de ayudar a desarrollar las mejores prácticas para un marco de servicios de psilocibina que maximice la equidad y los posibles beneficios y que minimice los riesgos.
2. La OHA debe considerar la solidez de la evidencia y el riesgo de sesgo en el desarrollo de un marco de tratamiento con psilocibina, particularmente debido a la etapa temprana de la mayoría de los ensayos sobre el tratamiento con psilocibina.
3. La OHA debe considerar comisionar un mecanismo de revisión continua (también conocida como "revisión viva") para resumir periódicamente las actualizaciones en el campo de la investigación de la psilocibina conforme vayan surgiendo, dada la rápida evolución de la base de evidencia sobre los beneficios y los riesgos potenciales de la psilocibina.
4. La OHA debe tomar en cuenta la forma en que se les informa a los consumidores y proveedores de servicios de psilocibina sobre los posibles efectos negativos que pueden ocurrir durante y después de la administración de la psilocibina (por ejemplo, iniciativas de educación ciudadana y proceso de consentimiento informado para los consumidores; incorporación de eventos adversos agudos comunes y poco frecuentes a largo plazo en la capacitación, la emisión de licencias y los procesos de educación continua para los proveedores).
5. Debido a que existe evidencia de dependencia de dosis con respecto a los posibles beneficios y riesgos de la psilocibina, la OHA debe apoyar el desarrollo de guías relacionadas con los parámetros óptimos de dosificación para minimizar estos efectos negativos y considerar cómo este conocimiento debe distribuirse a los proveedores y consumidores de psilocibina (por ejemplo, durante la capacitación y emisión de licencias para proveedores y/o a través de la supervisión y el control de los productos).
6. La OHA debe tomar en cuenta la función de los procesos de evaluación para identificar a las personas que tienen un riesgo más elevado de sufrir efectos físicos y psicológicos negativos por psilocibina; asimismo, debe considerar cómo usar esta información para promover la seguridad mientras se preserva el acceso equitativo.
7. Dado el carácter generalizable limitado de los ensayos clínicos disponibles actualmente, la OHA debe explorar la viabilidad de desarrollar un proceso voluntario y de medición de resultados para supervisar continuamente la implementación de los servicios de psilocibina en Oregon, incluyendo la evaluación consensual de la implementación en subgrupos de población claves (por ejemplo, raza/grupo étnico, género y condiciones médicas comórbidas), las indicaciones para los servicios de psilocibina, la exposición a la psilocibina (por ejemplo, cantidad y tipo de fuente de psilocibina) y las medidas de los resultados específicos a las condiciones para ayudar a orientar la seguridad y el acceso equitativo a los servicios de psilocibina. Rehusarse a compartir información no debe afectar el acceso a los servicios de psilocibina y la naturaleza opcional de los datos compartidos debe destacarse durante el proceso de consentimiento informado.
8. La OHA debe considerar el rango de la investigación del cultivo y de la caracterización de los hongos que contienen psilocibina (por ejemplo, la genotipificación para confirmar la identidad, los métodos para medir la concentración de psilocibina) en el desarrollo de un marco regulatorio.

9. Debido a las preocupaciones relacionadas con la toxicidad, la OHA debe considerar inicialmente priorizar el cultivo de *Psilocybe cubensis* y el uso de sustratos basados en granos para el cultivo en lugar de estiércol o madera, además de volver a revisar el cultivo de otras especies conforme haya más información disponible.
10. La OHA debe explorar la viabilidad y la capacidad de emplear técnicas modernas basadas en la secuenciación del ADN para identificar hongos y tejidos fúngicos para su uso en las licencias de producción y el control de calidad.
11. La OHA debe facilitar el desarrollo de los requisitos de evaluación para los posibles contaminantes en los hongos. Estos pueden incluir lo siguiente:
 - Solventes y/o desinfectantes residuales utilizados en los procesos de extracción o esterilización.
 - Metales tóxicos, pesticidas, antibióticos, herbicidas, medicamentos de ganadería y otros posibles contaminantes de bioacumulación de sustratos de crecimiento o aplicación directa.
 - Microbios patógenos (bacterias, virus, parásitos, otros hongos) y toxinas producidas por microbios.

Apéndice 1. Información detallada sobre los ensayos de investigación de la psilocibina

1. Depresión y desmoralización

a. Carhart-Harris et al. (2016)¹³ - ISRCTN14426797

Diseño: etiqueta abierta con escalada de dosis

Dosificación: 1: 10 mg de psilocibina, 2: 25 mg de psilocibina; dos sesiones de psilocibina en un intervalo de 7 días

Protocolo psicoterapéutico: 4 horas de terapia de preparación + "debriefing" (sesión informativa)

Participantes: n=12; trastorno depresivo mayor de moderado a grave y resistente al tratamiento

Medidas del resultado principal: Inventario Rápido de Síntomas Depresivos (QIDS)

Resultado principal: la depresión se redujo significativamente con respecto a los valores de referencia hasta el seguimiento final a los 3 meses ($p=.003$) después del tratamiento. El 67 % logró la remisión del trastorno depresivo mayor en la semana 1 y el 42 % mantuvo la remisión a los 3 meses.

Resultados secundarios: también se observaron reducciones significativas en el Inventario de Depresión de Beck ($p=.002$), el Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo - Rasgo ($p=.004$) y la Escala de Placer de Snaith-Hamilton, la cual mide la anhedonia ($p=.002$).

Resultados de seguimiento y exploratorios a largo plazo: posteriormente, se inscribieron 8 participantes adicionales en este estudio. En la muestra total ($n=20$), el QIDS se redujo a las 5 semanas (Cohen: $d=2.3$), a los 3 meses ($d=1.5$) y a los 6 meses ($d=1.4$, todos $p<.001$); el Inventario de Depresión de Beck se redujo a los 3 meses ($p<.001$) y a los 6 meses ($p<.001$); el Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo se redujo a los 3 meses ($p<.001$) y a los 6 meses ($p<.001$); y la Escala de Placer de Snaith-Hamilton se redujo a los 3 meses ($p=.005$). Las puntuaciones de neuroticismo disminuyeron significativamente y la extraversión y la apertura aumentaron utilizando el Inventario de Personalidad NEO Revisado.³⁰ Se observó un incremento en las respuestas de la amígdala ante los estímulos emocionales en fMRI.¹²³ Características de las experiencias místicas provocadas por la psilocibina.¹²³ Se utilizó un análisis temático cualitativo para describir las experiencias de los participantes con base en las transcripciones de entrevistas semiestructuradas.³⁹

Limitaciones: tamaño pequeño de la muestra, sin control de placebo/método ciego, no se registró previamente un análisis exploratorio, no hay corrección para comparaciones múltiples.

b. Davis et al. (2021)²⁰ - NCT03181529

Diseño: aleatorio, control de lista de espera con tratamiento retrasado

Dosificación: 1: 20 mg de psilocibina/70 kg, 2: 30 mg de psilocibina/70 kg; dos sesiones de psilocibina en un intervalo de 1.6 semanas; ensayo cruzado compensado del brazo de tratamiento inmediato con brazo de control de tratamiento retrasado; el brazo de tratamiento retrasado recibió psilocibina después de 8 semanas

Protocolo psicoterapéutico: 8 horas de terapia de preparación y 2-3 horas de terapia de integración

Participantes: n=24; trastorno depresivo mayor de moderado a grave

Medidas del resultado principal: Escala de Evaluación de Depresión de GRID-Hamilton (GRID-HAM)

Resultado principal: la reducción en la GRID-HAMD favoreció el brazo de tratamiento inmediato con tamaños grandes de efectos en la semana 5 (Cohen: $d=2.5$, $p<.001$) y la semana 8 ($d=2.6$, $p<.001$). El 58 % en la semana 1 y el 54 % en la semana 4 estaban en remisión.

Resultados secundarios: reducción en el Inventario Rápido de Síntomas de Depresión ($d=3.4$, $p<.001$), Inventario de Depresión de Beck-II ($d=3.6$, $p<.001$), Cuestionario de Salud del Paciente-9 ($d=3.9$, $p<.001$), Escala de Ansiedad de Hamilton ($d=2.8$, $p<.001$), Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo - Estado ($d=2.9$, $p<.001$) e Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo - Rasgo ($d=1.9$, $p<.001$). No hubo cambios significativos en la Escala de Evaluación de la Gravedad del Suicidio de Columbia. Las experiencias iluminadoras, personalmente significativas y de tipo místico ocasionadas por la psilocibina se asociaron con una reducción de la depresión a las 4 semanas.

Limitaciones: participantes: 92 % blancos, 96 % heterosexuales y 92 % con educación universitaria; 870 personas preseleccionadas y 70 pasaron por una selección en persona (límites en el carácter generalizable, riesgo de sesgo en la selección); seguimiento corto a las 8 semanas, sin control de placebo/método ciego (aunque los evaluadores clínicos no tenían conocimiento de la condición del tratamiento).

c. **Carhart-Harris et al. (2021)²¹ - NCT03429075**

Diseño: doble ciego, aleatorio, controlado

Dosificación: *Condición de psilocibina:* 1: 25 mg de psilocibina + placebo diario durante 3 semanas, 2: 25 mg de psilocibina + placebo diario durante 3 semanas. *Condición de escitalopram:* 1: 1 mg de psilocibina + 10 mg escitalopram diarios durante 3 semanas, 2: 1 mg de psilocibina + 20 mg escitalopram diarios durante 3 semanas.

Protocolo psicoterapéutico: 3 horas de terapia de preparación, 2 sesiones de integración en persona y 6 llamadas adicionales de integración

Participantes: n=59; trastorno depresivo mayor de moderado a grave

Medida del resultado principal: Inventario Rápido de Sintomatología Depresiva autorreportado (QIDS-SR-16), cambio de los valores de referencia

Resultado principal: no hubo diferencia significativa entre el grupo de psilocibina y el grupo de escitalopram en la medida del resultado principal ($p=.17$).

