



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

Una perspectiva innovadora en el abordaje del trastorno depresivo resistente: el potencial terapéutico de los psicodélicos

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2026

Autora: Souhaila BAKKALI GOUAALLA

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor: Dr. Francisco Navarrete Rueda

Índice de contenidos

1. Resumen.....	2
2. Introducción.....	3
2.1 Trastorno depresivo resistente: definición, epidemiología y relevancia clínica.....	3
2.2 Limitaciones terapéuticas actuales y necesidad de nuevas estrategias.....	6
2.3 Psicodélicos: marco conceptual y fundamentos farmacológicos.....	7
2.4 Psicodélicos como perspectiva terapéutica innovadora en el trastorno depresivo resistente.....	8
3. Objetivos.....	9
3.1 Objetivo general.....	9
3.2 Objetivos específicos.....	9
4. Metodología.....	10
4.1 Palabras clave y descriptores.....	10
4.2 Criterios de inclusión y exclusión.....	10
4.3 Ecuaciones de búsqueda.....	11
4.4 Proceso de cribado y selección final.....	12
5. Resultados.....	14
5.1 Evidencia farmacológica en voluntarios sanos (farmacocinética, farmacodinamia, seguridad y tolerabilidad).....	14
Estudios con N,N-dimetiltriptamina (DMT).....	14
Estudios con formulaciones inspiradas en la ayahuasca.....	16
Estudios con 5-metoxi-N,N-dimetiltriptamina (5-MeO-DMT).....	18
5.2 Evidencia clínica en pacientes con TDM o TDR (eficacia y seguridad).....	20
Estudios con N,N-dimetiltriptamina (DMT).....	20
Estudio con 5-metoxi-N,N-dimetiltriptamina (5-MeO-DMT).....	23
Estudios con psilocibina.....	24
6. Discusión.....	32
7. Conclusión.....	35
8. Bibliografía.....	36
9. Anexos.....	40

1. Resumen

En los últimos años se ha producido un resurgimiento notable en la investigación sobre psicodélicos clásicos como agentes terapéuticos en psiquiatría. Este trabajo revisa la evidencia farmacológica y clínica disponible sobre el uso de psilocibina, ayahuasca, N,N-dimetiltriptamina (DMT) y 5-metoxi-N,N-dimetiltriptamina (5-MeO-DMT) en el abordaje del trastorno depresivo mayor (TDM) y el trastorno depresivo resistente (TDR). Se analiza el perfil farmacocinético y farmacodinámico de estos compuestos, su seguridad y tolerabilidad según la vía y el régimen de administración, y su eficacia clínica en términos de rapidez de acción y tasas de respuesta y remisión. Se discute también su potencial como posible alternativa terapéutica en el TDR, así como las limitaciones metodológicas actuales y las perspectivas futuras de investigación.

Palabras clave: trastorno depresivo resistente, psilocibina, ayahuasca, N,N-dimetiltriptamina (DMT) y 5-metoxi-N,N-dimetiltriptamina (5-MeO-DMT).



2.Introducción

2.1 Trastorno depresivo resistente: definición, epidemiología y relevancia clínica

El trastorno depresivo resistente (TDR) es una forma de trastorno depresivo mayor (TDM) en la que los pacientes no responden a los tratamientos convencionales, con un impacto considerable sobre la salud a nivel mundial. No hay una definición universal, pero según la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), se considera que un paciente tiene TDR cuando no responde adecuadamente a al menos dos tratamientos antidepresivos administrados en condiciones adecuadas de dosis, duración y adherencia terapéutica, la EMA especifica que estos pueden ser de la misma clase farmacoterapéutica o no (1).

Es importante distinguir entre el TDR y la pseudorresistencia; situación en la que la falta de mejoría no se debe a una verdadera refractariedad del cuadro clínico, sino a factores como una dosificación insuficiente, un tiempo de tratamiento inadecuado o problemas de adherencia. En jóvenes, se puede considerar que un paciente tiene TDR si no responde a dos meses de tratamiento antidepresivo con la dosis adecuada, o si no presenta mejoría clínica tras 8 a 16 sesiones de psicoterapia basada en la evidencia (1).

Existen otros criterios para el diagnóstico de TDR. Por ejemplo, el Modelo de Estadificación de Thase y Rush que clasifica la resistencia en diferentes niveles, dependiendo del número de tratamientos fallidos. El Método de Estadificación de Maudsley que cuantifica la resistencia según la duración del episodio, la gravedad, el número de fármacos fallidos, las estrategias de potenciación empleadas y el uso de terapia electroconvulsiva (2). Un grupo europeo para el estudio de TDR define la falta de respuesta como una reducción menor al 50% en escalas como la Escala de Depresión de Hamilton (HAM-D) o la Montgomery-Åsberg (MADRS) tras 6 a 8 semanas de tratamiento (1).

