



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

Psilocibina y neuroplasticidad en el trastorno depresivo mayor resistente al tratamiento: bases neurobiológicas y potencial terapéutico

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2026

Autor: Raquel Olivares Matera

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor/es: María Salud García Gutiérrez

ÍNDICE

RESUMEN	3
1. INTRODUCCIÓN	4
1.1 DEFINICIÓN DEL TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR	4
1.2 DEFINICIÓN DEL TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR RESISTENTE	5
1.2.1 Fisiopatología	5
1.2.2 Epidemiología e impacto clínico.....	7
1.2.3 Abordaje terapéutico y sus limitaciones	7
1.3 RENACIMIENTO DE LA PSIQUIATRÍA PSICODÉLICA	8
1.4 POTENCIAL TERAPÉUTICO DE LA PSILOCIBINA EN EL TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR RESISTENTE AL TRATAMIENTO	9
2. OBJETIVOS	11
2.1 OBJETIVO GENERAL:	11
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:	11
3. MATERIAL Y MÉTODOS	12
4. RESULTADOS.....	15
5. DISCUSIÓN	29
6. CONCLUSIONES.....	32
7. BIBLIOGRAFÍA	34

RESUMEN

El trastorno depresivo mayor resistente al tratamiento (TRD) constituye un importante reto clínico, ya que una parte significativa de los pacientes no alcanza una respuesta adecuada tras el uso de antidepresivos convencionales. Esta falta de eficacia se ha relacionado con alteraciones profundas en la neuroplasticidad, la conectividad sináptica y la regulación de circuitos cerebrales implicados en el estado de ánimo.

En este contexto, la psilocibina ha despertado un creciente interés como posible alternativa terapéutica. Su metabolito activo, la psilocina, actúa principalmente como agonista parcial del receptor serotoninérgico 5-HT_{2A}, favoreciendo cambios moleculares funcionales asociados a la plasticidad neuronal. Diversos estudios sugieren que, administrada en un entorno controlado y con apoyo psicoterapéutico, puede producir una reducción rápida y mantenida de la sintomatología depresiva.

El objetivo de esta revisión bibliográfica es analizar las bases neurobiológicas del potencial terapéutico de la psilocibina en el TRD, profundizando en su mecanismo de acción, su relación con la neuroplasticidad y los posibles factores implicados en el mantenimiento de la respuesta clínica. Para ello, se realiza una búsqueda en PubMed y Embase mediante términos relacionados con psilocibina receptor 5-HT_{2A}, neuroplasticidad y depresión resistente.

Los resultados revisados indican que la psilocibina podría modular vías como la BDNF-TrkB y favorecer una reorganización de la conectividad cerebral, lo que ayudaría a explicar su efecto antidepresivo rápido y prolongado. Sin embargo, la evidencia disponible todavía presenta limitaciones, por lo que se requieren ensayos clínicos más amplios y controlados que confirmen su eficacia, seguridad y aplicabilidad en la práctica clínica.

Palabras clave: psilocibina, trastorno depresivo mayor resistente, neuroplasticidad, receptor 5-HT_{2A}, BDNF, psicoterapia asistida.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Definición del trastorno depresivo mayor

El trastorno depresivo mayor (TDM) es una patología de alto impacto sociosanitario caracterizada por un espectro complejo de síntomas emocionales, físicos y cognitivos, tales como la pérdida de interés (anhedonia), la angustia y el riesgo de pensamientos suicidas, que afectan profundamente la calidad de vida del paciente. Esta afecta aproximadamente a 1 de cada 5 personas a lo largo de su vida, con mayor incidencia en mujeres.

Se trata de un proceso multifactorial y progresivo que implica alteraciones estructurales y funcionales profundas en el sistema nervioso central, destacando como pilar central un detrimento de la neuroplasticidad, provocando una atrofia neuronal, pérdida de conectividad sináptica y una menor flexibilidad cognitiva. A nivel neuroquímico, se produce un desequilibrio de las monoaminas, al que se suman disfunciones de las vías glutamatérgicas y GABAérgicas. En concreto, la alteración del sistema glutamatérgico, vinculada a niveles elevados de cortisol, promueve la atrofia en regiones clave como el hipocampo y la corteza prefrontal. Además, se han descrito mecanismos de estrés oxidativo, disfunción mitocondrial y una respuesta inflamatoria persistente.

El objetivo principal del abordaje del TDM es alcanzar la remisión total y restaurar la funcionalidad del paciente. Este proceso se divide en una fase aguda, centrada en el control de la sintomatología, y una fase de mantenimiento, cuyo fin es prevenir recaídas (1).

En la práctica clínica, el abordaje terapéutico se basa en el uso de Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS) e Inhibidores de la Recaptación de Serotonina y Noradrenalina (IRSN), aunque también se contemplan los antidepresivos tricíclicos y otros agentes moduladores (2).

1.2 Definición del trastorno depresivo mayor resistente

El TRD se define como un estado clínico específico dentro del TDM, caracterizado fundamentalmente por la ausencia de una respuesta terapéutica satisfactoria tras un tratamiento con, al menos, dos tipos de fármacos antidepresivos diferentes. Para que exista un diagnóstico, estos tratamientos deben haber sido administrados de manera consecutiva, a dosis terapéuticas suficientes y durante un periodo de tiempo adecuado, habitualmente entre cuatro y seis semanas.

De esta forma se permite distinguir la resistencia real de una pseudoresistencia, que puede deberse a factores como una baja adherencia al tratamiento, un diagnóstico inicial incorrecto o el uso de dosis insuficientes. Con este umbral claro de fracaso terapéutico se justifica la necesidad de recurrir a estrategias de segunda línea orientadas a mecanismos neurobiológicos distintos de las vías monoaminérgicas clásicas (3).

1.2.1 Fisiopatología

La fisiopatología del TRD se asocia con una alteración de la neuroplasticidad, caracterizada por una menor capacidad del sistema nervioso central para adaptar y reorganizar las conexiones sinápticas de forma eficaz. Este deterioro da lugar a cambios estructurales en áreas implicadas en la regulación del estado de ánimo, como la reducción de la densidad de espinas dendríticas y una menor eficacia de los mecanismos de potenciación a largo plazo. A diferencia de lo que ocurre en la depresión no resistente, en estos casos se trata de un proceso más progresivo y mantenido en el tiempo. En este, la pérdida de flexibilidad neuronal da lugar a la persistencia de los síntomas pese al tratamiento farmacológico habitual.

Uno de los mecanismos más estudiados es la alteración de la vía BDNF-TrkB-MAPK-mTOR, fundamental en los procesos de supervivencia neuronal y formación sináptica. En el TRD se ha evidenciado una disminución de la

expresión del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), junto con una menor activación de su receptor TrkB, lo que interfiere con la cascada de señalización intracelular en la que participa la MAPK/ERK. Esto, como consecuencia, reduce la activación de la vía mTOR, lo que afecta a la síntesis de proteínas necesarias para la sinaptogénesis. Este conjunto de alteraciones da lugar a una menor conectividad funcional y ayuda a explicar por qué algunos pacientes no responden adecuadamente a tratamientos centrados únicamente en la modulación de monoaminas.

Además, se suman factores biológicos adicionales, como la activación sostenida del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HPA) y la presencia de un estado proinflamatorio crónico. Este estado, que cursa con un aumento sostenido de glucocorticoides y citoquinas proinflamatorias, puede influir en la expresión de factores neurotróficos y favorecer procesos de estrés oxidativo y disfunción mitocondrial. Todo en conjunto, además de dificultar la recuperación de la plasticidad neuronal, también puede contribuir a fenómenos de daño celular progresivo, generando un entorno biológico que aumenta la resistencia al tratamiento.

Por último, también deben considerarse hallazgos que relacionan la TRD con bases genéticas y epigenéticas. Se han identificado variantes en genes relacionados con la plasticidad sináptica, como NTRK2, PTEN, SYN1 o GSK3B, que podrían aumentar la vulnerabilidad individual ante la falta de respuesta terapéutica (4). A nivel epigenético, mecanismos como la metilación del ADN o la regulación por microARNs modulan la expresión de genes y pueden influir en la eficacia de los tratamientos y en la recuperación de los circuitos neuronales. En su conjunto, estas alteraciones podrían explicar por qué existe una diferencia tan marcada en la respuesta clínica a los tratamientos entre pacientes (4).

1.2.2 Epidemiología e impacto clínico

Se estima que esta condición afecta de manera persistente entre el 20% y el 30% de personas diagnosticadas con TDM. Esta prevalencia indica que una proporción considerable de la población de pacientes no logra alcanzar la remisión con los tratamientos habituales, evidenciando a la TRD como un reto clínico de gran magnitud.

El impacto de la TRD es multidimensional. A nivel clínico, se manifiesta a través de síntomas más severos, con una mayor duración de los episodios, provocando un aumento en las tasas de hospitalización y un mayor riesgo de suicidio en comparación con la depresión no resistente. A nivel socioeconómico, genera una elevada carga que representa casi la mitad de los costes totales asociados a la depresión, tanto por gastos derivados del uso intensivo de recursos sanitarios como por costes vinculados a la pérdida de productividad laboral y al desempleo, lo que afecta a la calidad de vida de los pacientes y a sus familias (3).