Resultados secundarios: no hubo una diferencia significativa en las puntuaciones de QIDS-SR-16 a las 6 semanas. El 57 % estuvo en remisión en el grupo de psilocibina y el 28 % estuvo en remisión en el grupo de escitalopram. La Escala de Depresión de Hamilton (HAM-D-17), el Inventario de Depresión de Beck-1A y la Escala de Evaluación de Depresión de Montgomery y Asberg mostraron una reducción significativamente mayor en el grupo de psilocibina versus el grupo de escitalopram. También se observó en el grupo de psilocibina una reducción significativamente mayor en el Inventario de Ansiedad Rasgo de Spielberger, la evitación, la anhedonia y las tendencias suicidas, y una mayor mejoría en el funcionamiento laboral y social, la prosperidad y el bienestar. Además de una mayor ansiedad y boca seca en el grupo de escitalopram, no hubo diferencias significativas en los eventos adversos entre los dos tratamientos en el transcurso del estudio de 6 semanas.

Limitaciones: los intervalos no se corrigieron para múltiples comparaciones en todos los resultados, por lo tanto, "*no se pueden extraer conclusiones clínicas de estos datos*". 88 % blancos, 76 % con educación universitaria, 66 % hombres; se preseleccionaron 1000 personas y 103 pasaron por una selección en persona (límites en cuanto al carácter generalizable, riesgo de sesgo de selección).

d. **Anderson et al. (2020)**¹⁹ - NCT02950467

Diseño: etiqueta abierta, prueba de concepto (terapia *grupal* de preparación e integración)

Dosificación: 0.3-0.36 mg de psilocibina/kg

Protocolo psicoterapéutico: 1.5 horas de psicoterapia individual + 6 horas de psicoterapia grupal de preparación y 2 horas de psicoterapia individual + 6-9 horas de psicoterapia grupal de integración (sesión individual de psilocibina)

Participantes: $n=18$; gay, hombres, de mayor edad, supervivientes del SIDA a largo plazo, con desmoralización moderada a grave (es decir, "afrentamiento deficiente y un sentido de impotencia, desesperanza y una pérdida de significado y propósito en la vida", asociación más fuerte con las tendencias suicidas que el trastorno depresivo mayor del *DSM*).

Medida del resultado principal: Escala de Desmoralización II

Resultado principal: ocurrió una reducción significativa en la desmoralización con respecto a los valores de referencia a los 3 meses (tamaño estandarizado del efecto $\eta_p^2=.047$, 90% CI 0.21-0.60). Al final del tratamiento y a los 3 meses, el 88.9 % y el 66.7 % de los participantes, respectivamente, experimentaron una reducción significativamente clínica en la desmoralización.

Resultados secundarios: ocurrieron reducciones significativas en los síntomas del TEPT ($\eta_p^2=0.27$, 90% CI 0.05-0.43), de la aflicción complicada ($\eta_p^2=0.45$, 90% CI 0.19-0.58) y del consumo de alcohol ($\eta_p^2=0.40$, 90% CI 0.03-0.62).

Resultados exploratorios: la ansiedad de apego se redujo significativamente a los 3 meses ($d_{rm}=0.45$, $p=.045$). Los valores de referencia de la ansiedad de apego predijeron experiencias de tipo místico ocasionadas por la psilocibina ($p=.029$) y los valores de referencia de la evitación de apego predijeron experiencias desafiantes relacionadas con la psilocibina ($p=.006$).¹²⁴

Limitaciones: 78 % blancos, 100 % hombres e identificados como gay, 72 % con educación universitaria (límites en el carácter generalizable); sin control de placebo/método ciego, tamaño pequeño de muestra.

- Ensayos clínicos continuos de psilocibina para la depresión:
- Depresión resistente al tratamiento: NCT03775200 (n=216), NCT04670081 (n=144)
- Trastorno depresivo mayor: NCT03866174 (n=80), NCT03554174, NCT03715127, NCT03380442, NCT04630964
- Depresión comórbida: NCT04123314 (enfermedad temprana de Alzheimer, deficiencia cognitiva leve), NCT04433845 (trastorno bipolar II), NCT04620759 (trastorno por consumo de alcohol)

2. Trastornos de ansiedad

Una revisión sistemática en 2018 de 10 revisiones sistemáticas de ensayos que evaluaron el efecto de los psicodélicos en el estado de ánimo y la ansiedad encontró un nivel de moderado a alto de evidencia sobre el uso de la psilocibina para el tratamiento de la depresión y la ansiedad.¹²⁵ Tres ensayos aleatorizados incluidos en estas revisiones sistemáticas descubrieron que la psilocibina reduce la ansiedad de los pacientes con enfermedades que amenazan la vida, incluido el cáncer en etapa avanzada.⁹⁻¹¹

a. Moreno et al. (2006)¹⁷

Diseño: medidas repetidas, escalada de dosis con inserción aleatoria de una dosis muy baja

Dosificación: 1: 0.1 mg de psilocibina/kg, 2: 0.2 mg de psilocibina/kg, 3: 0.3 mg de psilocibina/kg (en este orden, con 0.025 mg de psilocibina/kg insertados aleatoriamente como un placebo activo); las cuatro sesiones de psilocibina se llevaron a cabo con al menos 1 semana de separación entre cada una.

Protocolo psicoterapéutico: ninguno

Participantes: n=9; trastorno obsesivo compulsivo (TOC) resistente al tratamiento

Medidas del resultado principal: Escala de Obsesión-Compulsión de Yale-Brown (YBOCS), Escala Análoga Visual de gravedad de los síntomas generales del TOC

Resultados: el análisis de medidas repetidas de variación para la reducción en los valores de la YBOCS a las 0, 4, 8 y 24 horas posteriores a la ingestión revelaron un efecto significativo de tiempo para 0.1 mg de psilocibina/kg ($p=.004$) y 0.2 mg de psilocibina/kg ($p=.006$), pero no para 0.025 mg de psilocibina/kg ($p=.128$) ni 0.3 mg de psilocibina/kg ($p=.406$). Se descubrió un efecto significativo de tiempo para la reducción en la Escala Análoga Visual de la gravedad de los síntomas generales del TOC con 0.1 mg de psilocibina/kg ($p=.010$), pero no con otras dosis.

Limitaciones: tamaño pequeño de muestra; orden fijo, etiqueta abierta con una respuesta anticipada más fuerte al "placebo activo" de dosis muy baja; las evaluaciones no se realizaron más allá de las 24 horas posteriores a la ingestión de la psilocibina; no se realizó en un entorno psicoterapéutico ni hospitalario con pacientes internados.

Ensayos clínicos continuos:

- TOC: NCT03300947, NCT03356483, NCT04882839

3. Depresión y ansiedad relacionada con el cáncer

a. Grob et al. (2011)¹⁰ - NCT00302744

Diseño: doble ciego, control con placebo

Dosificación: 0.2 mg de psilocibina/kg versus 250 mg de niacina; cruce compensado en el que cada participante recibe tanto psilocibina como el placebo en un intervalo de varias semanas.

Protocolo psicoterapéutico: apoyo disponible según se necesite hasta el seguimiento final.

Participantes: n=12; cáncer en etapa avanzada; diagnóstico de trastorno por estrés agudo del *DSM-IV*, además de trastorno de ansiedad generalizada, trastorno de ansiedad debido al cáncer o trastorno de adaptación con ansiedad.

Medidas del resultado principal: BDI = Inventario de Depresión de Beck, STAI = Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo

Resultados: no hay efectos estadísticamente significativos de psilocibina versus niacina en la depresión o la ansiedad en la variable principal de 2 semanas después de la primera dosis. Después de que los participantes recibieron psilocibina y niacina, las 6 evaluaciones de seguimiento mensuales demostraron reducciones en la depresión, significativas únicamente en el seguimiento a los 6 meses ($t_7=2.71$, $p=.03$), y en la ansiedad, significativas solo en las variables de seguimiento de 1 mes ($t_{11}=4.36$, $p=.001$) y de 3 meses ($t_{10}=2.55$, $p=.03$).

Limitaciones: estudio de seguridad y viabilidad de fase 1, dosis modesta de psilocibina en comparación con otros ensayos, 4 de 12 participantes no completaron la evaluación de seguimiento a los 6 meses, no hubo protocolo de psicoterapia estructurada, no hubo resultados doble ciegos después de la variable principal a las 2 semanas.

b. Ross et al. (2016)¹¹ - NCT00957359

Diseño: doble ciego, control con placebo

Dosificación: 0.3 mg de psilocibina/kg versus 250 mg de niacina; cruce compensado en el que cada participante recibe psilocibina y niacina en intervalo de 7 semanas.

Protocolo psicoterapéutico: 6 horas de terapia de preparación y 12 horas totales de terapia de integración, con apoyo adicional disponible de terapeutas del estudio durante 26 semanas después de la sesión final del estudio.

Participantes: n=29; diagnóstico de cáncer que amenaza la vida; *DSM-IV*: diagnóstico de trastorno de adaptación o trastorno de ansiedad generalizada.

Medidas del resultado principal: BDI = Inventario de Depresión de Beck, HADS = Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión, STAI = Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo

Resultados principales: hay efectos estadísticamente significativos de psilocibina versus niacina hasta el punto de cruce a las 7 semanas para la depresión (BDI: $p \leq .05$; HADS-Depresión: $p \leq .01$) y la ansiedad (STAI-Estado: $p \leq .01$; STAI-Rasgo: $p \leq .001$; HADS-Ansiedad: $p \leq .01$) con tamaños grandes de efectos (Cohen: $d = .82-1.29$).

Resultados secundarios: la psilocibina se asoció con una reducción significativa en la desmoralización y la desesperanza relacionadas con el cáncer y un incremento en la calidad de vida. La psilocibina no se asoció con cambios significativos en la Escala de Ansiedad ante la Muerte. El 52 % y el 70 % de los participantes calificaron la experiencia con la psilocibina dentro de las 5 experiencias más espiritual y personalmente significativas de sus vidas, respectivamente. La fuerza de la experiencia total tipo mística ocasionada por la psilocibina (MEQ30) se correlacionó con un mayor cambio en la depresión y la ansiedad para la mayoría de las medidas de resultados principales.