Muchos autores prefieren utilizar el término "Depresión Difícil de Tratar", al considerarlo menos estigmatizante y más centrado en la recuperación funcional y la calidad de vida de los pacientes, más allá de la mera remisión sintomática (1).

El TDM es considerado por la Organización Mundial de la Salud como la principal causa de pérdida de vida saludable (1). Se estima que entre el 30% y el 55% de las personas con TDM no se recuperan completamente y desarrollan TDR, cada fracaso terapéutico reduce la probabilidad de recuperación total (2).

Las cifras de prevalencia varían según el criterio diagnóstico: con criterios FDA/EMA la cifra común es 30%, con definiciones que exigen que los síntomas desaparezcan por completo, la cifra puede alcanzar 55%. Los modelos de estadificación muestran prevalencias más altas. Además, muchos pacientes son clasificados incorrectamente como resistentes cuando en realidad presentan pseudoresistencia (1).

En Europa, el TDM afecta aproximadamente al 15% de la población general y, según la EMA, alrededor del 20% de las personas con este trastorno presentan resistencia al tratamiento. Un estudio de cohorte europeo caracterizó el perfil típico de estos pacientes: edad media de 51 años, predominio femenino (62,3%) y diagnóstico inicial de depresión establecido en torno a los 37,2 años. En el momento de identificarse la resistencia, los pacientes acumulaban una media de 13,7 años de evolución de la enfermedad, lo que refleja el carácter tardío con el que habitualmente se reconoce el TDR en la práctica clínica. Durante el seguimiento, la duración media del episodio depresivo mayor fue de 2,6 años y el 75,4% de los casos presentaban un curso recurrente (3).

En cuanto a las manifestaciones clínicas, el TDR se caracteriza por la persistencia de síntomas a pesar de múltiples tratamientos, mayor gravedad y curso crónico, conllevando un notable deterioro de la calidad de vida, elevada discapacidad y un riesgo incrementado de suicidio. Las comorbilidades son frecuentes, tanto físicas (obesidad, diabetes tipo 2, enfermedades cardiovasculares, hipotiroidismo y dolor crónico) como psiquiátricas (ansiedad, abuso de sustancias, insomnio y trastornos de personalidad). La persistencia de déficits cognitivos, la anhedonia y la marcada afectación funcional dificultan la reintegración social y laboral de los pacientes (2).

El TDM es una patología multifactorial con una base genética y biológica compleja. Estudios de asociación del genoma completo estiman una heredabilidad basada en polimorfismos de nucleótido único cercana al 9%, que puede alcanzar hasta el 34% en formas graves (4). A nivel neurobiológico, el TDM conlleva modificaciones en

múltiples sistemas: déficit monoaminérgico —serotonina, noradrenalina y dopamina—, disfunción glutamatérgica y GABAérgica, reducción del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y alteración de la neuroplasticidad. Asimismo, se ha descrito hiperactividad del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, una respuesta inflamatoria crónica con incremento de citoquinas proinflamatorias —interleucina-6 (IL-6) e interleucina-1 beta (IL-1 β)—, estrés oxidativo y disfunción mitocondrial con alteraciones en la fosforilación oxidativa (5).

En el caso de TDR, la evidencia molecular sugiere la existencia de una firma biológica específica. Un análisis transcriptómico en sangre identificó 5.746 genes diferencialmente expresados entre pacientes resistentes y no resistentes. Destaca la regulación al alza predominante de ARN no codificante y la alteración de subunidades ribosomales, lo que sugiere cambios en la síntesis proteica (4). A nivel proteómico, se han descrito reducciones en proteínas sinápticas en el líquido cefalorraquídeo —NRXN3, NPTX1, NPTX2 y NRGN— relacionadas con la conectividad neuronal (5).

Estas diferencias biológicas indican que el TDR no es únicamente una forma más grave de TDM, sino un subtipo molecular distinto. A nivel inmunitario, se observan perfiles diferenciados respecto a pacientes no resistentes, con menor proporción de neutrófilos y células *Natural Killer* (NK), así como alteraciones en la señalización inflamatoria (4). Paralelamente, se han descrito fallos en la función mitocondrial y en la producción de adenosín trifosfato (ATP), con menor capacidad antioxidante, lo que compromete la eficiencia energética sináptica (5). Además, se han identificado alteraciones epigenéticas en genes relacionados con la conectividad neuronal y la señalización GABAérgica (4).

Desde el punto de vista fisiopatológico, estas alteraciones ayudan a explicar la falta de respuesta terapéutica. La insuficiencia del modelo monoaminérgico tradicional sugiere que la resistencia implica disfunciones más profundas en plasticidad estructural y metabolismo celular. La reducción de BDNF puede limitar la capacidad de los antidepresivos para restaurar la conectividad neuronal, mientras que la disfunción mitocondrial compromete la transmisión sináptica bajo condiciones de estrés (5).