1.2.3 Abordaje terapéutico y sus limitaciones

El abordaje terapéutico de la TRD se basa en una escala ascendente de intervenciones orientadas a superar la falta de respuesta inicial, aunque, en la práctica clínica, cada una de estas estrategias presenta limitaciones relevantes. Entre estas intervenciones se incluyen:

- **Estrategias farmacológicas:** esta primera línea consiste en sustituir el antidepresivo por otro de distinta clase, combinar fármacos con mecanismos de acción diferentes o añadir agentes potenciadores como el litio o los antipsicóticos atípicos. A pesar de que son estrategias muy utilizadas, su eficacia es variable y no existe un consenso claro sobre cuál es la más adecuada en cada caso. Además, el aumento de la carga farmacológica incrementa el riesgo de efectos adversos y de interacciones entre fármacos, lo que puede afectar a la adherencia sin

asegurar una mejoría clínica significativa.

- **Terapias somáticas y de neuroestimulación:** este tipo de intervenciones se utilizan mayoritariamente para formas más graves de depresión. Entre estas se incluyen la terapia electroconvulsiva (ECT), la estimulación magnética transcraneal repetitiva (rTMS) y la estimulación del nervio vago (VNS). Aunque la ECT es una de las opciones más eficaces en casos graves, su uso se ve limitado por el estigma social y por la presencia de efectos cognitivos transitorios. Por otro lado, la rTMS y la VNS presentan limitaciones debido a su disponibilidad, a la necesidad de recursos especializados y a una menor consistencia en la respuesta clínica.
- **Psicoterapia:** se considera una técnica complementaria en el abordaje de la TRD. Sin embargo, la eficacia suele verse condicionada por la gravedad de los síntomas, especialmente cuando hay una marcada apatía, anhedonia o baja implicación del paciente en el proceso terapéutico (5).

1.3 Renacimiento de la psiquiatría psicodélica

A lo largo de la historia, las sustancias psicodélicas han evolucionado desde su uso en prácticas ancestrales y rituales hasta convertirse en un fuerte motivo de investigación científica a mediados del siglo XX, cuando compuestos como la dietilamida del ácido lisérgico (LSD) mostraron un potencial prometedor en el ámbito de la psiquiatría. Sin embargo, esta trayectoria se vio interrumpida en la década de los 70 debido al auge de su uso recreativo y a la presión sociopolítica, lo que derivó en su clasificación dentro de los marcos regulatorios más restrictivos. Este suceso estigmatizó estas moléculas y provocó durante décadas la paralización de los ensayos clínicos oficiales, limitándolas a la ilegalidad y dificultando el desarrollo de estudios sobre sus posibles beneficios clínicos.

En los últimos años ha aumentado el interés en estos compuestos debido a un mayor entendimiento de la neurobiología y a la necesidad de alternativas para este tipo de patologías resistentes. Este radica en que estos compuestos han dejado de percibirse únicamente como alucinógenos recreativos para pasar a considerarse fármacos de precisión, capaces de inducir cambios estructurales en el cerebro. Investigaciones recientes evidencian que su valor terapéutico va más allá de la experiencia subjetiva que generan (6).

En este campo de investigación se puede diferenciar entre los psicodélicos típicos y los atípicos. En cuanto a los primeros, de naturaleza predominantemente serotoninérgica, destacan la psilocibina y la ayahuasca, que han mostrado resultados muy esperanzadores en pacientes con cuadros clínicos complejos. En cuanto a los psicodélicos atípicos, que actúan sobre el sistema glutamatérgico, se encuentran la ketamina y su derivado, la esketamina. Esta última es actualmente una realidad en la práctica clínica, ya que cuenta con una formulación intranasal aprobada específicamente para intervenir en casos de depresión en los que los antidepresivos convencionales han fallado.

El desarrollo de estos fármacos se considera un avance en la psiquiatría moderna, especialmente en patologías graves (7).

1.4 Potencial terapéutico de la psilocibina en el trastorno depresivo mayor resistente al tratamiento

La evidencia actual sugiere que la administración de psilocibina en un entorno con apoyo psicoterapéutico puede producir una reducción rápida y significativa de la sintomatología en pacientes con TDMr. A diferencia de los tratamientos antidepresivos tradicionales, cuyos efectos suelen tardar varias semanas en manifestarse, esta intervención induce mejoras clínicas en un corto intervalo de tiempo, tras una o pocas sesiones. En diversos estudios, se ha podido evidenciar la magnitud del efecto en comparación con grupos control, especialmente en

pacientes que no habían respondido con anterioridad a otras opciones farmacológicas.

Uno de los hallazgos más relevantes es la duración del efecto terapéutico. La mejoría no parece limitarse a un periodo inmediatamente posterior a la administración, sino que puede mantenerse durante semanas e incluso meses tras una intervención breve. Esto reduce la necesidad de tratamiento diario continuo y permite largos periodos de estabilidad clínica, algo difícil de alcanzar con el tratamiento farmacológico tradicional (8).

La psilocibina pertenece al grupo de los psicoplastógenos, sustancias capaces de producir cambios rápidos y duraderos en la plasticidad neuronal. Los psicodélicos podrían favorecer procesos como la formación de dendritas, la creación de nuevas sinapsis, la neurogénesis y la activación de genes relacionados con la plasticidad, como el BDNF y genes de respuesta temprana (9).

Los ensayos clínicos disponibles describen altas tasas de respuesta y remisión en pacientes que no responden a los tratamientos convencionales. En una proporción significativa de estos, se observa una marcada reducción de los síntomas depresivos, que en algunos casos llega incluso a una remisión completa durante el periodo de seguimiento.

Pero los efectos no se limitan únicamente a una reducción de la sintomatología, sino que también incluyen mejoras en aspectos específicos como la anhedonia y la calidad de vida percibida. Aunque durante la administración pueden aparecer efectos adversos transitorios de intensidad leve a moderada, el balance global beneficio-riesgo evidenciado en los estudios resulta favorable, principalmente debido a la rapidez de acción y la estabilidad de la respuesta clínica. En conjunto, estos resultados refuerzan el interés en la psilocibina como una alternativa terapéutica prometedora en el abordaje terapéutico de la TDMr (8).

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo general:

Analizar el mecanismo de acción neurobiológico de la psilocibina en el tratamiento de la TRD, profundizando en su capacidad para inducir cambios en la neuroplasticidad y evaluando el origen de su eficacia clínica.

2.2 Objetivos específicos:

- Describir la farmacodinámica molecular de la psilocibina.
- Evaluar el impacto de la psilocibina en la neuroplasticidad molecular, estructural y funcional.
- Analizar las posibles bases biológicas del mantenimiento de la respuesta clínica tras la administración de psilocibina.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Para la realización de este TFG se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica basada en la evidencia científica actual. El proceso de búsqueda se ha dividido por objetivos para garantizar la especificidad de los resultados. Se han consultado las bases de datos Medline (vía PubMed) y Embase. Para la obtención de términos de búsqueda se ha utilizado el tesoro MeSH y Emtree.

Para responder al primer objetivo, se ha realizado una búsqueda bibliográfica combinada en las bases de datos PubMed y Embase. En PubMed se ha empleado la búsqueda avanzada mediante la ecuación ("Psilocybin"[Mesh]) AND "Receptor, Serotonin, 5-HT2A"[Mesh], con la que se han obtenido 57 artículos. Por otro lado, en Embase se ha empleado la ecuación 'psilocybine'/mj AND 'serotonin 2a receptor'/mj, obteniéndose un total de 48 resultados. Posteriormente, se han aplicado criterios de inclusión y exclusión comunes a ambas bases de datos, detallados a continuación:

Criterios de inclusión

- Artículos publicados desde el año 2022 hasta 2026.
- Artículos en humanos.
- Artículos en inglés o español.

Criterios de exclusión

- Artículos que no tienen acceso a texto completo gratis.

Tras esto, se ha obtenido un total de 16 artículos en PubMed y 14 artículos en Embase, (Figura 1).

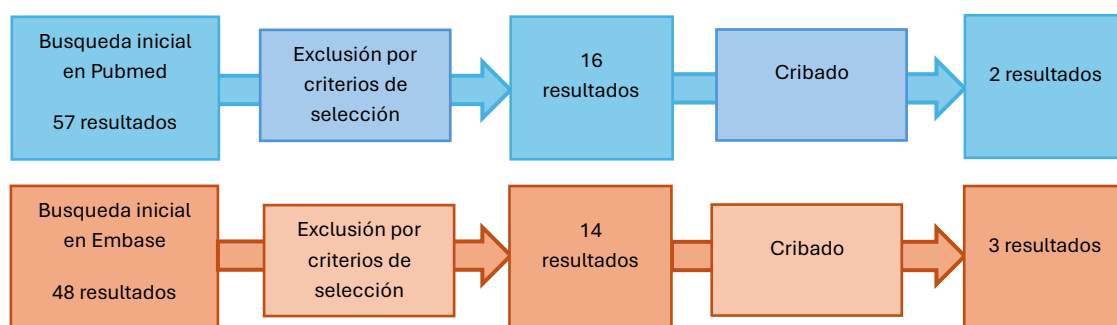


Figura 1. Diagrama de flujo de la selección bibliográfica para el primer objetivo. Imagen de elaboración propia.

Para el interés del trabajo, también se han empleado 2 artículos referenciados en los anteriores e incluidos en la bibliografía.