Resultados de seguimiento y exploratorios a largo plazo: el seguimiento a largo plazo de, en promedio, 3.2 años (n=15) y 4.5 años (n=14) indicó reducciones sostenidas estadísticamente significativas relativas a los valores de referencia en todas las medidas principales de ansiedad y depresión.¹²⁶ Un análisis exploratorio de un subconjunto de participantes de este estudio (n=11) demostró que, dentro del grupo, la psilocibina estuvo asociada con la reducción de las tendencias suicidas que persistieron en el seguimiento a los 6.5 meses y la reducción en la pérdida del significado que fueron evidentes en el seguimiento a los 4.5 años.¹²⁷ Se utilizaron transcripciones de las entrevistas semiestructuradas de un subconjunto de participantes para resaltar temas (n=13)¹²⁸ y generar resúmenes exhaustivos de sus experiencias (n=4).¹²⁹

Limitaciones: el 90 % de los participantes eran blancos; periodo de evaluación ciega solo de 7 semanas

c. **Griffiths et al. (2016)⁹ - NCT00465595**

Diseño: doble ciego, control con placebo

Dosificación: 22 o 33 mg de psilocibina/70 kg versus baja dosis de psilocibina de 1 o 3 mg/70 kg; cruce compensado en que cada participante recibe ambas dosis de psilocibina aproximadamente en intervalos de 5 semanas.

Protocolo psicoterapéutico: aproximadamente 7.9 horas de terapia de preparación y 7 horas de terapia de integración.

Participantes: n=51; diagnóstico de cáncer que amenaza la vida, "*DSM-IV* diagnóstico que incluye síntomas de ansiedad y/o del estado de ánimo".

Medidas del resultado principal: 17 reactivos de la Escala de Evaluación de Depresión de GRID-Hamilton (GRID-HAM-D-17) y Escala de Evaluación de la Ansiedad de Hamilton (HAM-A)

Resultados principales: después de la primera sesión de psilocibina, hubo reducciones significativas para la dosis alta, versus la dosis baja, brazo de tratamiento con psilocibina en ambas calificaciones de depresión (Cohen: $d=1.30$, $p<.001$) y ansiedad ($d=1.23$, $p<.001$). Después de que los participantes recibieron ambas dosis, no hubo diferencias significativas entre los grupos de tratamiento. La reducción en la depresión y la ansiedad siguió siendo significativa para todos los participantes en el seguimiento a los 6 meses en comparación con los valores de referencia. En el seguimiento a los 6 meses, el 71 % y el 63 % seguían en remisión de la depresión y la ansiedad, respectivamente, en el primer grupo de dosis alta; mientras que el 59 % y el 50 % siguió en remisión de la depresión y la ansiedad, respectivamente, en el primer grupo de dosis baja.

Resultados secundarios: después de la primera sesión de psilocibina, hubo reducciones significativas para el brazo de tratamiento con psilocibina de dosis alta, versus la dosis baja, en los resultados secundarios para la depresión y la ansiedad: Inventario de Depresión de Beck ($d=0.81$, $p<.01$), Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión - Depresión ($d=0.56$, $p<.05$), Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo - Rasgo ($d=0.60$, $p<.05$), Perfil de Estados de Ánimo - total de las alteraciones del estado de ánimo ($d=0.70$, $p<.01$) e Inventario Breve de Síntomas ($d=0.78$, $p<.01$). Hubo incrementos significativos en Calidad de Vida de McGill - calidad general de vida ($d=0.65$, $p<.05$), Calidad de Vida de McGill - existencia significativa ($d=0.65$, $p<.05$), Perfil de Actitud ante la Vida-Revisado - Aceptación de la Muerte ($d=0.97$, $p<.05$) y Prueba de Orientación de Vida-Revisada - optimismo ($d=0.75$, $p<.05$). No hubo diferencias significativas reportadas en la Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión-Ansiedad, la Escala Hospitalaria de Ansiedad y Depresión-Total, el Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo - Estado, Trascendencia a la Muerte, Prueba de Propósito en la Vida o Perfil de Actitud ante la Vida-Revisado - Coherencia.

Limitaciones: el 94 % de los participantes eran blancos y el 98 % tenía educación universitaria; cambio de dosificación de psilocibina a la mitad del estudio; periodo de evaluación antes del cruce, limitado a 5 semanas; no hubo corrección para comparaciones múltiples.

Un metaanálisis de los tres ensayos clínicos antes mencionados de ansiedad y depresión relacionadas con el cáncer favoreció de forma significativa a la psilocibina versus el grupo de control con respecto a los efectos sobre la depresión (Inventario de Depresión de Beck) y la ansiedad (Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo) (Vargas et al., 2020).²⁶

Ensayos clínicos continuos:

- NCT04593563 (depresión en pacientes con cáncer), NCT04754061 (angustia existencial en los cuidados paliativos)

4. Trastornos por consumo de sustancias

a. Johnson et al. (2014)¹⁴

Diseño: etiqueta abierta con escalada de dosis

Dosificación: 1: 20 mg de psilocibina/70 kg, 2: 30 mg de psilocibina/70 kg, 3: 20-30 mg de psilocibina/70 kg; 3.^a dosis opcional

Protocolo psicoterapéutico: terapia cognitivo conductual para dejar de fumar + terapia de preparación/integración de psilocibina: 6 horas de terapia de preparación y 9.5-10.5 horas de terapia de integración, fecha objetivo para dejar de fumar debe coincidir con la primera sesión de psilocibina en la semana 5.

Participantes: n=15; fumaban un promedio de 19 cigarros al día (rango 15-25), un promedio de 6 intentos previos no exitosos (rango 2-12) para dejar de fumar, deseo actual de dejar de fumar

Medidas de los resultados principales: seguimiento retrospectivo del cronograma de tabaquismo, cotitina en la orina (detecta si se ha fumado en los últimos 6 días)

Resultados principales: se confirmó que el 80 % de los participantes eran abstinentes al tabaco a los 6 meses

Resultados secundarios: se observaron diferencias significativas a lo largo de los intervalos de tiempo para el Cuestionario de Ansias de Fumar ($p < .001$), las subescalas de Autoeficacia de Abstinencia al Tabaco: confianza ($p < .001$) y tentación ($p < .001$) y la Escala de Abstinencia al Tabaco de Wisconsin ($p = .009$).

Resultados de seguimiento y exploratorios a largo plazo: en el seguimiento a los 12 meses (n=15), se confirmó al 67 % como abstinentes al tabaco.¹⁵ El 86.7 % calificó sus experiencias con la psilocibina entre las 5 experiencias más significativas a nivel personal y espiritual de sus vidas, y los abstemios obtuvieron calificaciones aún más altas en algunas medidas de la experiencia mística relacionada con la psilocibina.¹⁵ En el seguimiento a los 16 y a los 57 meses (n=12), se confirmó al 60 % de la muestra original como abstinentes al tabaco.¹⁵ Los participantes (n=10) que eligieron música armónica en lugar de música clásica occidental mostraron tener un beneficio ligero en la abstinencia al tabaco (66.7 % versus 50 %) y las puntuaciones de las experiencias de tipo místico ocasionadas por la psilocibina tendieron a ser más altas en las sesiones de música armónica (Strickland, 2020).¹³⁰ El análisis de entrevistas de seguimiento retrospectivas y semiestructuradas (n=12) identificó mecanismos percibidos y temas clave en estas sesiones.⁴⁰

Limitaciones: participantes: 93 % blancos, 66.67 % hombres, 100% con educación universitaria; 322 personas preseleccionadas y 27 pasaron por una selección en persona

b. Bogenschutz et al. (2015)¹⁶ - NCT01534494

Diseño: medidas repetidas, etiqueta abierta, escalada de dosis

Dosificación: 1: 0.3 mg de psilocibina/kg, 2: 0.3-0.4 mg de psilocibina/kg; 2 sesiones de psilocibina, 8 semanas de intervalo

Protocolo psicoterapéutico: 7 sesiones en total de Terapia de Estímulo Motivacional, 3 sesiones de preparación para la psilocibina y 2 sesiones informativas sobre la psilocibina

Participantes: n=10; *DSM-IV*: dependencia al alcohol (promedio: 15.1 años) con ≥ 2

días de consumo elevado de alcohol en los últimos 30 días, preocupación actual sobre tomar, no estaban recibiendo tratamiento concurrente para el consumo de alcohol y no hay abstinencia de alcohol que requiera un tratamiento médico durante el estudio.

Medidas del resultado principal: porcentaje de días de consumo de alcohol y porcentaje de días de consumo elevado de alcohol

Resultados principales: reducción en el porcentaje de días de consumo de alcohol ($d=1.19$, $p=.007$) y el porcentaje de días de consumo elevado de alcohol ($d=1.38$, $p=.004$) durante las semanas 25-36 en comparación con los valores de referencia.

Resultados secundarios: se observaron cambios significativos en la semana 36 en comparación con los valores de referencia para el Inventario Breve de Problemas-interpersonales ($p<.01$) e intrapersonales ($p<.05$) y la Escala de Antojo de Alcohol de Penn ($p<.001$). No hubo cambios significativos en el Inventario Breve de Problemas - físicos/control de impulsos/responsabilidad, la Escala de Autoeficacia de Abstinencia al Alcohol, las Etapas de Preparación para el Cambio y la Escala de Disposición al Tratamiento o el Perfil de Estados de Ánimo. También se publicaron análisis de contenido cualitativo de temas clave ($n=10$)¹³¹ (y descripciones de las experiencias del tratamiento y los efectos persistentes¹³² [$n=3$]).

Limitaciones: prueba de concepto, tamaño pequeño de muestra, no hubo control de placebo/método ciego; falta de verificación biológica del consumo de alcohol.