El TDR se asocia con un deterioro significativo de la calidad de vida y una elevada carga sanitaria y socioeconómica. En un estudio europeo transversal, los pacientes con TDR presentaron puntuaciones inferiores en salud mental y física —evaluadas mediante el Cuestionario de Salud SF-12 versión 2 (SF-12v2)— y un peor estado de salud autopercebido según la escala visual analógica del EuroQol (EQ-VAS), en comparación con la población general y con la depresión no resistente. Incluso mostraron una mayor utilización de recursos sanitarios, con un incremento notable en visitas médicas, urgencias y hospitalizaciones. Esta mayor complejidad clínica se traduce también en un impacto laboral relevante, con mayores tasas de absentismo y pérdida de productividad, lo que confirma que el TDR supone una carga humana, social y económica elevada en el contexto europeo (6).

2.2 Limitaciones terapéuticas actuales y necesidad de nuevas estrategias

El manejo de TDR continúa siendo un reto clínico debido a las limitaciones de los tratamientos convencionales. Los antidepresivos de primera línea—inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) e inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN)— presentan tasas de remisión reducidas: solo una minoría de pacientes alcanza la recuperación completa tras el primer tratamiento y el resto no responde a dos o más intervenciones adecuadas (2). Además, incluso entre los respondedores persisten síntomas residuales significativos (1). A ello se suma la latencia del inicio de acción, que puede oscilar entre 6 y 8 semanas, retrasando la mejoría clínica y aumentando el riesgo en pacientes con ideación suicida (2). Las estrategias habituales (cambio de fármaco o combinación de tratamientos) muestran una eficacia modesta en el TDR, con evidencia limitada en casos de resistencia establecida (1). Las recaídas son frecuentes, afectando hasta al 40–50% de los pacientes que inicialmente responden (2).

Las terapias de estimulación cerebral constituyen una alternativa en casos refractarios, aunque presentan importantes restricciones. La terapia electroconvulsiva es altamente eficaz, pero su uso se ve limitado por el estigma, la necesidad de anestesia y los efectos secundarios cognitivos, especialmente alteraciones de memoria. La estimulación magnética transcraneal, aunque es mejor

tolerada, presenta limitaciones de disponibilidad ya que requiere protocolos prolongados y no hay datos suficientes sobre su eficacia a largo plazo (1,2).

La estimulación del nervio vago es un procedimiento invasivo que implica cirugía, elevado coste y disponibilidad restringida, lo que limita su aplicación clínica (1).

Frente a estas limitaciones, los psicodélicos han resurgido como una posible alternativa terapéutica en la investigación clínica del TDR.

2.3 Psicodélicos: marco conceptual y fundamentos farmacológicos

Los psicodélicos son compuestos psicoactivos que ejercen sus efectos principalmente a través del agonismo sobre receptores serotoninérgicos, especialmente el receptor 5-HT_{2A} y, en menor medida, los receptores 5-HT_{2C} y 5-HT_{1A}. El término "psicodélico", acuñado por Humphrey Osmond en 1957, significa literalmente "revelar el alma" y hace referencia a sustancias capaces de inducir estados no ordinarios de conciencia caracterizados por modificaciones profundas en la percepción, el pensamiento, la emoción y la experiencia del yo (7).

A diferencia del término "alucinógenos", actualmente se prefiere "psicodélico", ya que estas sustancias no producen necesariamente alucinaciones francas, sino transformaciones cualitativas en la estructura de la conciencia y en el procesamiento cognitivo y emocional. Grinspoon y Bakalar (1979) las definieron como sustancias que, << sin causar adicción física, *craving*, perturbaciones fisiológicas importantes, *delirium*, desorientación o amnesia, producen cambios en el pensamiento, el humor y la percepción que raramente se producen de otro modo, excepto en los sueños, la exaltación contemplativa o religiosa, los destellos involuntarios de memoria vívida o la psicosis aguda>> (7).

Desde el punto de vista estructural, se agrupan en dos categorías: los derivados de triptaminas —psilocibina, dietilamida del ácido lisérgico (LSD) y N,N-dimetiltriptamina (DMT)— y los compuestos relacionados con las feniletilaminas, como la mescalina, la metilendioximetanfetamina (MDMA) y otras sustancias sintéticas (7).

Entre sus propiedades generales destacan la capacidad para inducir estados subjetivos intensificados, fenómenos de disolución del ego o experiencias de tipo

místico en dosis adecuadas, así como un perfil que, en condiciones controladas, no se asocia a dependencia física ni a deterioro cognitivo persistente. Sus efectos están fuertemente modulados por factores no farmacológicos, especialmente el estado psicológico del individuo y el entorno en el que se administran (*set and setting*), lo que resulta fundamental para comprender tanto su potencial terapéutico como sus posibles riesgos (7).