Para el segundo objetivo, se ha realizado una búsqueda combinada en PubMed y Embase. En PubMed se ha empleado la búsqueda avanzada mediante la ecuación ("Psilocybin"[Mesh]) AND "Neuronal Plasticity"[Mesh], obteniendo un total de 29 artículos. Por otro lado, en Embase se ha empleado la ecuación 'psilocybine'/mj AND 'nerve cell plasticity'/mj, obteniéndose un total de 38 resultados. Se han aplicado los mismos criterios de inclusión y exclusión que para el anterior objetivo. Tras esto, se ha obtenido un total de 9 artículos en PubMed y 22 artículos en Embase, (Figura 2).

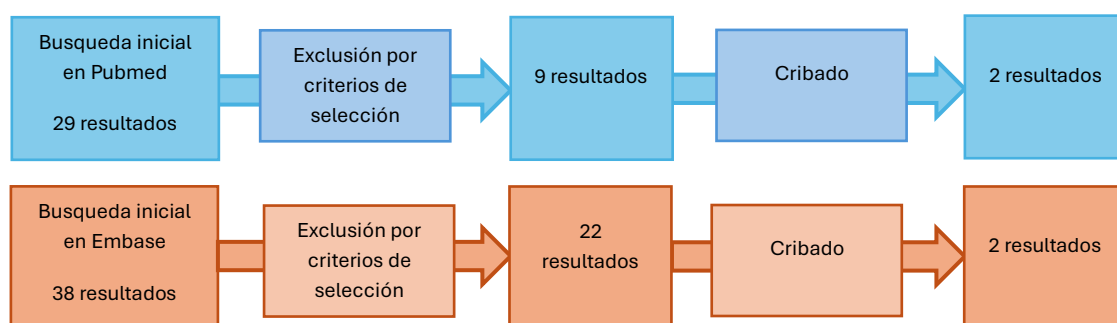


Figura 2. Diagrama de flujo de la selección bibliográfica para el segundo objetivo. Imagen de elaboración propia.

Para el interés del trabajo, también se han empleado 6 artículos referenciados en los anteriores e incluidos en la bibliografía.

Para el tercer objetivo, también se ha realizado una búsqueda combinada en PubMed y Embase. En PubMed se ha empleado la búsqueda avanzada mediante la ecuación "Psilocybin"[Mesh] AND ("Depressive Disorder"[Mesh] OR "Major Depressive Disorder"[Mesh]) AND ("Neuronal Plasticity"[Mesh] OR "Treatment Outcome"[Mesh]), obteniendo un total de 82 artículos, mientras que en Embase se ha empleado la ecuación 'psilocybine'/mj AND ('depression'/mj OR 'major depression'/mj) AND ('nerve cell plasticity'/mj OR 'treatment outcome'/mj), obteniéndose un total de 9 resultados. Se han aplicado los mismos criterios de inclusión y exclusión que para el primer objetivo. Tras esto, se ha obtenido un total de 21 artículos en PubMed y 6 artículos en Embase, (Figura 3).

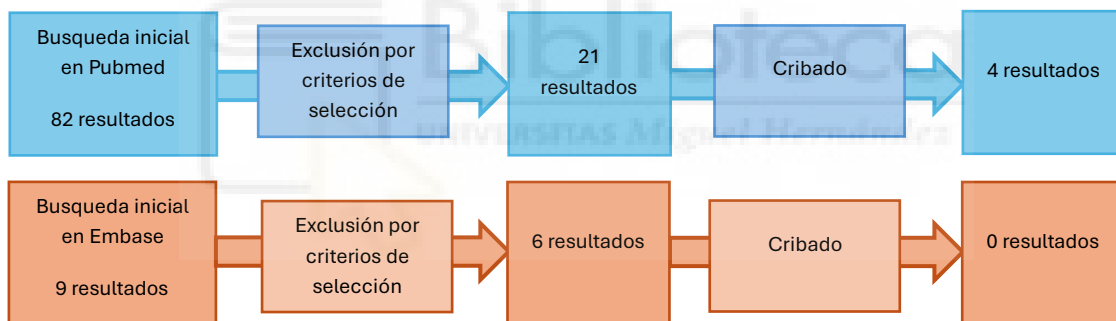


Figura 3. Diagrama de flujo de la selección bibliográfica para el tercer objetivo. Imagen de elaboración propia.

Para el interés del trabajo, también se ha empleado 1 artículo referenciado en los anteriores e incluido en la bibliografía.

Finalmente, tras el cribado, son 22 los artículos utilizados para la elaboración del TFG.

4. RESULTADOS

1. Describir la farmacodinámica molecular de la psilocibina.

Con este objetivo se pretende detallar los mecanismos bioquímicos y biofísicos mediante los cuales este compuesto interactúa con las estructuras celulares para producir sus efectos.

Afinidad y diana terapéutica

Los estudios seleccionados para la revisión coinciden en que el sistema serotoninérgico es el principal eje farmacodinámico de la psilocibina, concretamente a través de su metabolito activo, la psilocina.

Cameron et al. (2023) describen que la psilocibina actúa como un profármaco que, tras su administración, se biotransforma en el hígado en psilocina, molécula que interactúa directamente con los diferentes receptores serotoninérgicos. El receptor 5-HT_{2A} es la diana clásica principal de los psicodélicos y un componente central de la acción neurobiológica de la psilocibina. Sin embargo, los resultados obtenidos sugieren que sus efectos no se deben exclusivamente a este receptor, sino que también estarían implicados otros receptores serotoninérgicos.

En este estudio, a través de técnicas como la microscopía electrónica, ensayos de unión de radioligandos y biosensores de transferencia de energía por resonancia de bioluminiscencia (BRET) en sistemas celulares, simulaban la unión de la psilocina al receptor humano 5-HT_{2A}. Los resultados mostraron que la psilocina actúa como agonista parcial de los receptores serotoninérgicos, con especial relevancia funcional en el 5-HT_{2A}. Sin embargo, el estudio introduce el concepto de “receptoroma” ampliado, al comprobar que la psilocibina interactúa también con receptores como 5-HT_{2C} y 5-HT_{1A} (10).

A continuación, se describen las principales dianas receptoras de la psilocina y su relevancia farmacodinámica:

Receptor Serotoninérgico	Clasificación	Relevancia Farmacodinámica
5-HT _{2A}	Diana clásica (Principal)	Mediación de efectos psicodélicos y plasticidad cortical (11) (12).
5-HT _{2C}	Diana no clásica	Posible regulación de impulsos y conductas adictivas (13) (14).
5-HT _{1A}	Diana no clásica	Posible retroalimentación serotoninérgica y posible acción terapéutica (15) (16).

Tabla 1. Clasificación y funciones biológicas de los receptores serotoninérgicos clásicos y no clásicos en la interacción con la psilocina. Elaboración propia a partir de Cameron et al. (10).

Un estudio realizado por Erkizia-Santamaría et al. (2022) respaldó este concepto de multirreceptor. Se realizaron estudios de competición de unión en cultivos celulares y en cerebros humanos y de ratones. La psilocina mostró afinidades similares por los receptores 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} y 5-HT_{1A}, con valores de K_i similares en tejido humano y de ratón. Además, la psilocibina mostró una respuesta de head-twitch (un modelo conductual utilizado para valorar la activación de mecanismos serotoninérgicos asociados a psicodélicos) dependiente de la dosis, que fue suprimida al administrar el antagonista de 5-HT_{2A} MDL11939 (17).

Por otro lado, también Shahar et al. (2022) observaron que la psilocibina inducía un aumento dependiente de la dosis en la respuesta head-twitch en ratones, atenuada por el antagonista de 5-HT_{2A} M100907. El agonista 5-HT_{1A} 8-OH-DPAT también disminuyó esta respuesta, mientras que el antagonista del receptor serotoninérgico 5-HT_{2C}, el RS102221, mostró un efecto bimodal, aumentándola a dosis bajas y reduciéndola a dosis más altas. Sin embargo, el antagonismo del receptor 1 asociado a trazas de aminos (TAAR1) redujo la respuesta inducida por 5-HTP, pero no la inducida por psilocibina (18).

En estudios en humanos, el receptor 5-HT_{2A} también se asocia estrechamente con los efectos centrales de la psilocibina. Larsen et al. (2025) estudiaron los efectos agudos de la psilocibina y la ketanserina sobre el flujo sanguíneo cerebral en pacientes sanos y los relacionaron con la neuromodulación mediada por el receptor 5-HT_{2A}. La ketanserina actúa como antagonista de este receptor, lo que permite evaluar hasta qué punto los efectos cerebrales de la psilocibina dependen de esta vía. Los resultados mostraron que la psilocibina, y no la ketanserina, redujo significativamente el flujo sanguíneo cerebral y el diámetro de la arteria carótida interna, lo que contribuyó a sugerir que la activación del receptor 5-HT_{2A} participa de forma relevante en los efectos centrales de la psilocibina (19).

Interacción estructural

En un estudio de Zhang et al. (2024), los investigadores se centraron en comprender por qué la estructura química de la psilocina la hace tan potente en comparación con otros compuestos muy parecidos. La psilocina pertenece al grupo de las triptaminas y presenta un núcleo indólico sustituido por un grupo hidroxilo en la posición 4. El objetivo del estudio fue determinar por qué esta posición exacta del grupo hidroxilo permite que la psilocina active el receptor 5-HT_{2A} con una precisión que otras triptaminas no alcanzan. Para responder a esta cuestión, como se muestra en la **Figura 4**, compararon análogos de triptamina con distinta posición del grupo hidroxilo.