Ensayos clínicos continuos:

- Trastorno por consumo de alcohol: NCT02061293 ($n=135$), NCT04141501, NCT04410913, NCT04620759 (con trastorno depresivo mayor)
- Trastorno por consumo de tabaco: NCT01943994 ($n=95$)
- Trastorno por consumo: NCT02037126
- Trastorno por consumo de opioides: NCT04161066 (en combinación con buprenorfina)

Apéndice 2. Consideraciones sobre la selección de muestras

1. Consideraciones físicas

i. Cardíacas: debido a los posibles incrementos en la presión arterial y las taquiarritmias después de consumir psilocibina, las personas con hipertensión no controlada, aneurismas, enfermedades cardíacas o arritmias, como el Síndrome de Wolff-Parkinson-White¹³³, pueden tener un mayor riesgo de una lesión. Se ha demostrado que la psilocibina y la psilocina incrementan el intervalo QTc por una media de 2.1 (6.6) milisegundos.³³ Las personas con síndrome del QT largo u otras irregularidades del ritmo cardíaco y las personas que toman medicamentos que prolongan el intervalo QTc pueden estar en riesgo de exacerbar las arritmias y de tener posibles lesiones.

ii. Endócrinas: solo se han estudiado los efectos de la psilocibina en la glucosa sanguínea en modelos animales. Hay un potencial de hiperglicemia leve con el uso de la psilocibina.¹³⁴ Las personas que toman psilocibina pueden estar en riesgo de episodios transitorios de hiperglicemia. El monitoreo del azúcar en la sangre en participantes con diabetes u otros problemas de desregulación del azúcar en la sangre puede ser prudente para evitar la hiperglicemia.

iii. Polifarmacia: el uso concomitante de ciertos medicamentos o drogas con psilocibina presenta una variedad de riesgos, dependiendo de la farmacocinética de cada clase de fármaco, la interacción con los receptores, los impactos en el metabolismo y los factores epigenéticos. DrugBank menciona 436 posibles interacciones entre la psilocibina y los fármacos. La psilocibina se metaboliza en la forma activa, la psilocina mediante hidrólisis de primer paso mediante fosfatasa alcalina. Luego, se hace la glucuronidación de la psilocina principalmente mediante UGT1A10 y también se oxida mediante monoamino oxidasa, ceruloplasmina, citocromo oxidasa y aldehído deshidrogenasa, y otros caminos menores.^{135, 157} Cualquier medicamento que afecte estos caminos metabólicos podría cambiar el índice de psilocibina y el metabolismo de psilocina y, por lo tanto, posiblemente cambiar la intensidad y la duración de la experiencia con la psilocibina. Las personas que usan medicamentos, como pastillas anticonceptivas orales¹⁵⁸, la clase 4-anilinoquinazolina de inhibidores de quinasas¹⁵⁹, Cinacalcet¹⁶⁰, Disulfiram¹⁶¹, inhibidores de la monoaminoxidasa y otros pueden experimentar diferencias en la intensidad y la duración de los efectos de la psilocibina debido a los cambios en el metabolismo de la psilocibina.

Los medicamentos que unen directamente los receptores o transportadores 5-HT pueden interferir con la unión. Los ejemplos incluyen SSRI, SNRI, antidepresivos tricíclicos, buspirona, antipsicóticos y algunos relajantes musculares. Los medicamentos como los antipsicóticos que inhiben los receptores 5-HT_{2A}, probablemente el sitio principal de acción de la psilocibina, también pueden afectar la intensidad y la duración de los efectos de la psilocibina.¹⁶²

Como se ha indicado, la psilocibina puede prolongar el intervalo QTc. Los medicamentos que prolongan el intervalo QTc pueden actuar sinérgicamente con la psilocibina, lo cual presenta un riesgo de sufrir arritmia y lesiones en las personas que están combinando ambas.

iv. Gastrointestinales: la psilocibina puede provocar náusea y vómito transitorios. Esto puede ser algo que debe considerarse para las personas que tienen trastornos de alimentación o enfermedades gastrointestinales.

v. Alergia: la mayoría de los hongos, incluidos los hongos con psilocibina, tienen quitina en sus paredes internas, la cual se sabe que provoca alergias en algunas personas. Los hongos también pueden contener múltiples agentes distintos que causan reacciones alérgicas.¹³⁶ Las personas con una alergia conocida a los hongos están en riesgo de tener reacciones alérgicas y anafilaxis con el uso de hongos con psilocibina. Sin embargo, es posible que los productos de psilocibina sintética sin extractos de hongos puedan usarse de forma segura, dependiendo de la naturaleza de la alergia.

vi. Capacidad para proporcionar consentimiento informado: varios trastornos cerebrales afectan la capacidad para proporcionar consentimiento informado.

vii. Embarazo: no se ha estudiado el uso de la psilocibina durante el embarazo.

viii. Renales: hay un caso confirmado y otra evidencia científica y anecdótica de una posible lesión renal aguda en algunas personas después de ingerir psilocibina.^{137,138}

ix. Atención para el final de la vida: la atención para el final de la vida es psicológicamente compleja y, a menudo, complicada debido a la polifarmacia, las preocupaciones de movilidad y la disfunción del sistema de órganos.

2. Consideraciones de salud mental

i. Trastornos psicóticos: la psilocibina actúa, al menos en parte, a través de receptores 5-HT_{2A}, cuyo bloqueo reduce los síntomas psicóticos. Se asume ampliamente que las personas con un historial de trastorno psicótico, como la esquizofrenia, tienen un riesgo alto de precipitación o exacerbación de la psicosis, aunque esto no se ha estudiado ni cuantificado. Las personas con un historial de trastorno psicótico se excluyen de los ensayos clínicos que estudian la psilocibina.

ii. Manía o probabilidad de inducción de manía: Gard, et al. encontraron 15 casos de inducción de manía en la bibliografía y aconsejaron tener cuidado con el uso de la psilocibina en el trastorno bipolar, al tiempo que propusieron el estudio del efecto de la psilocibina en los síntomas del trastorno bipolar en un ensayo clínico (todavía no se ha revisado por homólogos).¹³⁹

iii. Tendencias suicidas: la evidencia hasta la fecha sugiere que la psilocibina puede ser eficaz para la depresión y la ansiedad^{12,18}, pero la psilocibina no se ha estudiado en las personas con tendencias suicidas agudas. Una revisión sistemática de la psilocibina y las tendencias suicidas indicó el beneficio potencial en la reducción de las tendencias suicidas entre los pacientes que reciben psilocibina.¹⁴⁰

Apéndice 3. Instrumentos para la selección de muestras

i. Evaluación de psicosis, manía, esquizofrenia y estados disociativos (Seiler et al. 2020)¹⁴¹

Escala de Evaluación Psiquiátrica Breve (BPRS) <https://www.smchealth.org/sites/main/files/file-attachments/bprsform.pdf?1497977629>

Escala de Síndrome Positivo y Negativo (PANSS)
<https://www.psychdb.com/media/psychosis/panss.pdf>

Escala para la Evaluación de Síntomas Positivos (SAPS)
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/gap/cgi-bin/GetPdf.cgi?id=phd000837.1>

Escala de Evaluación de Síntomas Psicóticos (PSYRATS)
<https://core.ac.uk/download/pdf/204498869.pdf>

Escala de Evaluación Administrada Clínicamente para la Manía (CARS-M)
https://www.neurotransmitter.net/CARS_M.pdf

ii. Examen del trastorno bipolar

Lista de verificación de hipomanía (HCL-32) - Autoinforme
<http://www.oacbdd.org/clientuploads/Docs/2010/Spring%20Handouts/Session%20220b.pdf>

Cuestionario de Trastorno del Estado de Ánimo (MDQ)
https://www.ohsu.edu/sites/default/files/2019-06/cms-quality-bipolar_disorder_mdq_screener.pdf

Entrevista de Diagnóstico Internacional Compuesta (CIDI)
https://www.hcp.med.harvard.edu/ncs/ftplib/CIDI_3.0_Bipolar_Screening_Scales_final.pdf

iii. Examen para detectar estados disociativos

Escala de Experiencias Disociativas (DES)
<https://www.hebpsy.net/files/ruZXkI5YGeKcvt6dBZpS.pdf>

iv. Examen para detectar tendencias suicidas

Herramientas de evaluación del riesgo de suicidio ASQ
https://www.nimh.nih.gov/research/research-conducted-at-nimh/asq-toolkit-materials/asq-tool/screening_tool_asq_nimh_toolkit_155867.pdf

v. Herramientas de evaluación para evaluar el beneficio

Lista de verificación sobre el TEPT para el DSM-5 (PCL-5)
<https://www.ptsd.va.gov/professional/assessment/adult-sr/ptsd-checklist.asp>

Cuestionario sobre la salud del paciente (PHQ-9)
<https://patient.info/doctor/patient-health-questionnaire-phq-9>

Escala de depresión, ansiedad y estrés (DASS21; Lovibond & Lovibond, 1995)¹⁴²

<https://maic.gld.gov.au/wp-content/uploads/2016/07/DASS-21.pdf>

Un estudio de Carrillo et al. en 2018 descubrió que un algoritmo de aprendizaje automático de bajo costo y eficaz aplicado a los patrones de habla del encuestado durante la admisión puede evaluar la probabilidad de la eficacia de la psilocibina para controlar la depresión resistente al tratamiento.⁶⁵

GAD-7 (Trastorno de ansiedad generalizada-7)

<https://www.mdcalc.com/gad-7-general-anxiety-disorder-7>

Escala de Desmoralización

Kissane DW, Wein S, Love A, Lee XQ, Kee PL, Clarke DM. *The Demoralization Scale: A Report of its Development and Preliminary Validation. Journal of Palliative Care.* 2004;20(4):269-276.
doi:10.1177/082585970402000402

Cuestionario de *Insight* Psicológico

(PIQ; Davis et al., 2021¹⁴³; Davis et al., in press)

vi. Herramientas de investigación para dar seguimiento a los cambios

El programa de psilocibina de Oregon proporciona una buena oportunidad para incrementar el conjunto de conocimientos sobre los impactos y los beneficios de la psilocibina a través de encuestas voluntarias y seguimiento de síntomas antes y después del consumo. Además de usar las herramientas de evaluación antes mencionadas, las siguientes pueden ayudar a orientar los lineamientos de evaluación.