En el ámbito clínico actual, los psicodélicos clásicos de interés en el tratamiento de TDR incluyen la psilocibina, la ayahuasca —que combina DMT con β -carbolinas inhibitoras de la monoaminooxidasa—, el DMT administrado de forma aislada y la 5-metoxi-N,N-dimetiltriptamina (5-MeO-DMT) (8).

A nivel neurobiológico, los psicodélicos actúan sobre la conectividad y la plasticidad cerebral: aumentan la conectividad global, desincronizan los patrones neuronales habituales y producen una mayor activación de la red neuronal por defecto, cambios que flexibilizan estados cerebrales rígidos característicos de la depresión. Se observa también una reducción del flujo sanguíneo en la amígdala, asociada a una menor reactividad emocional (9–11).

2.4 Psicodélicos como perspectiva terapéutica innovadora en el trastorno depresivo resistente

Mientras que los antidepresivos convencionales presentan una eficacia parcial, con una proporción importante de pacientes sin respuesta terapéutica, tasas de remisión limitadas y un inicio de acción que puede extenderse a varias semanas, una sola dosis de psicodélicos puede inducir respuestas clínicas casi inmediatas, reconfigurar redes cerebrales rígidas y abrir nuevas vías de plasticidad emocional. En este contexto, se plantea la siguiente pregunta de investigación: ¿constituyen los psicodélicos una alternativa terapéutica prometedora en el abordaje del TDR? En el presente trabajo de revisión bibliográfica se tratará de dar respuesta a este interrogante.

3. Objetivos

3.1 Objetivo general

El objetivo de este trabajo es revisar la evidencia farmacológica y clínica disponible sobre el uso de psicodélicos en el TDR, con el fin de determinar qué compuestos han mostrado mayor potencial terapéutico y en qué condiciones de administración.

3.2 Objetivos específicos

- Analizar las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de DMT, 5-MeO-DMT y psilocibina —los psicodélicos clásicos de interés en el TDR— a partir de ensayos en voluntarios sanos, examinando cómo la vía y el régimen de administración afectan a su seguridad y tolerabilidad.
- Evaluar la eficacia clínica de estos compuestos en pacientes con TDM y TDR, atendiendo a la rapidez de inicio del efecto y a las tasas de respuesta y remisión registradas en los ensayos revisados.
- Identificar las limitaciones metodológicas de la evidencia actual y señalar qué aspectos debe resolver la investigación futura para determinar si su uso clínico es viable.

4. Metodología

Para la elaboración de este trabajo se realizó una revisión bibliográfica utilizando las bases de datos MEDLINE (a través de PubMed), Embase y Scopus. Se seleccionaron palabras clave relevantes y se identificaron los descriptores correspondientes en los tesauros DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud) y MeSH (Medical Subject Headings), con el objetivo de establecer los términos más adecuados para la búsqueda bibliográfica (ver Tabla 1).

4.1 Palabras clave y descriptores

Tabla 1. Palabras clave y descriptores DeCS y MeSH empleados en la estrategia de búsqueda.

Palabras clave	DeCs	MeSH
Trastorno Depresivo Resistente	Trastorno Depresivo Resistente al Tratamiento	Depressive Disorder, Treatment-Resistant
Psilocibina	Psilocibina	Psilocybin
Ayahuasca	Banisteriopsis	Banisteriopsis
N,N-Dimetiltriptamina	N,N-Dimetiltriptamina	N,N-Dimethyltryptamine
Metoxidimetiltriptaminas	Metoxidimetiltriptaminas	Methoxydimethyltryptamines

4.2 Criterios de inclusión y exclusión

Se establecieron criterios de inclusión y exclusión previos a la búsqueda para seleccionar únicamente estudios que cumplieran con los estándares de evidencia científica adecuados para el objetivo del trabajo.

Criterios de inclusión:

- Artículos publicados en los últimos 5 años.
- Artículos en inglés, idioma vehicular en ciencias.
- Tipo de estudio: ensayos clínicos (*Clinical trial* o *Randomized controlled trial*).
- Artículos disponibles en Open Access.

Criterios de exclusión:

- Estudios distintos a ensayos clínicos (revisiones, estudios observacionales, editoriales o cartas al editor).
- Documentos que no correspondan a artículos científicos (actas de congresos, comunicaciones a congresos, capítulos de libro o tesis doctorales).
- *Preprints* o artículos que no se encuentren en su versión final publicada.