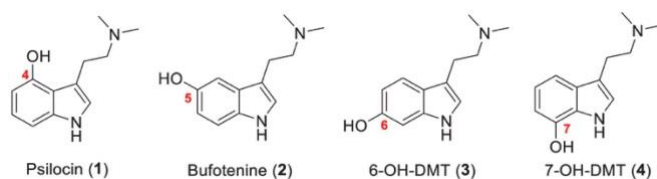


Figura 4. Las estructuras de la psilocina (1) y los análogos (2-4). Imagen extraída de Zhang et al. (2024) (20).

Para ello, emplearon docking molecular, dinámica molecular, ensayos BRET en células HEK293T y, por último, comprobaron esa eficacia *in vivo* con un ensayo de respuesta de contracción de la cabeza (HTR) en ratones, consiguiendo así evidencia experimental complementaria. Los resultados confirmaron que la superioridad de la psilocina reside en su estructura química. Las simulaciones de dinámica molecular mostraron que el anillo de hidroxindol no solo entra en el bolsillo del receptor, sino que se unen mediante interacciones químicas muy específicas, como se muestra en la **Figura 5**.

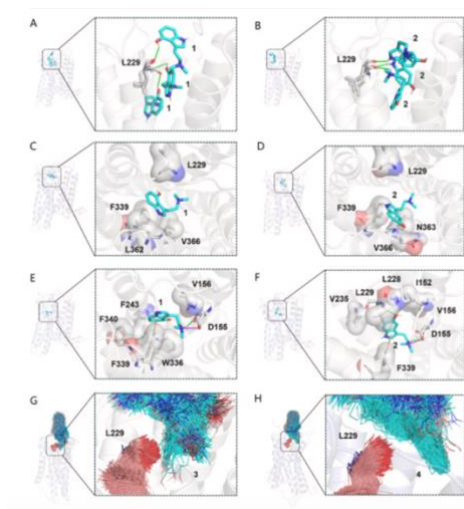


Figura 5. Acoplamiento y dinámica moleculares de psilocina (1), bufotenina (2), 6-OH-DMT (3) y 7-OH-DMT (4) en 5-HT_{2A}. A-B: entrada inicial de psilocina y bufotenina mediada por L229; C-F: modos de unión metaestables y estables; y G-H: conformaciones de los análogos 6-OH-DMT y 7-OH-DMT en interacción con L229. Imagen extraída de Zhang et al. (2024) (20).

Estos resultados estructurales se relacionan con una potencia biológica mayor. En los ensayos de BRET se demuestra que solo la psilocina, y en menor medida, la bufotenina, logran una activación significativa. Asimismo, se confirma que la psilocina es el ligando más eficaz, mientras que los derivados que tienen el grupo OH en otras posiciones son prácticamente incapaces de activar la señalización. Estos resultados sugieren que la posición 4 del grupo hidroxilo favorece una orientación óptima de la psilocina en el bolsillo de unión del receptor 5-HT_{2A}, lo que se asocia con una mayor activación funcional en ensayos celulares y una mayor respuesta HTR en modelos animales (20).

Transducción de señal mediada por 5- HT_{2A}

Los estudios sugieren que la activación del receptor 5-HT_{2A} es el punto inicial de la transducción de señal inducida por la psilocina. Este receptor es un receptor acoplado a proteínas G, especialmente relacionado con la señalización mediada por Gqα, pero esta interacción requiere cambios estructurales en la región intracelular del receptor (16).

Viohl et al. (2025) estudiaron este proceso analizando los estados conformacionales del receptor 5-HT_{2A} y su relación con la subunidad Gqα. Los resultados mostraron que el estado activo del receptor no se mantiene de forma estable en ausencia de Gqα, sino que tiende a regresar a estados similares al inactivo. Además, sugieren estados parcialmente abiertos, con apertura incompleta de la cavidad intracelular, presentes tanto con ligando como sin él (21).

A nivel intracelular, el estudio de Vos et al. (2021) refuerza que la activación de 5-HT_{2A} puede acoplarse a proteínas G y activar distintas cascadas de señalización, entre ellas las vías de la fosfolipasa C, llamada PLC, y la de la fosfolipasa A₂, llamada PLA₂. Esta activación se asocia con segundos mensajeros y proteínas de señalización como IP₃, DAG, CaMK2, ERK1/2, MAPK, CREB, NF- κB, PI3K, Akt y mTOR, además de la participación de glutamato, AMPAR, BDNF y TrkB, como se representa en la **Figura 6** (22).

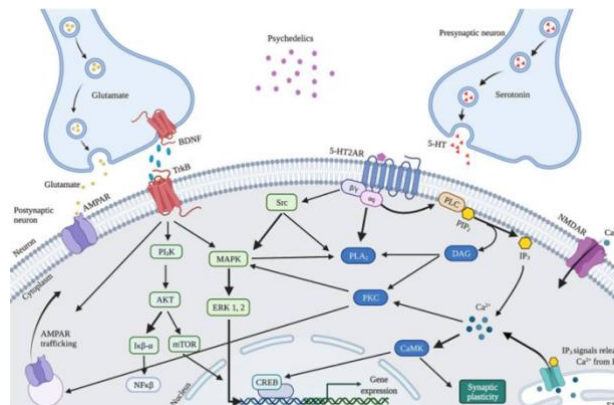


Figura 6. Cascadas de señalización intracelular asociadas a la activación del receptor 5- HT_{2A} por psicodélicos serotonérgicos. Imagen extraída de Vos et al. (2021) (22).

2. Evaluar el impacto de la psilocibina en la neuroplasticidad molecular, estructural y funcional

Estudios recientes sugieren que los efectos de la psilocibina sobre la plasticidad no dependen exclusivamente de la vía de activación del receptor 5- HT_{2A} (23).

Plasticidad molecular

Se ha propuesto que la psilocina puede actuar sobre el sistema neurotrófico BDNF/TrkB, una de las rutas moleculares más importantes para la adaptación celular neuronal. El receptor TrkB es el principal receptor de BDNF y participa en la activación de cascadas intracelulares relacionadas con la supervivencia celular, con la regulación transcripcional y con la neuroplasticidad (23).

Un estudio de Moliner et al. (2023) mostró que la psilocina y otros psicodélicos pueden unirse de manera directa al receptor TrkB con una afinidad aproximadamente 1000 veces más alta en comparación a la que se obtiene con algunos antidepresivos clásicos estudiados en la investigación. La unión al receptor tiene lugar en el dominio transmembrana del dímero de TrkB. Y en el

caso de la psilocina, los estudios de unión llevados a cabo sugieren que el compuesto se une a un bolsillo hidrofóbico del receptor, interactuando con aminoácidos como la tirosina 433 y la valina 437, lo que estabiliza mecánicamente la unión entre las dos cadenas proteicas del receptor.

Esto no convierte a la psilocina en un agonista directo de TrkB, pero los resultados refuerzan la idea de que actúa como un modulador alostérico positivo, ya que al producirse la unión induciría un cambio conformacional en el receptor, desencadenando una cascada de señalización molecular compatible con la mediada por el BDNF endógeno. Por lo tanto, los efectos sobre la plasticidad dependerían tanto de la presencia de BDNF como de la capacidad de TrkB para responder de manera más eficaz o sostenida en el tiempo a esa señal de unión (23).

Una vez activado el sistema BDNF/TrkB, este puede desencadenar otras vías de señalización que son relevantes para la plasticidad molecular, entre ellas la vía MAPK/ERK, PI3K/Akt y PLC. Posteriormente, estas vías desencadenan procesos como la fosforilación de proteínas, la traducción proteica, el metabolismo celular y la activación de factores de transcripción, mecanismos mediante los cuales se puede modificar la expresión de genes relacionados con la adaptación neuronal, la respuesta al estrés, la supervivencia celular y la regulación neurotrófica (18).

También se incluyen, entre los mecanismos moleculares propuestos como responsables de la neuroplasticidad, la modulación glutamatérgica, cambios en rutas intracelulares dependientes de ERK y mTOR, y posibles efectos sobre mediadores inflamatorios (25).

Además, todo lo anterior puede influir en la expresión de genes relacionados con la plasticidad celular. Por ejemplo, la activación de CREB puede favorecer la producción de genes que responden a la actividad neuronal, como el BDNF, lo que podría dar lugar a una señalización cíclica amplificando los efectos (26).

Sin embargo, todavía hay poca evidencia directa que demuestre que todos estos mecanismos suceden tras la administración de psilocibina en humanos.

Plasticidad estructural

El mantenimiento del TrkB en un estado activo y las cascadas de señalización inducidas posteriormente, podrían favorecer la formación de nuevas conexiones y una mayor complejidad de la red neuronal, proceso conocido como sinaptogénesis (23).

La psilocibina ha demostrado tener la capacidad de inducir cambios estructurales de manera rápida y persistente en modelos animales. El estudio de Shao et al. (2021) realizado en ratones, mostró que una sola dosis de psilocibina aumentaba aproximadamente un 10% el tamaño y la densidad de las espinas dendríticas en la corteza prefrontal. Estos cambios se produjeron de manera muy rápida, dentro de las primeras 24 horas, pudiendo persistir hasta al menos un mes después de la administración (27).