Inventario de bienestar

<https://www.ptsd.va.gov/professional/assessment/documents/WellBeingAssessment.pdf>

Manual sobre el inventario de bienestar

<https://www.ptsd.va.gov/professional/assessment/documents/WellBeingInventoryManual.pdf>

Cuestionario sobre experiencias místicas (MEQ; [Barrett et al., 2015; MacLean et al, 2011])

<https://www.ocf.berkeley.edu/~jfkilstrom/ConsciousnessWeb/Psychedelics/States-of-Consciousness-Questionnaire-and-Pahnke.pdf>

Cuestionario sobre experiencias desafiantes

Cuestionario sobre experiencias del facilitador (FEQ)

Está actualmente bajo investigación en el laboratorio BAND en UCSF

Apéndice 4. Información adicional relacionada con los productos de hongos

Detección de psilocibina en el cuerpo humano

La psilocibina puede detectarse en el cuerpo al analizar el contenido de psilocibina en la orina,¹⁴⁴⁻¹⁴⁶ el cabello¹⁴⁷ o en el plasma sanguíneo.¹⁴⁸ Los métodos de detección incluyen pruebas de inmunoabsorción enzimática (ELISA) vía anticuerpos monoclonales que unen la psilocibina o psilocina;¹⁴⁹ cromatografía líquida o gaseosa;^{86,88,150} y espectrometría de masas.¹⁴⁷ Es posible diferenciar entre la psilocibina, la psilocina y las moléculas relacionadas usando una cromatografía líquida de interacción hidrófila (HILIC).^{150,151}

Riesgos potenciales relacionados con el consumo de la psilocibina contenida en los hongos

Las reacciones fisiológicas adversas del consumo de hongos con psilocibina incluyen ansiedad y pánico breves,^{152,153} taquicardia, hipertensión o hiperreflexia,¹⁵⁴ midriasis,¹⁵⁴ náusea y vómito,¹⁵⁴ parestesia y sentimientos de despersonalización,¹⁵⁴ complicaciones renales¹³⁸ y gastrointestinales¹⁵⁵ y sensaciones alucinatorias.¹⁵⁶ Se han descrito reacciones adversas cuando se combinan hongos que contienen psilocibina con alcohol, cannabis, cocaína y MDMA.⁵⁶ Las personas con alergias fúngicas están en riesgo de tener reacciones adversas con los productos fúngicos enteros. Consumir productos de hongos enteros presenta riesgos únicos, ya que las especies de hongos que producen psilocibina varían en cuanto a presencia y concentración de otros alcaloides indólicos bioactivos con homología estructural de psilocibina, como la beocistina.⁵¹⁻⁵⁴ Hay variabilidad en la presencia y la abundancia de feniletilaminas en los hongos que son estructuralmente relativas a las anfetaminas y que pueden inducir taquicardia, náusea y ansiedad.⁵⁵ Otras consideraciones de seguridad durante la producción de hongos incluyen ingestión accidental debido al equipo de protección personal insuficiente y peligros ocupacionales relacionados con el cultivo de hongos y/o laboratorios moleculares/bioquímicos.

Apéndice 5. Estrategias de búsqueda

Estrategias de búsqueda y resultados de la búsqueda bibliográfica sobre la psilocibina

Base de datos: Ovid MEDLINE(R) TODO 1946 al 5 de mayo de 2021

- 1 "Psilocybin"/
- 2 ("psilocybin" o "psilocin").ti,ab,kf.
- 3 1 o 2
- 4 ("random"* o "control"* o "trial" o "systematic" o "meta analysis" o "metaanalysis" o "medline").ti,ab,kf.
- 5 3 y 4
- 6 límite de 3 a ensayo controlado aleatorizado
- 7 límite de 3 a ("meta analysis" o "systematic review")
- 8 o/5-7
- 9 "exp risk"/
- 10 ("risk" y ("assess"* o "predict"*)).ti,ab,kf.
- 11 3 y (9 o 10)
- 12 "mushroom"*.ti,ab,kf.
- 13 3 y 12
- 14 8 o 11 o 13

Base de datos: APA PsycInfo 1806 a la semana del 4 de abril de 2021

- 1 "Psilocybin"/
- 2 ("psilocybin" o "psilocin").ti,ab.
- 3 1 o 2
- 4 ("random"* o "control"* o "trial" o "systematic" o "meta analysis" o "metaanalysis" o "medline").ti,ab.
- 5 3 y 4
- 6 ("risk" y ("assess"* o "predict"*)).ti,ab.
- 7 "exp risk assessment"/ o "exp risk factors"/ o "exp risk management"/
- 8 3 y (6 o 7)
- 9 "mushroom"*.ti,ab.
- 10 3 y 9
- 11 5 o 8 o 10

Base de datos: EBM Reviews - Registro Central de Cochrane de Ensayos Controlados (*Cochrane Central Register of Controlled Trials*), abril de 2021

- 1 "Psilocybin"/
- 2 ("psilocybin" o "psilocin").ti,ab.
- 3 1 o 2
- 4 "conference abstract".pt.
- 5 "journal: conference abstract".pt.
- 6 "journal: conference review".pt.
- 7 "http://.www.who.int/trialsearch*".so.
- 8 "https://clinicaltrials.gov*".so.
- 9 4 o 5 o 6 o 7 o 8
- 10 3 no 9

Resultados de la búsqueda bibliográfica - número de citas

PC	MEDLINE	PsycInfo	CCRCT
1 & 2	256	177	108
3	19	15	--
4	241	81	--
Total	461	248	108

Total sin duplicaciones: 632

Referencias de la revisión rápida

1. [Schultes RE. Hallucinogens of plant origin. *Science*. 1969;163\(3864\):245-254.](#)
2. [Schultes RE, Hofmann A, Rätsch C. Plants of the Gods: their sacred. *Healing, and Hallucinogenic Powers \(Healing Arts, Rochester, VT\)*. 2001.](#)
3. [Johnson M, Richards W, Griffiths R. Human hallucinogen research: guidelines for safety. *J Psychopharmacol*. 2008;22\(6\):603-620.](#)
4. [Guzmán G. The hallucinogenic mushrooms: diversity, traditions, use and abuse with special reference to the genus *Psilocybe*. In: *Fungi from different environments*. CRC Press; 2019:256-277.](#)
5. [Araujo AM, Carvalho F, Bastos Mde L, Guedes de Pinho P, Carvalho M. The hallucinogenic world of tryptamines: an updated review. *Arch Toxicol*. 2015;89\(8\):1151-1173.](#)
6. [Krippner S, Winkelman M. Maria Sabina: Wise lady of the mushrooms. *J Psychoactive Drugs*. 1983;15\(3\):225-228.](#)
7. [Tricco AC, Langlois EV, Straus SE, editors. Rapid reviews to strengthen health policy and systems: a practical guide. In. Geneva: World Health Organization. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO; 2017.](#)
8. [Castro Santos H, Gama Marques J. What is the clinical evidence on psilocybin for the treatment of psychiatric disorders? A systematic review. *Porto biomed*. 2021;6\(1\):e128.](#)
9. [Griffiths RR, Johnson MW, Carducci MA, et al. Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial. *J Psychopharmacol*. 2016;30\(12\):1181-1197.](#)
10. [Grob CS, Danforth AL, Chopra GS, et al. Pilot study of psilocybin treatment for anxiety in patients with advanced-stage cancer. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68\(1\):71-78.](#)
11. [Ross S, Bossis A, Guss J, et al. Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with life-threatening cancer: a randomized controlled trial. *J Psychopharmacol*. 2016;30\(12\):1165-1180.](#)
12. [Carhart-Harris R, Bolstridge M, Day C, et al. Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: Six-month follow-up. *Psychopharmacology \(Berl\)*. 2018;235\(2\):399-408.](#)
13. [Carhart-Harris RL, Bolstridge M, Rucker J, et al. Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study. *Lancet Psychiatry*. 2016;3\(7\):619-627.](#)
14. [Johnson MW, Garcia-Romeu A, Cosimano MP, Griffiths RR. Pilot study of the 5-HT_{2A} agonist psilocybin in the treatment of tobacco addiction. *J Psychopharmacol*. 2014;28\(11\):983-992.](#)
15. [Johnson MW, Garcia-Romeu A, Griffiths RR. Long-term follow-up of psilocybin-facilitated smoking cessation. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*. 2017;43\(1\):55-60.](#)
16. [Bogenschutz MP, Forcehimes AA, Pommy JA, Wilcox CE, Barbosa P, Strassman RJ. Psilocybin-assisted treatment for alcohol dependence: a proof-of-concept study. *Journal of psychopharmacology \(oxford, england\)*. 2015;29\(3\):289-299.](#)
17. [Moreno FA, Wiegand CB, Taitano E, Delgado PL. Safety, tolerability, and efficacy of psilocybin in 9 patients with obsessive-compulsive disorder. *The Journal of Clinical Psychiatry*. 2006;67\(11\):1735-1740.](#)
18. [Goldberg SB, Pace BT, Nicholas CR, Raison CL, Hutson PR. The experimental effects of psilocybin on symptoms of anxiety and depression: A meta-analysis. *Psychiatry Res*. 2020;284:112749.](#)
19. [Anderson BT, Danforth A, Daroff PR, et al. Psilocybin-assisted group therapy for demoralized older long-term AIDS survivor men: An open-label safety and feasibility pilot study. *EClinicalMedicine*. 2020;27:100538.](#)
20. [Davis AK, Barrett FS, May DG, et al. Effects of Psilocybin-Assisted Therapy on Major Depressive Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2021;78\(5\):481-489.](#)
21. [Carhart-Harris R, Giribaldi B, Watts R, et al. Trial of Psilocybin versus Escitalopram for Depression. *N Engl J Med*. 2021;384\(15\):1402-1411.](#)