4.3 Ecuaciones de búsqueda

Para recuperar los artículos se construyeron ecuaciones de búsqueda específicas para cada base de datos, combinando los términos seleccionados con los operadores booleanos “AND” y “OR”, y aplicando los filtros de idioma, tipo de estudio, año y acceso abierto. A continuación, se presentan las ecuaciones utilizadas en cada base de datos:

MEDLINE(PubMed): (("depressive disorder, treatment resistant"[MeSH Terms] AND "Psilocybin"[MeSH Terms]) OR "Banisteriopsis"[MeSH Terms] OR ("n,n dimethyltryptamine"[MeSH Terms] OR "Methoxydimethyltryptamines"[MeSH Terms])) AND ((y_5[Filter]) AND (ffrft[Filter]) AND (excludepreprints[Filter]) AND (fha[Filter]) AND (clinicaltrial[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter]) AND (humans[Filter]) AND (english[Filter]))

Scopus: (TITLE-ABS-KEY (depressive disorder treatment resistant) AND TITLE-ABS-KEY (psilocybine) OR TITLE-ABS-KEY (ayahuasca) OR TITLE-ABS-KEY (N , N-dimethyltryptamine) OR TITLE-ABS-KEY (methoxydimethyltryptamines)) AND PUBYEAR > 2020 AND PUBYEAR < 2027 AND (LIMIT-TO (DOCTYPE , "ar")) AND (LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Human") OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Randomized Controlled Trial") OR LIMIT-TO (EXACTKEYWORD , "Clinical Trial")) AND (LIMIT-TO (PUBSTAGE ,

"final")) AND (LIMIT-TO (SRCTYPE , "j")) AND (LIMIT-TO (OA , "all")) AND (LIMIT-TO (LANGUAGE , "English"))

Embase: (('treatment resistant depression'/exp OR 'treatment resistant depression') AND 'psilocybine' OR 'ayahuasca' OR 'dimethyltryptamine' OR 'methoxydimethyltryptamine') AND ([controlled clinical trial]/lim OR [randomized controlled trial]/lim) AND [2021-2026]/py AND ('clinical trial'/de OR 'human'/de OR 'randomized controlled trial'/de) AND 'article'/it

4.4 Proceso de cribado y selección final

El proceso de selección de los artículos incluyó la exportación de todos los registros recopilados a un gestor bibliográfico (Mendeley), lo que permitió identificar y eliminar los duplicados entre las diferentes bases de datos. Posteriormente, se realizó un cribado inicial mediante la lectura de los títulos y resúmenes de los artículos; en algunos casos, también se consultaron las conclusiones con el fin de evaluar su relevancia para el objetivo del trabajo.

Como resultado de este proceso, se seleccionaron 21 artículos que se analizarán en el apartado de resultados: algunos corresponden a estudios en voluntarios sanos, proporcionando evidencia sobre el perfil farmacológico (farmacocinética, farmacodinamia, seguridad y tolerabilidad), mientras que otros corresponden a ensayos clínicos en pacientes con TDM y TDR, aportando evidencia clínica en relación con su eficacia y seguridad. Esta selección garantiza que los artículos incluidos sean pertinentes y adecuados para el análisis desarrollado en el trabajo (ver Figura 1).