Du et al. (2023) también llevaron a cabo un estudio en ratones en el que evaluaron si una única dosis de psilocibina a 2,5 mg/kg podía modificar la plasticidad hipocampal en ratones sometidos a pruebas de condicionamiento al miedo, como se muestra en la **Figura 7** (28).

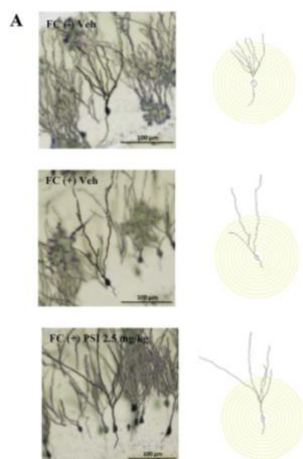


Figura 7. Efecto de la psilocibina sobre la complejidad dendrítica hipocampal en ratones tras condicionamiento al miedo. Imagen extraída de Du et al. (2023) (28).

Los resultados mostraron que la administración de psilocibina era capaz de revertir parcialmente los cambios neuroplásticos inducidos por el condicionamiento al miedo en el hipocampo a los 7 días de tratamiento. Concretamente, aumentó tanto las ramificaciones dendríticas como la densidad de espinas en comparación con los ratones que no recibieron tratamiento (28).

De manera complementaria, diversos estudios en modelos animales de mayor complejidad que el ratón también sugieren cambios en marcadores de densidad sináptica. Por ejemplo, estudios realizados en el cerebro de cerdo han descrito que una dosis de psilocibina aumenta la densidad del marcador presináptico SV2A en regiones como la corteza frontal y el hipocampo. SV2A es una proteína de vesículas sinápticas que indica indirectamente la densidad sináptica, por lo que su aumento puede interpretarse como una señal de mayor presencia de terminaciones sinápticas (29).

En humanos, la evidencia es más limitada, pero un estudio reciente realizado en voluntarios sanos que recibieron por primera vez una dosis de 25 mg de psilocibina evaluó cambios anatómicos mediante imágenes por tensor un mes después de la administración. Se observó una disminución de la difusividad axial en tractos prefrontales-subcorticales, lo que podría indicar cambios microestructurales tras la administración de psilocibina. Sin embargo, esta técnica no permite observar directamente las espinas dendríticas, las sinapsis ni las ramificaciones neuronales. El estudio advierte que los resultados obtenidos mediante la técnica empleada pueden depender de diversos factores, como la densidad axonal, la mielinización, la permeabilidad de la membrana, el crecimiento glial o el fluido extracelular (29).

Plasticidad funcional

A nivel funcional, la psilocibina se ha asociado con cambios en la organización de las redes cerebrales, en el procesamiento emocional y en la flexibilidad cognitiva (30).

Daws et al. (2022) realizaron un estudio en el que analizaron cómo variaba la comunicación entre distintas redes cerebrales en reposo mediante resonancia magnética funcional (fMRI) en dos ensayos clínicos. Para ello calcularon la modularidad de red, una medida que indica hasta qué punto el cerebro funciona de manera segmentada en módulos o redes relativamente independientes.

El primero de ellos fue un ensayo abierto en pacientes con TRD en el que se administró psilocibina por vía oral, 10 mg y 25 mg, con 7 días de diferencia. Emplearon la técnica fMRI al inicio y, un día después, tras la administración del compuesto. El segundo fue un ensayo controlado aleatorio de fase II doble ciego en pacientes con TDM donde se comparaba la psilocibina con el fármaco escitalopram.

Después del tratamiento con psilocibina, observaron que la modularidad disminuyó de forma significativa. Este efecto fue especialmente claro en el ensayo que empleó el fármaco escitalopram como grupo de comparación, ya que en el grupo tratado con psilocibina hubo una reducción significativa de la modularidad, mientras que en el grupo tratado con escitalopram no se observaron cambios similares. Además, esta disminución de la modularidad se relacionó con una mejora clínica de los pacientes en ambos ensayos (30).

Carhat-Harris et al. (2017) también estudiaron, en pacientes con TRD, los cambios antes y después de administrar dos dosis psilocibina (10 mg seguidas de 25 mg, con una semana de diferencia) junto con apoyo psicológico. Para ello emplearon la técnica fMRI y analizaron la perfusión cerebral. Al comparar las imágenes tomadas antes y después del tratamiento, observaron una disminución del flujo sanguíneo cerebral en varias áreas de la corteza temporal, incluida la amígdala. Además, se observó que cuanto mayor era la reducción del flujo sanguíneo cerebral, mayor era la mejora de los síntomas depresivos (31).

En el estudio también se observaron cambios en la conectividad funcional en reposo, ya que después del tratamiento aumentó la conectividad dentro de la red

neuronal, la cual está relacionada con procesos como el pensamiento autorreferencial, la memoria autobiográfica y la actividad mental interna, funciones que normalmente se ven alteradas en trastornos como la depresión. Sin embargo, estos resultados deberían interpretarse con cautela, ya que el estudio fue abierto, con una muestra pequeña y no incluyó un grupo placebo (31).

En cuanto a la flexibilidad cognitiva, Doss et al. (2021) estudiaron a pacientes con TRD que recibieron psilocibina junto con psicoterapia. Tras el tratamiento, los resultados mostraron que los pacientes presentaban una mayor capacidad para adaptarse a nuevas formas de pensar, y que este efecto se mantenía al menos durante cuatro semanas. Además, una semana después de la intervención, se detectaron algunos cambios relevantes. Por una parte, disminuyeron los niveles de glutamato y N-acetil-aspartato en la corteza cingulada anterior, una región implicada en la regulación emocional y el control cognitivo. Por otra parte, aumentó la conectividad funcional dinámica entre la corteza cingulada anterior y la corteza cingulada posterior, lo que podría conllevar una modificación en la comunicación entre áreas cerebrales relacionadas con el procesamiento interno y la autorregulación. Sin embargo, es importante aclarar que estos cambios no se relacionaron directamente con la mejoría de los síntomas depresivos (32).

3. Analizar las posibles bases biológicas del mantenimiento de la respuesta clínica tras la administración de psilocibina.

Persistencia de los cambios neuroplásticos

La duración de los efectos terapéuticos de la psilocibina no parece deberse únicamente a su acción farmacológica inmediata. La psilocina actúa durante un periodo limitado, mientras que algunos estudios han observado mejoras clínicas que se mantienen durante semanas o incluso meses.

Gukasyan et al. (2022) realizaron un estudio aleatorizado y controlado en 24 pacientes con trastorno depresivo moderado-grave, a quienes se les administró psilocibina en dos dosis junto con psicoterapia de apoyo. Les realizaron un seguimiento durante 12 meses. Entre los 24 participantes que completaron el seguimiento, las puntuaciones en la escala GRID-Hamilton Depression Rating Scale (GRID-HAMD) se mantuvieron por debajo de los valores iniciales en las evaluaciones realizadas al mes, a los 3, 6 y 12 meses. Además, al cabo de un año, las tasas de respuesta y de remisión fueron del 75% y del 58%, respectivamente (33).

En un estudio de Goodwin et al. (2023) se incluyó a 19 adultos con TRD. Todos recibieron una única dosis de 25 mg de psilocibina sintética, acompañada de apoyo psicológico, mientras continuaban tomando un ISRS. Al inicio del estudio, la puntuación media en la Escala de Evaluación de Depresión de Montgomery-Åsberg (MADRS) era de 31,7 puntos. Tras 3 semanas, se observó una reducción media de 14,9 puntos en la puntuación total de la escala MADRS respecto al valor inicial.

En cuanto a los resultados secundarios, 8 participantes, es decir, el 42,1% cumplieron criterios de respuesta, y otros 8 participantes, también el 42,1%, alcanzaron la remisión en la semana 3. Además, la puntuación de la impresión global-severidad clínica (CGI-S) disminuyó en una media de 1,3 puntos.

En cuanto a la seguridad, 12 pacientes, es decir, el 63,2%, presentaron algún evento adverso asociado al tratamiento. La mayoría fueron leves y se resolvieron el mismo día. No se registraron eventos adversos graves ni señales de aumento de la ideación o del comportamiento suicida (34).

Mecanismos de consolidación de la respuesta clínica

La remisión mantenida tras la administración de psilocibina no parece explicarse solo por los cambios neurobiológicos que pueda producir, sino también por la forma en la que esos cambios se integran a nivel psicológico y terapéutico. Es

por ello por lo que, la psilocibina suele administrarse normalmente en conjunto con terapia asistida, la cual incluye una preparación previa, acompañamiento durante la sesión y una posterior integración (35).

❖ Flexibilidad psicológica

Uno de los mecanismos psicológicos que podría ayudar a explicar esta consolidación es la flexibilidad psicológica. Esta se define como la capacidad de aceptar experiencias internas difíciles, como emociones, pensamientos o recuerdos desagradables, sin evitarlas, y de actuar de acuerdo con los propios valores personales (35).