22. [Schindler EAD, Sewell RA, Gottschalk CH, et al. Exploratory Controlled Study of the Migraine-Suppressing Effects of Psilocybin. *Neurother.* 2020;12:12.](#)
23. [Vehling S, Kissane DW, Lo C, et al. The association of demoralization with mental disorders and suicidal ideation in patients with cancer. *Cancer.* 2017;123\(17\):3394-3401.](#)
24. [Varker T, Watson L, Gibson K, Forbes D, O'Donnell ML. Efficacy of Psychoactive Drugs for the Treatment of Posttraumatic Stress Disorder: A Systematic Review of MDMA, Ketamine, LSD and Psilocybin. *J Psychoactive Drugs.* 2021;53\(1\):85-95.](#)
25. [Williams MT, Davis AK, Xin Y, et al. People of color in North America report improvements in racial trauma and mental health symptoms following psychedelic experiences. *Drugs: Education, Prevention and Policy.* 2021;28\(3\):215-226.](#)
26. [Vargas AS, Luis A, Barroso M, Gallardo E, Pereira L. Psilocybin as a New Approach to Treat Depression and Anxiety in the Context of Life-Threatening Diseases-A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. *Biomedicines.* 2020;8\(9\):05.](#)
27. [Griffiths RR, Richards WA, McCann U, Jesse R. Psilocybin can occasion mystical-type experiences having substantial and sustained personal meaning and spiritual significance. *Psychopharmacology \(Berl\).* 2006;187\(3\):268-283; discussion 284-292.](#)
28. [Hood J, Ralph W, Ghorbani N, Watson PJ, et al. Dimensions of the mysticism scale: Confirming the three-factor structure in the United States and Iran. *J Sci Study Relig.* 2001;40\(4\):691-705.](#)
29. [Aday JS, Mitzkovitz CM, Bloesch EK, Davoli CC, Davis AK. Long-term effects of psychedelic drugs: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2020;113:179-189.](#)
30. [Erritzoe D, Roseman L, Nour MM, et al. Effects of psilocybin therapy on personality structure. *Acta Psychiatr Scand.* 2018;138\(5\):368-378.](#)
31. [Griffiths RR, Johnson MW, Richards WA, et al. Psilocybin-occasioned mystical-type experience in combination with meditation and other spiritual practices produces enduring positive changes in psychological functioning and in trait measures of prosocial attitudes and behaviors. *J Psychopharmacol.* 2018;32\(1\):49-69.](#)
32. [Madsen MK, Fisher PM, Stenbæk DS, et al. A single psilocybin dose is associated with long-term increased mindfulness, preceded by a proportional change in neocortical 5-HT_{2A} receptor binding. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2020;33:71-80.](#)
33. [Dahmane E, Hutson PR, Gobburu JVS. Exposure-Response Analysis to Assess the Concentration-QTc Relationship of Psilocybin/Psilocin. *Clin.* 2021;10\(1\):78-85.](#)
34. [Barrett FS, Carbonaro TM, Hurwitz E, Johnson MW, Griffiths RR. Double-blind comparison of the two hallucinogens psilocybin and dextromethorphan: effects on cognition. *Psychopharmacology \(Berl\).* 2018;235\(10\):2915-2927.](#)
35. [Johnson MW, Sewell R, Griffiths RR. Psilocybin dose-dependently causes delayed, transient headaches in healthy volunteers. *Drug and Alcohol Dependence.* 2012;123\(1-3\):132-140.](#)
36. [Hasler F, Grimberg U, Benz MA, Huber T, Vollenweider FX. Acute psychological and physiological effects of psilocybin in healthy humans: a double-blind, placebo-controlled dose-effect study. *Psychopharmacology \(Berl\).* 2004;172\(2\):145-156.](#)
37. [Carbonaro TM, Bradstreet MP, Barrett FS, et al. Survey study of challenging experiences after ingesting psilocybin mushrooms: Acute and enduring positive and negative consequences. *J Psychopharmacol.* 2016;30\(12\):1268-1278.](#)
38. [Galvao-Coelho NL, Marx W, Gonzalez M, et al. Classic serotonergic psychedelics for mood and depressive symptoms: a meta-analysis of mood disorder patients and healthy participants. *Psychopharmacology \(Berl\).* 2021;238\(2\):341-354.](#)
39. [Watts R, Day C, Krzanowski J, Nutt D, Carhart-Harris R. Patients' accounts of increased "connectedness" and "acceptance" after psilocybin for treatment-resistant depression. *Journal of Humanistic Psychology.* 2017;57\(5\):520-564.](#)
40. [Noorani T, Garcia-Romeu A, Swift TC, Griffiths RR, Johnson MW. Psychedelic therapy for smoking cessation: Qualitative analysis of participant accounts. *J Psychopharmacol.* 2018;32\(7\):756-769.](#)

41. [Studerus E, Kometer M, Hasler F, Vollenweider FX. Acute, subacute and long-term subjective effects of psilocybin in healthy humans: a pooled analysis of experimental studies. *J Psychopharmacol.* 2011;25\(11\):1434-1452.](#)
42. [Benjamin C. Persistent psychiatric symptoms after eating psilocybin mushrooms. *Br Med J.* 1979;1\(6174\):1319-1320.](#)
43. [Ken Gillman P. Triptans, serotonin agonists, and serotonin syndrome \(serotonin toxicity\): a review. *Headache: The Journal of Head and Face Pain.* 2010;50\(2\):264-272.](#)
44. [Suzuki K. \[Three cases of acute serotonin syndrome due to psilocybin mushroom poisoning\]. *Chudoku Kenkyu.* 2016;29\(1\):33-35.](#)
45. [Martinotti G, Santacroce R, Pettorruso M, et al. Hallucinogen persisting perception disorder: etiology, clinical features, and therapeutic perspectives. *Brain sciences.* 2018;8\(3\):47.](#)
46. [Espiard M-L, Lecardeur L, Abadie P, Halbecq I, Dollfus S. Hallucinogen persisting perception disorder after psilocybin consumption: a case study. *European psychiatry.* 2005;20\(5-6\):458-460.](#)
47. [Dittrich A, von Arx S, Staub S. Concerning the question of increased readiness to consume hallucinogens subsequent to experiments with hallucinogens. *Schweizerische Zeitschrift für Psychologie und ihre Anwendungen/Revue suisse de Psychologie pure et appliquée.* 1980.](#)
48. [Nichols DE. Psychedelics. *Pharmacol Rev.* 2016;68\(2\):264-355.](#)
49. [Studerus E, Gamma A, Kometer M, Vollenweider FX. Prediction of psilocybin response in healthy volunteers. *PLoS ONE.* 2012;7\(2\):e30800.](#)
50. [Leptourgos P, Fortier-Davy M, Carhart-Harris R, et al. Hallucinations Under Psychedelics and in the Schizophrenia Spectrum: An Interdisciplinary and Multiscale Comparison. *Schizophrenia Bulletin.* 2020;46\(6\):1396-1408.](#)
51. [Beug MW, Bigwood J. Psilocybin and psilocin levels in twenty species from seven genera of wild mushrooms in the Pacific Northwest, U.S.A. *J Ethnopharmacol.* 1982;5\(3\):271-285.](#)
52. [van Amsterdam J, Opperhuizen A, van den Brink W. Harm potential of magic mushroom use: a review. *Regul Toxicol Pharmacol.* 2011;59\(3\):423-429.](#)
53. [Fricke J, Sherwood A, Kargbo R, et al. Enzymatic Route toward 6-Methylated Baeocystin and Psilocybin. *Chembiochem.* 2019;20\(22\):2824-2829.](#)
54. [Sherwood AM, Halberstadt AL, Klein AK, et al. Synthesis and Biological Evaluation of Tryptamines Found in Hallucinogenic Mushrooms: Norbaeocystin, Baeocystin, Norpsilocin, and Aeruginascin. *J Nat Prod.* 2020;83\(2\):461-467.](#)
55. [Beck O, Helander A, Karlson-Stiber C, Stephansson N. Presence of phenylethylamine in hallucinogenic Psilocybe mushroom: possible role in adverse reactions. *J Anal Toxicol.* 1998;22\(1\):45-49.](#)
56. [Skryabin VY, Vinnikova M, Nenastieva A, Alekseyuk V. Hallucinogen persisting perception disorder: A literature review and three case reports. *J Addict Dis.* 2018;37\(3-4\):268-278.](#)
57. [Leonard JB, Anderson B, Klein-Schwartz W. Does getting high hurt? Characterization of cases of LSD and psilocybin-containing mushroom exposures to national poison centers between 2000 and 2016. *J Psychopharmacol.* 2018;32\(12\):1286-1294.](#)
58. [Muller K, Puschel K, Iwersen-Bergmann S. \[Suicide under the influence of "magic mushrooms"\]. *Arch Kriminol.* 2013;231\(5-6\):193-198.](#)
59. [Lim TH, Wasywich CA, Ruygrok PN. A fatal case of 'magic mushroom' ingestion in a heart transplant recipient. *Intern Med J.* 2012;42\(11\):1268-1269.](#)
60. [Johansen P-O, Krebs TS. Psychedelics not linked to mental health problems or suicidal behavior: A population study. *J Psychopharmacol.* 2015;29\(3\):270-279.](#)
61. [Hendricks PS, Thorne CB, Clark CB, Coombs DW, Johnson MW. Classic psychedelic use is associated with reduced psychological distress and suicidality in the United States adult population. *J Psychopharmacol.* 2015;29\(3\):280-288.](#)
62. [Hendricks PS, Crawford MS, Cropsey KL, et al. The relationships of classic psychedelic use with criminal behavior in the United States adult population. *J Psychopharmacol.* 2018;32\(1\):37-48.](#)