Artículos identificados a través de la búsqueda en bases de datos

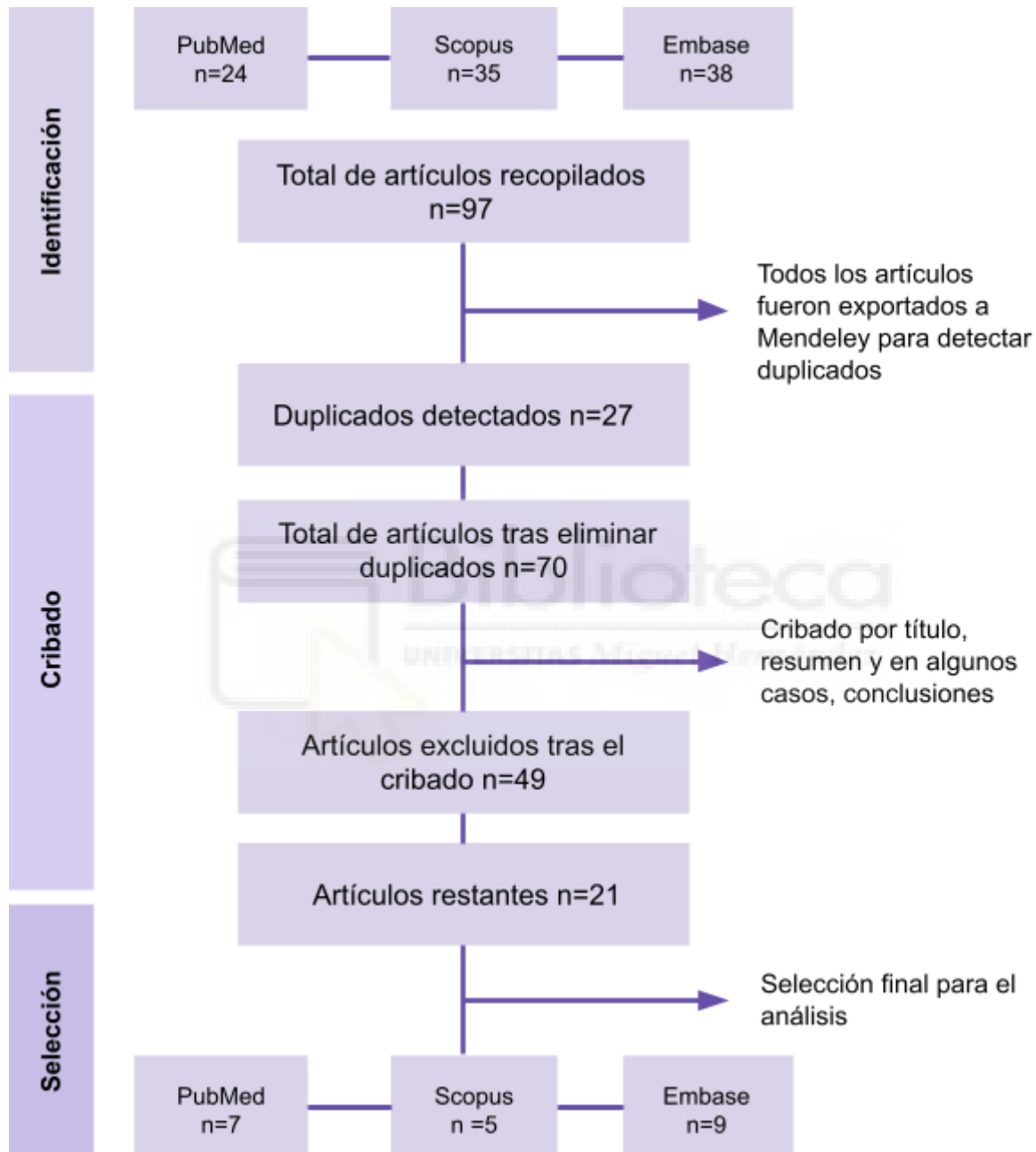


Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de búsqueda, eliminación de duplicados y selección final de artículos para el análisis.

5. Resultados

Los estudios incluidos en esta revisión bibliográfica se organizan en dos bloques. El primero recoge evidencia farmacológica obtenida en voluntarios sanos, con datos de farmacocinética, farmacodinamia, seguridad y tolerabilidad. El segundo agrupa estudios de eficacia y seguridad en pacientes con TDM o TDR.

5.1 Evidencia farmacológica en voluntarios sanos (farmacocinética, farmacodinamia, seguridad y tolerabilidad)

Estudios con N,N-dimetiltriptamina (DMT)

La N,N-dimetiltriptamina (DMT) es un psicodélico clásico cuyo mecanismo de acción se basa en la modulación del sistema serotoninérgico, principalmente a través del receptor 5-HT_{2A}. Se ha investigado sobre todo mediante infusión intravenosa (IV), dado que la administración oral no es viable sin protección enzimática previa: las monoaminooxidasas intestinales y hepáticas degradan la molécula antes de que alcance el sistema nervioso central (ver Anexo 1, Tabla A1.1).

Good et al. (2023) publicaron un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en el que se evaluaron cuatro dosis de fumarato de DMT IV (9, 12, 17 y 21,5 mg). La absorción fue rápida, con concentraciones plasmáticas máximas (C_{max}) alcanzadas a los pocos minutos de la administración y eliminación de corta duración. Los parámetros farmacocinéticos mostraron proporcionalidad a la dosis y un aclaramiento plasmático elevado. El objetivo principal del ensayo era inducir una experiencia psicodélica de tipo *break-through* —caracterizada por la disolución completa de la percepción externa—, objetivo que se alcanzó con las dosis más altas. Las concentraciones plasmáticas se correlacionaron con la intensidad de los efectos subjetivos y con los cambios en la actividad cerebral registrados mediante técnicas de neuroimagen (12).

Un análisis secundario del mismo ensayo (James et al., 2024) evaluó la experiencia subjetiva mediante el Cuestionario de Experiencia Mística (MEQ) y la Escala Visual Analógica de Intensidad (IRVAS). Las puntuaciones en ambas escalas aumentaron con la dosis, de manera especialmente marcada a partir del rango 12–17 mg; las experiencias místicas completas fueron más frecuentes con dosis iguales o

superiores a 17 mg. Los efectos se resolvieron en torno a los 30 minutos, y los eventos adversos fueron de intensidad leve a moderada y de carácter transitorio, sin ningún caso grave (13).