Para tratar de confirmar esto se llevó a cabo un estudio en el cual se evaluó a personas TDM moderado-grave mediante un diseño exploratorio, controlado con placebo, en el que los propios participantes actuaban como comparación: primero recibían placebo y, cuatro semanas después, psilocibina con una dosis de 0,3 mg/kg. Las sesiones no se plantearon como una administración aislada del fármaco, sino como parte de una psicoterapia basada en los principios de la terapia de aceptación y compromiso.

Durante 16 semanas se evaluaron tanto los síntomas depresivos como algunos cambios psicológicos relacionados con el tratamiento, entre ellos la flexibilidad psicológica, la atención plena y la capacidad de vivir de forma más coherente con los propios valores. Después de recibir psilocibina, los pacientes mostraron mejoras significativas en la flexibilidad psicológica, en varias facetas de la atención plena y en la vida orientada a valores. Estas mejoras se mantuvieron hasta la semana 16. Además, los cambios en la flexibilidad psicológica y aceptación experiencial se relacionaron con una menor gravedad de la depresión tras la psilocibina (35).

❖ Experiencia subjetiva

Otro aspecto que parece influir en la consolidación del efecto terapéutico es cómo vive la persona la experiencia durante la sesión, tanto en intensidad como en calidad subjetiva (36).

Para comprobar esto, se analizó si las experiencias místicas podrían ayudar a predecir la mejoría antidepresiva en pacientes con cuadros clínicos complejos, concretamente, personas con TDM o trastorno bipolar tipo II con síntomas resistentes al tratamiento. En el estudio participaron 31 personas, las cuales recibieron una, dos o tres sesiones de psicoterapia asistida con 25 mg de psilocibina, y la evolución de los síntomas depresivos se evaluó mediante una visita previa a la dosis y otra a las 2 semanas posteriores a la administración.

Los resultados mostraron que, tras la primera dosis, quienes habían experimentado una experiencia mística más intensa tendían a presentar una mayor mejoría antidepresiva. Sin embargo, esta asociación no se manifestó de la misma forma en la segunda ni en la tercera administración (36).

❖ Apertura emocional

La experiencia psicodélica también puede favorecer una mayor apertura emocional, lo que podría facilitar un trabajo terapéutico posterior (37).

Un estudio realizado por Dougherty et al. (2025) trató de averiguar si la respuesta clínica en pacientes con TRD podría predecirse a partir de tres elementos: el Emotional Breakthrough Inventory, el análisis del lenguaje mediante el procesamiento del lenguaje natural y la dosis administrada.

Los resultados mostraron que la respuesta al tratamiento a las 3 y a las 12 semanas podía predecirse con bastante precisión a partir de variables relacionadas con el Emotional Breakthrough Inventory y con el contenido emocional expresado durante las sesiones de integración.

Según los autores, una experiencia emocional intensa, si se trabaja adecuadamente en un contexto terapéutico, podría favorecer una integración más profunda y productiva, ayudando a la persona a comprender mejor sus emociones y a darles un significado en su proceso terapéutico (37).

5. DISCUSIÓN

En el presente TFG, se han recopilado y revisado las evidencias disponibles sobre el mecanismo de acción de la psilocibina en el TRD, con especial atención a su farmacodinámica molecular, su capacidad para inducir o modular la neuroplasticidad y las posibles bases que pudieran explicar el mantenimiento de la respuesta clínica tras su administración. En conjunto, los resultados sugieren que la psilocibina no debería concebirse simplemente como un fármaco serotoninérgico que produce efectos psicodélicos agudos, sino como una intervención capaz de alterar procesos moleculares, estructurales, funcionales y psicológicos relacionados con la plasticidad cerebral.

Los resultados indican que la farmacodinámica molecular de la psilocibina depende principalmente de su metabolito activo, la psilocina y de su interacción con el receptor serotoninérgico 5-HT_{2A}. Este receptor permite explicar muchos de los efectos observados, así como la activación de vías intracelulares asociadas a la plasticidad neuronal. Sin embargo, también destaca la participación de otros receptores serotoninérgicos como 5-HT_{2C} y 5-HT_{1A}. Por ello, la psilocibina parece depender de un conjunto más amplio de receptores. Esto encajaría mejor con la complejidad clínica del TRD, en el que no parece existir una única alteración molecular que explique por completo la falta de respuesta terapéutica.

Además, el estudio Zhang et al. (2024), acerca de cómo la psilocina interactúa con sus dianas, permite relacionar su estructura química con los efectos celulares que se producen después. La forma en la que se une al receptor 5-HT_{2A} y estabiliza distintas conformaciones de este ayuda a comprender la

posterior activación de vías de señalización como PLC, PLA2, MAPK/ERK, PI3K/Akt y mTOR estrechamente relacionadas con la supervivencia neuronal, la síntesis de proteínas y la remodelación sináptica. Aun así, la interpretación de estos datos debe realizarse con cautela, ya que la evidencia disponible deriva de modelos celulares, animales o estudios preclínicos.

Por otro lado, los resultados indican que la psilocina modularía la vía de señalización BDNF/TrkB, implicada en la formación de nuevas conexiones sinápticas y la adaptación de circuitos cerebrales. También sugieren la posibilidad de que la psilocina actúe como modulador alostérico positivo de TrkB, lo que ampliaría la explicación del mecanismo de acción sin reducirlo a la vía serotoninérgica clásica. Todo esto sugiere que la psilocibina podría favorecer un entorno celular más receptivo a la acción del BDNF endógeno, contribuyendo de este modo a recuperar procesos de plasticidad alterados en la TDR.

A nivel estructural, los hallazgos sugieren que la psilocibina podría aumentar el número de espinas dendríticas, inducir una mayor complejidad dendrítica y la expresión de marcadores asociados a la densidad sináptica. Esto respalda su definición como posible psicoplastógeno, es decir, una sustancia capaz de inducir cambios asociados a la plasticidad neuronal. Sin embargo, esto debe interpretarse con precaución, ya que gran parte de la evidencia procede de modelos animales. En humanos, los estudios pueden orientar acerca de los posibles cambios microestructurales o funcionales, pero no permiten aclarar de forma directa procesos como la formación de nuevas sinapsis, el aumento de espinas dendríticas o la neurogénesis. Por tanto, aunque la hipótesis de que la psilocibina pueda inducir una remodelación estructural resulta posible, todavía no puede considerarse plenamente demostrada en pacientes con TRD.

A nivel funcional, la disminución de la modularidad cerebral y los cambios en la conectividad funcional sugieren una mayor integración entre redes que, en la depresión, suelen funcionar de forma más rígida o separada. Esta reorganización podría ayudar a explicar la reducción de patrones de pensamiento repetitivos y la mayor apertura psicológica descrita tras la

administración de psilocibina. Sin embargo, estos resultados no permiten establecer una relación causal definitiva, ya que la respuesta clínica también puede verse influida por otros factores como las expectativas del paciente, el contexto terapéutico, el apoyo psicológico recibido y la intensidad de la experiencia subjetiva.

Los estudios recopilados también muestran que la mejoría clínica observada tras la administración de psilocibina puede mantenerse tiempo después de su administración. Esto sugiere que el efecto terapéutico no dependería únicamente de la acción aguda del compuesto, sino de cambios posteriores que podrían consolidarse durante una fase de mayor plasticidad cerebral. La psilocibina podría actuar como una especie de compuesto facilitador de un estado cerebral más flexible. Sin embargo, esa plasticidad, por sí sola, no garantiza un beneficio duradero. El acompañamiento psicoterapéutico sería clave para ayudar a integrar la experiencia y orientar esos cambios hacia mejoras emocionales, cognitivas y conductuales más estables.

Otros factores como la flexibilidad psicológica, la apertura emocional y la propia experiencia subjetiva parecen influir en los resultados de la terapia. Se han relacionado también con una respuesta neurobiológica más intensa o una mayor capacidad del paciente para elaborar e integrar la experiencia dentro del proceso terapéutico. De estos resultados se ha postulado la teoría de que el potencial terapéutico de la psilocibina podría depender de la interacción entre ambos niveles, el biológico y el psicológico.

En conjunto, los resultados recopilados en este TFG sugieren que la psilocibina podría ser una estrategia terapéutica prometedora para la TRD. Su interés principal radica en que no parece actuar únicamente sobre la neurotransmisión monoaminérgica clásica, sino también sobre mecanismos de plasticidad neuronal. Su posible efecto terapéutico se podría explicar por la combinación de varios niveles de acción.

No obstante, muchos de los estudios presentan limitaciones importantes, ya que gran parte de la evidencia sobre neuroplasticidad proviene de modelos celulares o animales, lo que dificulta la extrapolación directa a pacientes con TRD. Además, algunos ensayos clínicos tienen muestras pequeñas, diseño abierto, falta del grupo placebo o tienen problemas para mantener el doble ciego por los efectos subjetivos de la psilocibina, de manera que no es fácil distinguir entre el efecto farmacológico de la sustancia y la influencia de las expectativas, el contexto terapéutico o la atención psicológica. Por otro lado, la heterogeneidad entre los estudios en dosis, número de sesiones, tipo de apoyo psicoterapéutico, criterios de inclusión y duración del seguimiento dificulta la comparación de los resultados y la estandarización de los protocolos.