63. [Bienemann B, Ruschel NS, Campos ML, Negreiros MA, Mograbi DC. Self-reported negative outcomes of psilocybin users: A quantitative textual analysis. *PLoS ONE*. 2020;15\(2\):e0229067.](#)
64. [Barrett FS, Johnson MW, Griffiths RR. Neuroticism is associated with challenging experiences with psilocybin mushrooms. *Pers Individ Dif*. 2017;117:155-160.](#)
65. [Carrillo F, Sigman M, Fernandez Slezak D, et al. Natural speech algorithm applied to baseline interview data can predict which patients will respond to psilocybin for treatment-resistant depression. *J Affect Disord*. 2018;230:84-86.](#)
66. [Reynolds HT, Vijayakumar V, Gluck-Thaler E, Korotkin HB, Matheny PB, Slot JC. Horizontal gene cluster transfer increased hallucinogenic mushroom diversity. *Evol*. 2018;2\(2\):88-101.](#)
67. [Blei F, Baldeweg F, Fricke J, Hoffmeister D. Biocatalytic Production of Psilocybin and Derivatives in Tryptophan Synthase-Enhanced Reactions. *Chemistry*. 2018;11:11.](#)
68. [Blei F, Fricke J, Wick J, Slot JC, Hoffmeister D. Iterative L-Tryptophan Methylation in Psilocybe Evolved by Subdomain Duplication. *Chembiochem*. 2018;19\(20\):2160-2166.](#)
69. [Fricke J, Blei F, Hoffmeister D. Enzymatic Synthesis of Psilocybin. *Angew Chem Int Ed Engl*. 2017;56\(40\):12352-12355.](#)
70. [Fricke J, Kargbo R, Regestein L, et al. Scalable Hybrid Synthetic/Biocatalytic Route to Psilocybin. *Chemistry*. 2020;26\(37\):8281-8285.](#)
71. [Torrens-Spence MP, Liu CT, Pluskal T, Chung YK, Weng JK. Monoamine Biosynthesis via a Noncanonical Calcium-Activatable Aromatic Amino Acid Decarboxylase in Psilocybin Mushroom. *ACS Chem Biol*. 2018;13\(12\):3343-3353.](#)
72. [Demmler R, Fricke J, Dorner S, Gressler M, Hoffmeister D. S-Adenosyl-L-Methionine Salvage Impacts Psilocybin Formation in "Magic" Mushrooms. *Chembiochem*. 2020;21\(9\):1364-1371.](#)
73. [Lenz C, Sherwood A, Kargbo R, Hoffmeister D. Taking Different Roads: L-Tryptophan as the Origin of Psilocybe Natural Products. *ChemPlusChem*. 2021;86\(1\):28-35.](#)
74. [Reingardiene D, Vilcinskaite J, Lazauskas R. \[Hallucinogenic mushrooms\]. *Medicina \(Kaunas\)*. 2005;41\(12\):1067-1070.](#)
75. [Lincoff G, Mitchel DH. *Toxic and hallucinogenic mushroom poisoning. A handbook for physicians and mushroom hunters*. Van Nostrand Reinhold Company.; 1977.](#)
76. [Stamets P. *Psilocybin mushrooms of the world*. Ten Speed Press; 1996.](#)
77. [Schafer AT. \[Microscopic study of powders of hallucinogenic mushrooms--Psilocybe sp\]. *Arch Kriminol*. 2000;205\(1-2\):30-36.](#)
78. [Uehling JK, Henkel TW, Aime MC, Vilgalys R, Smith ME. New species and distribution records for Clavulina \(Cantharellales, Basidiomycota\) from the Guiana Shield, with a key to the lowland neotropical taxa. *Fungal biology*. 2012;116\(12\):1263-1274.](#)
79. [Lenz C, Wick J, Braga D, et al. Injury-Triggered Blueing Reactions of Psilocybe "Magic" Mushrooms. *Angew Chem Int Ed Engl*. 2020;59\(4\):1450-1454.](#)
80. [Franz M, Regele H, Kirchmair M, et al. Magic mushrooms: hope for a 'cheap high' resulting in end-stage renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 1996;11\(11\):2324-2327.](#)
81. [Adams AM, Kaplan NA, Wei Z, et al. In vivo production of psilocybin in E. coli. *Metab Eng*. 2019;56:111-119.](#)
82. [Milne N, Thomsen P, Molgaard Knudsen N, Rubaszka P, Kristensen M, Borodina I. Metabolic engineering of *Saccharomyces cerevisiae* for the de novo production of psilocybin and related tryptamine derivatives. *Metab Eng*. 2020;60:25-36.](#)
83. [Fricke J, Lenz C, Wick J, Blei F, Hoffmeister D. Production Options for Psilocybin: Making of the Magic. *Chemistry*. 2019;25\(4\):897-903.](#)
84. [Guzmán G. Hallucinogenic mushrooms in Mexico: An overview. *Economic Botany*. 2008;62\(3\):404-412.](#)
85. [Guzmán G. New taxonomical and ethnomycological observations on psilocybe ss \(fungi, basidiomycota, agaricomycetidae, agaricales, strophariaceae\) from Mexico, Africa and Spain. *Acta botánica mexicana*. 2012\(100\):79-106.](#)
86. [Kamata T, Nishikawa M, Katagi M, Tsuchihashi H. Liquid chromatography-mass spectrometric and liquid chromatography-tandem mass spectrometric determination of hallucinogenic indoles psilocin and psilocybin in "magic mushroom" samples. *J Forensic Sci*. 2005;50\(2\):336-340.](#)

87. [Stribrny J, Borovicka J, Sokol M. \[Levels of psilocybin and psilocin in various types of mushrooms\]. *Soud Lek.* 2003;48\(3\):45-49.](#)
88. [Saito K, Toyo'oka T, Kato M, Fukushima T, Shiota O, Goda Y. Determination of psilocybin in hallucinogenic mushrooms by reversed-phase liquid chromatography with fluorescence detection. *Talanta.* 2005;66\(3\):562-568.](#)
89. [Sottolano SM, Lurie IS. The quantitation of psilocybin in hallucinogenic mushrooms using high performance liquid chromatography. *J Forensic Sci.* 1983;28\(4\):929-935.](#)
90. [Christiansen AL, Rasmussen KE. Screening of hallucinogenic mushrooms with high-performance liquid chromatography and multiple detection. *J Chromatogr.* 1983;270:293-299.](#)
91. [Beug MW, Bigwood J. Quantitative analysis of psilocybin and psilocin in psilocybe baeocystis \(Singer and Smith\) by high-performance liquid chromatography and by thin-layer chromatography. *J Chromatogr.* 1981;207\(3\):379-385.](#)
92. [Stahl E, Brombeer J, Eskes D. \[Narcotic mushrooms with LSD?\]. *Arch Kriminol.* 1978;162\(1-2\):23-33.](#)
93. [Hofmann A, et al. Psilocybin und Psilocin, zwei psychotrope Wirkstoffe aus mexicanischen Rauschpilzen. *Helvetica Chimica Acta* 1959;42:1557–1572](#)
94. [Van Orden RC. *Determination of psilocybin and psilocin in hallucinogenic mushrooms by HPLC with diode array and MS detection.* State University of New York College of Environmental Science and Forestry; 2008.](#)
95. [Stebelska K. Assays for Detection of Fungal Hallucinogens Such as Psilocybin and Psilocin. In: *Neuropathology of Drug Addictions and Substance Misuse.* Elsevier; 2016:909-926.](#)
96. [Nagy J, Veress T. HPLC analysis of hallucinogenic mushroom alkaloids \(psilocin and psilocybin\) applying hydrophilic interaction chromatography \(HILIC\). *Journal of Forensic Research.* 2016;7\(6\):10.4172.](#)
97. [Rácz N, Nagy J, Jiang W, Veress T. Modeling retention behavior on analysis of hallucinogenic mushrooms using hydrophilic interaction liquid chromatography. *J Chromatogr Sci.* 2019;57\(3\):230-237.](#)
98. [Veress T, Rácz N, Nagy J, Jiang W. Determination of Psilocin and Psilocybin in Magic Mushrooms Using iHILIC®-Fusion and MS. In: ADVANSTAR COMMUNICATIONS INC 131 W 1ST STREET, DULUTH, MN 55802 USA; 2020.](#)
99. [Zhou L, Xiang P, Wen D, et al. Sensitive quantitative analysis of psilocin and psilocybin in hair samples from suspected users and their distribution in seized hallucinogenic mushrooms. *Forensic Toxicology.* 2021:1-10.](#)
100. [Anastos N, Lewis SW, Barnett NW, Sims DN. The determination of psilocin and psilocybin in hallucinogenic mushrooms by HPLC utilizing a dual reagent acidic potassium permanganate and tris\(2,2'-bipyridyl\)ruthenium\(II\) chemiluminescence detection system. *J Forensic Sci.* 2006;51\(1\):45-51.](#)
101. [Gambaro V, Roda G, Visconti GL, et al. Taxonomic Identification of Hallucinogenic Mushrooms Seized on the Illegal Market Using a DNA-Based Approach and LC/MS-MS Determination of Psilocybin and Psilocin. 2015.](#)
102. [Stamets P, Chilton J. The mushroom cultivator. *First Washington.* 1983.](#)
103. [Lambert EB. Principles and problems of mushroom culture. *The Botanical Review.* 1938;4\(7\):397.](#)
104. [Evans HJ, Hughes DT, Thomas PT. Chemically induced neoplasms in fungi. *Nature.* 1956;178\(4540\):949-951.](#)
105. [Moore D. Principles of mushroom developmental biology. *International Journal of Medicinal Mushrooms.* 2005;7\(1&2\).](#)
106. [Bressa G, Cima L, Costa P. Bioaccumulation of Hg in the mushroom *Pleurotus ostreatus.* *Ecotoxicology and environmental safety.* 1988;16\(2\):85-89.](#)
107. [Gabriel J, Vosahlo J, Baldrian P. Biosorption of cadmium to mycelial pellets of wood-rotting fungi. *Biotechnology Techniques.* 1996;10\(5\):345-348.](#)

108. [Tüzen M, Özdemir M, Demirbaş A. Heavy metal bioaccumulation by cultivated Agaricus bisporus from artificially enriched substrates. *Zeitschrift für Lebensmitteluntersuchung und-Forschung A*. 1998;206\(6\):417-419.](#)
109. [Michelot D, Siobud E, Doré J-C, Viel C, Poirier F. Update on metal content profiles in mushrooms—toxicological implications and tentative approach to the mechanisms of bioaccumulation. *Toxicon*. 1998;36\(12\):1997-2012.](#)
110. [Falandysz J, Szymczyk K, Ichihashi H, et al. ICP/MS and ICP/AES elemental analysis \(38 elements\) of edible wild mushrooms growing in Poland. *Food Additives & Contaminants*. 2001;18\(6\):503-513.](#)
111. [Demirbaş A. Concentrations of 21 metals in 18 species of mushrooms growing in the East Black Sea region. *Food Chemistry*. 2001;75\(4\):453-457.](#)
112. [Demirbaş A. Heavy metal bioaccumulation by mushrooms from artificially fortified soils. *Food chemistry*. 2001;74\(3\):293-301.](#)
113. [Demirbaş A. Metal ion uptake by mushrooms from natural and artificially enriched soils. *Food Chemistry*. 2002;78\(1\):89-93.](#)
114. [García MÁ, Alonso J, Melgar MJ. Lead in edible mushrooms: levels and bioaccumulation factors. *Journal of Hazardous Materials*. 2009;167\(1-3\):777-783.](#)
115. [Gabriel J, Švec K, Koliňová D, Tlustoš P, Száková J. Translocation of mercury from substrate to fruit bodies of *Panellus stipticus*, *Psilocybe cubensis*, *Schizophyllum commune* and *Stropharia rugosoannulata* on oat flakes. *Ecotoxicology and environmental safety*. 2016;125:184-189.](#)
116. [Širić I, Humar M, Kasap A, Kos I, Mioč B, Pohleven F. Heavy metal bioaccumulation by wild edible saprophytic and ectomycorrhizal mushrooms. *Environmental science and pollution research*. 2016;23\(18\):18239-18252.](#)
117. [Tel-Cayan G, Ullah Z, Ozturk M, Yabanli M, Aydin F, Duru ME. Heavy metals, trace and major elements in 16 wild mushroom species determined by ICP-MS. 2018.](#)
118. [Sener S. Effect of Seagrass Mixed With Casing Soil for the Cultivation of Mushrooms and Study of Bioaccumulation of Heavy Metals. *Atomic Spectroscopy*. 2019;40:188.](#)
119. [Chang Q, Fan C, Chen H, Kang J, Wang M, Pang G. Determination of 187 pesticide residues in edible fungi by liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Analytical Methods*. 2014;6\(12\):4288-4304.](#)
120. [Gałgowska M, Pietrzak-Fiećko R. Pesticide contaminants in selected species of edible wild mushrooms from the north-eastern part of Poland Part B Pesticides, food contaminants, and agricultural wastes. 2017.](#)
121. [Du P, Wu X, Xu J, et al. Different residue behaviors of four pesticides in mushroom using two different application methods. *Environmental Science and Pollution Research*. 2018;25\(9\):8377-8387.](#)
122. [Tian F, Qiao C, Luo J, et al. Method development and validation of ten pyrethroid insecticides in edible mushrooms by Modified QuEChERS and gas chromatography-tandem mass spectrometry. *Sci*. 2020;10\(1\):1-10.](#)
123. [Roseman L, Demetriou L, Wall MB, Nutt DJ, Carhart-Harris RL. Increased amygdala responses to emotional faces after psilocybin for treatment-resistant depression. *Neuropharmacology*. 2018;142:263-269.](#)
124. [Stauffer CS, Anderson BT, Ortigo KM, Woolley J. Psilocybin-Assisted Group Therapy and Attachment: Observed Reduction in Attachment Anxiety and Influences of Attachment Insecurity on the Psilocybin Experience. *ACS pharmacol*. 2021;4\(2\):526-532.](#)
125. [Dos Santos RG, Bouso JC, Alcazar-Corcoles MA, Hallak JEC. Efficacy, tolerability, and safety of serotonergic psychedelics for the management of mood, anxiety, and substance-use disorders: a systematic review of systematic reviews. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2018;11\(9\):889-902.](#)
126. [Agin-Liebes GI, Malone T, Yalch MM, et al. Long-term follow-up of psilocybin-assisted psychotherapy for psychiatric and existential distress in patients with life-threatening cancer. *J Psychopharmacol*. 2020;34\(2\):155-166.](#)