Vogt et al. (2023) compararon, en un ensayo de diseño cruzado, distintos regímenes de administración de DMT hemifumarato IV: infusión lenta (0,6 mg/min), infusión rápida (1 mg/min), bolo bajo seguido de infusión lenta (15 mg + 0,6 mg/min), bolo alto seguido de infusión rápida (25 mg + 1 mg/min) y placebo. La farmacocinética mostró una eliminación bifásica con vida media corta y aclaramiento elevado. El régimen de administración influyó de forma notable en la experiencia subjetiva, evaluada con el MEQ-30 y la Escala de Valoración 5-Dimensional de Estados de Conciencia Alterados (5D-ASC): los bolos produjeron efectos de aparición más rápida e intensidad mayor, pero peor tolerados, con mayor ansiedad, afecto negativo y aumentos transitorios de la presión arterial y la frecuencia cardíaca. Las infusiones continuas, en cambio, generaron efectos más estables y mejor tolerados (14).

Erne et al. (2024) evaluaron infusiones IV continuas a cuatro velocidades (0,6; 1,2; 1,8 y 2,4 mg/min), con cinco sesiones aleatorizadas, más una sesión de titulación autoguiada, en la que el propio paciente podía aumentar o disminuir la velocidad de infusión hasta alcanzar el efecto que consideraba adecuado. La farmacocinética fue proporcional a la dosis, con eliminación bifásica y aclaramiento muy rápido. Los efectos subjetivos mostraron dependencia de la dosis y alcanzaron una meseta hacia los 30 minutos de infusión. El ítem "buen efecto del fármaco" presentó un techo de respuesta en torno a dosis intermedias; las velocidades más altas incrementaron la ansiedad y la disolución ansiosa del ego. Las interrupciones por intolerancia se concentraron en las dosis elevadas, mientras que la sesión de titulación autoguiada fue la mejor tolerada, lo que indica su utilidad para individualizar la dosis según las características de cada participante (15).

En conjunto, estos estudios muestran que la administración IV de DMT, particularmente en régimen de infusión continua, permitió inducir, mantener y finalizar un estado psicodélico de forma precisa y controlada. La titulación autoguiada de la velocidad de infusión posibilitó además la individualización de la dosis en tiempo real, con mejor tolerabilidad que los regímenes de bolo.

Estudios con formulaciones inspiradas en la ayahuasca

Otro grupo de estudios ha empleado la ayahuasca como modelo farmacológico. Esta bebida de origen amazónico combina DMT con β -carbólinas —principalmente harmina y harmalina— que inhiben reversiblemente las monoaminooxidasas, impidiendo la degradación presistémica de la DMT y haciendo posible su biodisponibilidad por vía oral (ver Anexo 1, Tabla A1.1).

Aicher et al. (2024) realizaron un ensayo cruzado, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo en el que se comparó una formulación de DMT intranasal en dosis crecientes de hasta 100 mg (10 mg cada 15 minutos) combinada con harmina oral (100 mg en comprimidos orodispersables), harmina aislada y placebo. Los efectos subjetivos se midieron con el 5D-ASC, el Cuestionario de Introspecciones Psicológicas (PIQ), el Inventario de Avances Emocionales (EBI) y el Cuestionario de Experiencias Desafiantes (CEQ). La combinación DMT/harmina indujo una experiencia psicodélica más intensa que el resto de condiciones, con mayor introspección psicológica y mayor frecuencia de vivencias emocionales de tipo *break-through*, y escasa incidencia de efectos desafiantes. No se detectaron cambios relevantes en personalidad, flexibilidad psicológica ni bienestar general, y la psicopatología evaluada mediante el Cuestionario de Síntomas-90-Revisado (SCL-90-R) —un autoinforme de malestar psicológico e intensidad de síntomas psicopatológicos— se mantuvo estable a lo largo del estudio (16).

Mueller et al. (2025) llevaron a cabo un ensayo clínico doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y de diseño cruzado en el que cada participante recibió tres condiciones de tratamiento: (1) harmina oral (100 mg) con DMT intranasal (100 mg, en dosis de 10 mg cada 15 minutos); (2) harmina oral (100 mg) con placebo intranasal; y (3) placebo completo. Se midieron las concentraciones plasmáticas de DMT y sus metabolitos, los efectos subjetivos mediante escala visual analógica (EVA), los efectos adversos y los parámetros cardiovasculares. La DMT intranasal mostró una C_{max} de 22,1 ng/mL y un tiempo hasta la concentración máxima (T_{max}) de 2,7 horas. La harmina oral presentó una liberación sostenida, con una C_{max} de 32,5 ng/mL, un T_{max} de 1,6 horas y una vida media de eliminación superior a la descrita en estudios previos. La combinación de ambas sustancias produjo efectos psicodélicos intensos, robustos y claramente diferenciados del placebo y de la

harmina en monoterapia. Los efectos se intensificaron de forma progresiva desde la primera administración y alcanzaron su máximo en torno a los 90 minutos, con aumento de la intensidad subjetiva, de la activación y del agrado —entendido como exteriorización positiva del estado afectivo—. Todas las condiciones fueron seguras y bien toleradas; los aumentos de los parámetros cardiovasculares fueron leves y de carácter transitorio. Los efectos adversos más frecuentes fueron distrés somático, taquicardia y náuseas, todos de resolución espontánea (17).