Sería importante que futuras investigaciones aclaren con más precisión qué elementos son realmente necesarios para que aparezca la respuesta terapéutica. También sería necesario identificar biomarcadores que permitan predecir qué pacientes podrían beneficiarse más de este tipo de intervención. Actualmente, la psilocibina no puede considerarse una solución definitiva para la TRD. Sin embargo, sí representa una línea terapéutica con una base neurológica coherente y suficiente potencial como para justificar estudios clínicos más amplios, mejor controlados y con seguimientos a largo plazo.

6. CONCLUSIONES

- El sistema serotoninérgico constituye el eje farmacodinámico principal de la psilocibina a través de su metabolito activo, la psilocina, la cual actúa como agonista parcial con especial relevancia funcional en el receptor 5-HT_{2A}, y en menor medida, sobre otros receptores serotoninérgicos, como el 5-HT_{2C} y 5-HT_{1A}.
- La alta potencia de la psilocina reside en su estructura triptamínica y en la posición 4 del grupo hidroxilo, una configuración química esencial para lograr una orientación óptima dentro del bolsillo de unión y una mayor activación funcional del receptor 5-HT_{2A}.

- La evidencia preclínica sugiere que la psilocina actúa como modulador alostérico positivo del receptor neurotrófico TrkB, con una afinidad significativamente superior a la de los antidepresivos clásicos, estabilizando la unión proteica y favoreciendo los procesos de plasticidad celular dependientes de la señalización de BDNF endógeno.
- La psilocibina podría promover la neuroplasticidad estructural mediante el aumento rápido de la densidad de espinas dendríticas y del marcador presináptico SV2A en modelos animales, e inducir plasticidad funcional en humanos al disminuir la modularidad cerebral y reorganizar la conectividad funcional de las redes de reposo.
- Los ensayos clínicos disponibles evidencian que la psilocibina produce una reducción rápida y eficaz de la sintomatología en la TRD, con efectos terapéuticos duraderos que se mantienen durante semanas o meses.
- La estabilidad de la respuesta clínica a largo plazo depende de la interacción multinivel entre los cambios neurobiológicos y el acompañamiento psicoterapéutico, destacando mecanismos como la flexibilidad psicológica y la apertura emocional.
- Los estudios clínicos sugieren un perfil beneficio-riesgo favorable de la psilocibina en el abordaje de la TRD en contextos controlados y con apoyo psicoterapéutico. No obstante, se requiere el desarrollo de estudios clínicos en humanos más amplios, controlados y enfocados en la identificación de biomarcadores específicos.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Mora F, Ramos-Quiroga JA, Baca-García E, Crespo JM, Gutiérrez-Rojas L, Madrazo A, Pérez Costillas L, Saiz PA, Tordera V, Vieta E. Treatment-resistant depression and intranasal esketamine: Spanish consensus on theoretical aspects. *Front Psychiatry*. 2025 Aug 4;16:1623659. doi: 10.3389/fpsy.2025.1623659. PMID: 40838256; PMCID: PMC12362718.
2. IsHak WW, Hirsch D, Renteria S, Totlani J, Murphy N, Chang T, Abdelsalam R, Salem M, Meyer A, Keerthana S, Liu A, Contreras L, Tadros E, Hedrick R, Danovitch I, Pechnick RN. Depressive disorders: systematic review of approved psychiatric medications (2009-April 2025) and pipeline phase 3 medications. *BMC Psychiatry*. 2025 Oct 7;25(1):939. doi: 10.1186/s12888-025-07141-3. PMID: 41057811; PMCID: PMC12506068.
3. Plaza O, Gałecki P, Bliźniewska-Kowalska K, Gałecka M, Brońska A, Plaza J, Szurek A, Szulc A. Genetics and Neurobiology of Treatment-Resistant Depression-A Review. *Int J Mol Sci*. 2025 Nov 14;26(22):11016. doi: 10.3390/ijms262211016. PMID: 41303496; PMCID: PMC12652472.
4. Sulić P, Ražić Pavičić A, Đapić Ivančić B, Božina T, Božina N, Živković M. Role of Genetic and Epigenetic Biomarkers in Treatment-Resistant Depression: A Literature Review. *Genes (Basel)*. 2025 Dec 2;16(12):1443. doi: 10.3390/genes16121443. PMID: 41465113; PMCID: PMC12733114.
5. Voineskos D, Daskalakis ZJ, Blumberger DM. Management of Treatment-Resistant Depression: Challenges and Strategies. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2020 Jan 21;16:221-234. doi: 10.2147/NDT.S198774. PMID: 32021216; PMCID: PMC6982454.
6. Yaden DB, Yaden ME, Griffiths RR. Psychedelics in Psychiatry-Keeping the Renaissance From Going Off the Rails. *JAMA Psychiatry*. 2021 May 1;78(5):469-470. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2020.3672. PMID: 33263720; PMCID: PMC8102315.

7. Olivier B, Olivier JDA. Efficacy, Safety, and Tolerability of Psychedelics in Treatment-Resistant Depression (TRD). *Adv Exp Med Biol.* 2024;1456:49-66. doi: 10.1007/978-981-97-4402-2_3. PMID: 39261423.
8. Rosenblat JD, Meshkat S, Doyle Z, Kaczmarek E, Brudner RM, Kratiuk K, Mansur RB, Schulz-Quach C, Sethi R, Abate A, Ali S, Bawks J, Blainey MG, Brietzke E, Cronin V, Danilewitz J, Dhawan S, Di Fonzo A, Di Fonzo M, Drzadzewski P, Dunlop W, Fiszter H, Gomes FA, Grewal S, Leon-Carlyle M, McCallum M, Mofidi N, Offman H, Riva-Cambrin J, Schmidt J, Smolkin M, Quinn JM, Zumrova A, Marlborough M, McIntyre RS. Psilocybin-assisted psychotherapy for treatment resistant depression: A randomized clinical trial evaluating repeated doses of psilocybin. *Med.* 2024 Mar 8;5(3):190-200.e5. doi: 10.1016/j.medj.2024.01.005. Epub 2024 Feb 14. PMID: 38359838.
9. Calder AE, Hasler G. Towards an understanding of psychedelic-induced neuroplasticity. *Neuropsychopharmacology.* 2023 Jan;48(1):104-112. doi: 10.1038/s41386-022-01389-z. Epub 2022 Sep 19. PMID: 36123427; PMCID: PMC9700802.
10. Cameron LP, Benetatos J, Lewis V, Bonniwell EM, Jaster AM, Moliner R, Castrén E, McCorvy JD, Palner M, Aguilar-Valles A. Beyond the 5-HT_{2A} Receptor: Classic and Nonclassic Targets in Psychedelic Drug Action. *J Neurosci.* 2023 Nov 8;43(45):7472-7482. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1384-23.2023. PMID: 37940583; PMCID: PMC10634557.
11. Vollenweider FX, Vollenweider-Scherpenhuyzen MF, Bähler A, Vogel H, Hell D. Psilocybin induces schizophrenia-like psychosis in humans via a serotonin-2 agonist action. *Neuroreport.* 1998 Dec 1;9(17):3897-902. doi: 10.1097/00001756-199812010-00024. PMID: 9875725.
12. Ly C, Greb AC, Cameron LP, Wong JM, Barragan EV, Wilson PC, Burbach KF, Soltanzadeh Zarandi S, Sood A, Paddy MR, Duim WC, Dennis MY, McAllister AK, Ori-McKenney KM, Gray JA, Olson DE. Psychedelics Promote Structural and Functional Neural Plasticity. *Cell Rep.* 2018 Jun

- 12;23(11):3170-3182. doi: 10.1016/j.celrep.2018.05.022. PMID: 29898390; PMCID: PMC6082376.
13. Higgins GA, Sellers EM, Fletcher PJ. From obesity to substance abuse: therapeutic opportunities for 5-HT_{2C} receptor agonists. *Trends Pharmacol Sci.* 2013 Oct;34(10):560-70. doi: 10.1016/j.tips.2013.08.001. Epub 2013 Sep 13. PMID: 24041919.
 14. Howell LL, Cunningham KA. Serotonin 5-HT₂ receptor interactions with dopamine function: implications for therapeutics in cocaine use disorder. *Pharmacol Rev.* 2015;67(1):176-97. doi: 10.1124/pr.114.009514. PMID: 25505168; PMCID: PMC4279075.
 15. Babb JA, Linnros SE, Commons KG. Evidence for intact 5-HT_{1A} receptor-mediated feedback inhibition following sustained antidepressant treatment in a rat model of depression. *Neuropharmacology.* 2018 Oct;141:139-147. doi: 10.1016/j.neuropharm.2018.08.032. Epub 2018 Aug 28. PMID: 30170082; PMCID: PMC6170686.
 16. Halberstadt AL, Geyer MA. Multiple receptors contribute to the behavioral effects of indoleamine hallucinogens. *Neuropharmacology.* 2011 Sep;61(3):364-81. doi: 10.1016/j.neuropharm.2011.01.017. Epub 2011 Jan 20. PMID: 21256140; PMCID: PMC3110631.
 17. Erkizia-Santamaría I, Alles-Pascual R, Horrillo I, Meana JJ, Ortega JE. Serotonin 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} and 5-HT_{1A} receptor involvement in the acute effects of psilocybin in mice. In vitro pharmacological profile and modulation of thermoregulation and head-twitch response. *Biomed Pharmacother.* 2022 Oct;154:113612. doi: 10.1016/j.biopha.2022.113612. Epub 2022 Aug 30. PMID: 36049313.
 18. Shahar O, Botvinnik A, Esh-Zuntz N, Brownstien M, Wolf R, Lotan A, Wolf G, Lerer B, Lifschytz T. Role of 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT_{1A} and TAAR1 Receptors in the Head Twitch Response Induced by 5-Hydroxytryptophan and Psilocybin: Translational Implications. *Int J Mol Sci.* 2022 Nov 16;23(22):14148. doi: 10.3390/ijms232214148. PMID: 36430623; PMCID: PMC9698447.