127. [Ross S, Agin-Liebes G, Lo S, et al. Acute and Sustained Reductions in Loss of Meaning and Suicidal Ideation Following Psilocybin-Assisted Psychotherapy for Psychiatric and Existential Distress in Life-Threatening Cancer. *ACS pharmacol.* 2021;4\(2\):553-562.](#)
128. [Swift TC, Belser AB, Agin-Liebes G, et al. Cancer at the dinner table: Experiences of psilocybin-assisted psychotherapy for the treatment of cancer-related distress. *Journal of Humanistic Psychology.* 2017;57\(5\):488-519.](#)
129. [Malone TC, Mennenga SE, Guss J, et al. Individual Experiences in Four Cancer Patients Following Psilocybin-Assisted Psychotherapy. *Front Pharmacol.* 2018;9:256.](#)
130. [Strickland JC, Garcia-Romeu A, Johnson MW. Set and Setting: A Randomized Study of Different Musical Genres in Supporting Psychedelic Therapy. *ACS pharmacol.* 2021;4\(2\):472-478.](#)
131. [Nielson EM, May DG, Forcehimes AA, Bogenschutz MP. The Psychedelic Debriefing in Alcohol Dependence Treatment: Illustrating Key Change Phenomena through Qualitative Content Analysis of Clinical Sessions. *Front Pharmacol.* 2018;9\(132\).](#)
132. [Bogenschutz MP, Podrebarac SK, Duane JH, et al. Clinical Interpretations of Patient Experience in a Trial of Psilocybin-Assisted Psychotherapy for Alcohol Use Disorder. *Front Pharmacol.* 2018;9:100.](#)
133. [Borowiak KS, Ciechanowski K, Waloszczyk P. Psilocybin mushroom \(*Psilocybe semilanceata*\) intoxication with myocardial infarction. *J Toxicol Clin Toxicol.* 1998;36\(1-2\):47-49.](#)
134. [Steiner J, Sulman F. Simultaneous studies of blood sugar, behavioural changes and EEG on the wake rabbit after administration of psilocybin. *Archives internationales de pharmacodynamie et de therapie.* 1963;145:301-308.](#)
135. [Tyls F, Palenicek T, Horacek J. Psilocybin--summary of knowledge and new perspectives. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2014;24\(3\):342-356.](#)
136. [Koivikko A, Savolainen J. Mushroom allergy. *Allergy.* 1988;43\(1\):1-10.](#)
137. [Raff E, Halloran PF, Kjellstrand CM. Renal failure after eating "magic" mushrooms. *Cmaj.* 1992;147\(9\):1339-1341.](#)
138. [Austin E, Myron HS, Summerbell RK, Mackenzie C. Acute renal injury cause by confirmed *Psilocybe cubensis* mushroom ingestion. *Med Mycol Case Rep.* 2019;23:55-57.](#)
139. [Gard DE, Pleet MM, Bradley ER, et al. Evaluating the Risk of Psilocybin for the Treatment of Bipolar Depression: A Review of the Research Literature and Published Case Studies. *medRxiv.* 2021:2021.2004.2002.21254838.](#)
140. [Zeifman RJ, Singhal N, Breslow L, Weissman CR. On the Relationship between Classic Psychedelics and Suicidality: A Systematic Review. *ACS pharmacol.* 2021;4\(2\):436-451.](#)
141. [Seiler N, Nguyen T, Yung A, O'Donoghue B. Terminology and assessment tools of psychosis: A systematic narrative review. *Psychiatry and clinical neurosciences.* 2020;74\(4\):226-246.](#)
142. [Lovibond PF, Lovibond SH. The structure of negative emotional states: Comparison of the Depression Anxiety Stress Scales \(DASS\) with the Beck Depression and Anxiety Inventories. *Behaviour research and therapy.* 1995;33\(3\):335-343.](#)
143. [Davis AK, Barrett FS, So S, Gukasyan N, Swift TC, Griffiths RR. Development of the Psychological Insight Questionnaire among a sample of people who have consumed psilocybin or LSD. *J Psychopharmacol.* 2021;35\(4\):437-446.](#)
144. [Kamata T, Nishikawa M, Katagi M, Tsuchihashi H. Optimized glucuronide hydrolysis for the detection of psilocin in human urine samples. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2003;796\(2\):421-427.](#)
145. [Shoda T, Fukuhara K, Goda Y, Okuda H. Enzyme-assisted synthesis of the glucuronide conjugate of psilocin, an hallucinogenic component of magic mushrooms. *Drug Test Anal.* 2011;3\(9\):594-596.](#)
146. [Poliwoda A, Zielinska K, Wieczorek PP. Direct Analysis of Psilocin and Muscimol in Urine Samples Using Single Drop Microextraction Technique In-Line with Capillary Electrophoresis. *Molecules \(Basel\).* 2020;25\(7\):29.](#)
147. [Pichini S, Marchei E, Garcia-Algar O, Gomez A, Di Giovannandrea R, Pacifici R. Ultra-high-pressure liquid chromatography tandem mass spectrometry determination of hallucinogenic](#)

- [drugs in hair of psychedelic plants and mushrooms consumers. *J Pharm Biomed Anal.* 2014;100:284-289.](#)
148. [Sticht G, Kaferstein H. Detection of psilocin in body fluids. *Forensic Sci Int.* 2000;113\(1-3\):403-407.](#)
149. [Morita I, Oyama H, Kiguchi Y, et al. Immunochemical monitoring of psilocybin and psilocin to identify hallucinogenic mushrooms. *J Pharm Biomed Anal.* 2020;190:113485.](#)
150. [Racz N, Nagy J, Jiang W, Veress T. Modeling Retention Behavior on Analysis of Hallucinogenic Mushrooms Using Hydrophilic Interaction Liquid Chromatography. *J Chromatogr Sci.* 2019;57\(3\):230-237.](#)
151. [Gotvaldova K, Hajkova K, Borovicka J, Jurok R, Cihlarova P, Kuchar M. Stability of psilocybin and its four analogs in the biomass of the psychotropic mushroom *Psilocybe cubensis*. *Drug Test Anal.* 2021;13\(2\):439-446.](#)
152. [Musha M, Ishii A, Tanaka F, Kusano G. Poisoning by hallucinogenic mushroom hikageshibiretake \(*Psilocybe argentipes* K. Yokoyama\) indigenous to Japan. *Tohoku J Exp Med.* 1986;148\(1\):73-78.](#)
153. [Riley SC, Blackman G. Between prohibitions: patterns and meanings of magic mushroom use in the UK. *Subst Use Misuse.* 2008;43\(1\):55-71.](#)
154. [Peden NR, Pringle SD, Crooks J. The problem of psilocybin mushroom abuse. *Hum Toxicol.* 1982;1\(4\):417-424.](#)
155. [Forrester MB. Hallucinogenic mushroom misuse reported to Texas poison centers. *J Addict Dis.* 2020;38\(4\):482-488.](#)
156. [Satora L, Goszcz H, Ciszowski K. Poisonings resulting from the ingestion of magic mushrooms in Krakow. *Przegl Lek.* 2005;62\(6\):394-396.](#)
157. [Manevski N, Kurkela M, Hoglund C, et al. Glucuronidation of psilocin and 4-hydroxyindole by the human UDP-glucuronosyltransferases. *Drug Metab Dispos.* 2010;38\(3\):386-395.](#)
158. [Naz F, Jyoti S, Rahul, Akhtar N, Siddique YH. Effect of Oral Contraceptive Pills on the Blood Serum Enzymes and DNA Damage in Lymphocytes Among Users. *Indian J Clin Biochem.* 2016;31\(3\):294-301.](#)
159. Miners et al., 2017 – Cita pendiente
160. [Belozeroff V, Goodman WG, Ren L, Kalantar-Zadeh K. Cinacalcet lowers serum alkaline phosphatase in maintenance hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4\(3\):673-679.](#)
161. [Veverka KA, Johnson KL, Mays DC, Lipsky JJ, Naylor S. Inhibition of aldehyde dehydrogenase by disulfiram and its metabolite methyl diethylthiocarbamoyl-sulfoxide. *Biochem Pharmacol.* 1997;53\(4\):511-518.](#)
162. [Honda M, Nishida T, Ono H. Tricyclic analogs cyclobenzaprine, amitriptyline and cyproheptadine inhibit the spinal reflex transmission through 5-HT\(2\) receptors. *Eur J Pharmacol.* 2003;458\(1-2\):91-99.](#)