19. Larsen K, Lindberg U, Ozenne B, McCulloch DE, Armand S, Madsen MK, Johansen A, Stenbæk DS, Knudsen GM, Fisher PM. Acute psilocybin and ketanserin effects on cerebral blood flow: 5-HT_{2A} neuromodulation in healthy humans. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2025 Jul;45(7):1385-1401. doi: 10.1177/0271678X251323364. Epub 2025 Feb 26. PMID: 40007438; PMCID: PMC11863199.
20. Zhang M, Yang Y, Yang Z, Wen X, Zhang C, Xiao P, Wang Y, Sun J, Wang H, Wang X. Structural insights into tryptamine psychedelics: The role of hydroxyl indole ring site in 5-HT_{2A} receptor activation and psychedelic-like activity. *Eur J Med Chem.* 2025 Jan 5;281:117049. doi: 10.1016/j.ejmech.2024.117049. Epub 2024 Nov 12. PMID: 39541872.
21. Viohl N, Hakami Zanjani AA, Khandelia H. Molecular insights into the modulation of the 5HT_{2A} receptor by serotonin, psilocin, and the G protein subunit Gq α . *FEBS Lett.* 2025 Mar;599(6):876-891. doi: 10.1002/1873-3468.15099. Epub 2025 Jan 26. PMID: 39865564; PMCID: PMC11931985.
22. de Vos CMH, Mason NL, Kuypers KPC. Psychedelics and Neuroplasticity: A Systematic Review Unraveling the Biological Underpinnings of Psychedelics. *Front Psychiatry.* 2021 Sep 10;12:724606. doi: 10.3389/fpsy.2021.724606. PMID: 34566723; PMCID: PMC8461007.
23. Moliner R, Giry M, Brunello CA, Kovaleva V, Biojone C, Enkavi G, Antenucci L, Kot EF, Goncharuk SA, Kaurinkoski K, Kuutti M, Fred SM, Elsilä LV, Sakson S, Cannarozzo C, Diniz CRAF, Seiffert N, Rubiolo A, Haapaniemi H, Meshi E, Nagaeva E, Öhman T, Róg T, Kankuri E, Vilar M, Varjosalo M, Korpi ER, Permi P, Mineev KS, Saarma M, Vattulainen I, Casarotto PC, Castrén E. Psychedelics promote plasticity by directly binding to BDNF receptor TrkB. *Nat Neurosci.* 2023 Jun;26(6):1032-1041. doi: 10.1038/s41593-023-01316-5. Epub 2023 Jun 5. PMID: 37280397; PMCID: PMC10244169.
24. Schirò G, Iacono S, Ragonese P, Aridon P, Salemi G, Balistreri CR. A Brief Overview on BDNF-Trk Pathway in the Nervous System: A Potential Biomarker or Possible Target in Treatment of Multiple Sclerosis? *Front*

- Neurol. 2022 Jul 12;13:917527. doi: 10.3389/fneur.2022.917527. PMID: 35911894; PMCID: PMC9332890.
25. Sonda S, Pendin D, Comai S, De Martin S, Manfredi P, Mattarei A. Emerging mechanisms of psilocybin-induced neuroplasticity. *Trends Pharmacol Sci.* 2025 Nov;46(11):1130-1143. doi: 10.1016/j.tips.2025.08.012. Epub 2025 Sep 15. PMID: 40957728.
 26. Cunha C, Brambilla R, Thomas KL. A simple role for BDNF in learning and memory? *Front Mol Neurosci.* 2010 Feb 9;3:1. doi: 10.3389/neuro.02.001.2010. PMID: 20162032; PMCID: PMC2821174.
 27. Shao LX, Liao C, Gregg I, Davoudian PA, Savalia NK, Delagarza K, Kwan AC. Psilocybin induces rapid and persistent growth of dendritic spines in frontal cortex in vivo. *Neuron.* 2021 Aug 18;109(16):2535-2544.e4. doi: 10.1016/j.neuron.2021.06.008. Epub 2021 Jul 5. PMID: 34228959; PMCID: PMC8376772.
 28. Du Y, Li Y, Zhao X, Yao Y, Wang B, Zhang L, Wang G. Psilocybin facilitates fear extinction in mice by promoting hippocampal neuroplasticity. *Chin Med J (Engl).* 2023 Dec 20;136(24):2983-2992. doi: 10.1097/CM9.0000000000002647. Epub 2023 Mar 30. PMID: 37000971; PMCID: PMC10752473.
 29. Lyons T, Spriggs M, Kerkelä L, Rosas FE, Roseman L, Mediano PAM, Timmermann C, Oestreich L, Pagni BA, Zeifman RJ, Hampshire A, Trender W, Douglass HM, Girn M, Godfrey K, Kettner H, Sharif F, Espasiano L, Gazzaley A, Wall MB, Erritzoe D, Nutt DJ, Carhart-Harris RL. Human brain changes after first psilocybin use. *Nat Commun.* 2026 May 5;17(1):3977. doi: 10.1038/s41467-026-71962-3. PMID: 42086570; PMCID: PMC13144397.
 30. Daws RE, Timmermann C, Giribaldi B, Sexton JD, Wall MB, Erritzoe D, Roseman L, Nutt D, Carhart-Harris R. Increased global integration in the brain after psilocybin therapy for depression. *Nat Med.* 2022 Apr;28(4):844-851. doi: 10.1038/s41591-022-01744-z. Epub 2022 Apr 11. PMID: 35411074.

31. Carhart-Harris RL, Roseman L, Bolstridge M, Demetriou L, Pannekoek JN, Wall MB, Tanner M, Kaelen M, McGonigle J, Murphy K, Leech R, Curran HV, Nutt DJ. Psilocybin for treatment-resistant depression: fMRI-measured brain mechanisms. *Sci Rep.* 2017 Oct 13;7(1):13187. doi: 10.1038/s41598-017-13282-7. PMID: 29030624; PMCID: PMC5640601.
32. Doss MK, Považan M, Rosenberg MD, Sepeda ND, Davis AK, Finan PH, Smith GS, Pekar JJ, Barker PB, Griffiths RR, Barrett FS. Psilocybin therapy increases cognitive and neural flexibility in patients with major depressive disorder. *Transl Psychiatry.* 2021 Nov 8;11(1):574. doi: 10.1038/s41398-021-01706-y. PMID: 34750350; PMCID: PMC8575795.
33. Gukasyan N, Davis AK, Barrett FS, Cosimano MP, Sepeda ND, Johnson MW, Griffiths RR. Efficacy and safety of psilocybin-assisted treatment for major depressive disorder: Prospective 12-month follow-up. *J Psychopharmacol.* 2022 Feb;36(2):151-158. doi: 10.1177/02698811211073759. PMID: 35166158; PMCID: PMC8864328.
34. Goodwin GM, Croal M, Feifel D, Kelly JR, Marwood L, Mistry S, O'Keane V, Peck SK, Simmons H, Sisa C, Stansfield SC, Tsai J, Williams S, Malievskaia E. Psilocybin for treatment resistant depression in patients taking a concomitant SSRI medication. *Neuropsychopharmacology.* 2023 Sep;48(10):1492-1499. doi: 10.1038/s41386-023-01648-7. Epub 2023 Jul 13. PMID: 37443386; PMCID: PMC10425429.
35. Sloshower J, Zeifman RJ, Guss J, Krause R, Safi-Aghdam H, Pathania S, Pittman B, D'Souza DC. Psychological flexibility as a mechanism of change in psilocybin-assisted therapy for major depression: results from an exploratory placebo-controlled trial. *Sci Rep.* 2024 Apr 17;14(1):8833. doi: 10.1038/s41598-024-58318-x. PMID: 38632313; PMCID: PMC11024097.
36. Brudner RM, Kaczmarek E, Blainey MG, Schulz-Quach C, Meshkat S, Doyle Z, Lipsitz O, Offman H, Sethi R, Weiglein G, McIntyre RS, Rosenblatt JD. Examining mystical experiences as a predictor of psilocybin-assisted psychotherapy for treatment-resistant depression. *J Psychopharmacol.*

2025 Sep;39(9):950-956. doi: 10.1177/02698811251346697. Epub 2025 Jul 1. PMID: 40590216; PMCID: PMC12371138.

37. Dougherty RF, Clarke P, Atli M, Kuc J, Schlosser D, Dunlop BW, Hellerstein DJ, Aaronson ST, Zisook S, Young AH, Carhart-Harris R, Goodwin GM, Ryslik GA. Psilocybin therapy for treatment resistant depression: prediction of clinical outcome by natural language processing. *Psychopharmacology (Berl)*. 2025 Jul;242(7):1553-1561. doi: 10.1007/s00213-023-06432-5. Epub 2023 Aug 22. PMID: 37606733; PMCID: PMC12226623.