Äbelö et al. (2025) realizaron un estudio de búsqueda de dosis, factorial, de dos brazos, aleatorizado y simple ciego, en el que los participantes recibieron seis combinaciones de DMT (0–120 mg) y harmina (0–180 mg) por vía transmucosa oral, administradas en dosis múltiples separadas en el tiempo. Se recogieron muestras sanguíneas en puntos temporales predefinidos para cuantificar las concentraciones plasmáticas de DMT, sus metabolitos y harmina, y los datos se analizaron mediante modelización farmacocinética-farmacodinámica poblacional (PopPK/PD). La farmacocinética de la DMT se describió adecuadamente con un modelo monocompartimental con absorción retardada; la coadministración de harmina aumentó la biodisponibilidad de la DMT y prolongó su exposición sistémica de forma dosis-dependiente. La inclusión del peso corporal como covariable mediante escalado alométrico mejoró el ajuste del modelo, y se observó variabilidad interindividual relevante en el aclaramiento y el volumen de distribución. La relación entre las concentraciones plasmáticas de DMT y la intensidad subjetiva de los efectos psicodélicos se describió mediante un modelo sigmoideal E_{max} , con una relación concentración-efecto directa —sin retraso temporal apreciable— y variabilidad interindividual significativa en la sensibilidad farmacológica. Los efectos adversos fueron leves y transitorios, limitándose a cefalea y náuseas (18).

En conjunto, los estudios con formulaciones combinadas de DMT y harmina muestran que esta estrategia farmacológica reproduce, por vía no parenteral, una experiencia con propiedades psicodélicas y empatógenas, con efectos sobre la introspección y el procesamiento emocional observados en sujetos sanos. El perfil de seguridad fue favorable en todas las condiciones, y la administración oral o intranasal resultó viable y controlable.

Estudios con 5-metoxi-N,N-dimetiltriptamina (5-MeO-DMT)

La 5-metoxi-N,N-dimetiltriptamina (5-MeO-DMT) es un alcaloide triptamínico y psicodélico clásico de acción corta cuyo mecanismo de acción se basa en la modulación del sistema serotoninérgico, con mayor afinidad por el receptor 5-HT_{1A} que por el 5-HT_{2A}. Se metaboliza e inactiva con rapidez por las monoaminooxidasas intestinales y hepáticas, generando el metabolito inactivo ácido 5-metoxiindolacético y el único metabolito activo conocido, la bufotenina (5-HO-DMT) (ver Anexo A, Tabla A1.2).

Rucker et al. (2024) realizaron un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de una formulación intranasal de benzoato de 5-MeO-DMT (BPL-003). Los participantes se distribuyeron en siete cohortes de escalada de dosis: en las cohortes 1–4 participaron cuatro sujetos por cohorte, y en las cohortes 5–7, cinco. Las dosis únicas intranasales estudiadas fueron 1, 2, 4, 5, 6, 8, 10 y 12 mg, respectivamente; en cada cohorte, hasta dos participantes recibieron placebo. El diseño incorporó un esquema centinela en el que dos participantes por cohorte —uno activo y uno placebo— eran dosificados al menos 23 horas antes que el resto del grupo; solo se procedía al incremento de dosis si el perfil de seguridad y tolerabilidad se consideraba aceptable.

En el análisis farmacocinético, la absorción fue muy rápida tras la administración intranasal, con un T_{max} de 4 a 15 minutos y una vida media de eliminación de 15 a 27 minutos. La exposición sistémica aumentó de forma aproximadamente proporcional a la dosis, sin superar los umbrales toxicológicos predefinidos. La C_{max} osciló entre 5,7 ng/mL a 1 mg y 28,2 ng/mL a 12 mg. La eliminación fue rápida y no se observó acumulación relevante. Las concentraciones plasmáticas de bufotenina no fueron cuantificables en la práctica totalidad de las muestras analizadas.

En cuanto a la farmacodinamia, la intensidad subjetiva del efecto (SDI) mostró dependencia de la dosis, con inicio muy rápido (2–10 minutos) y duración de 45 a 90 minutos. La SDI alcanzó su valor máximo en torno al T_{max} y disminuyó de forma paralela a la concentración del fármaco, lo que indica una relación concentración-efecto directa. Las puntuaciones del MEQ-30 también aumentaron

con la dosis; hasta el 60% de los participantes tratados con 10 y 12 mg alcanzaron una experiencia mística completa. Las puntuaciones del Inventario de Disolución del Ego (EDI) siguieron el mismo patrón dosis-dependiente. En el CEQ, las puntuaciones generales se situaron entre el 20% y el 35% en los grupos tratados con BPL-003.

El fármaco fue bien tolerado hasta la dosis de 12 mg. El 87% de los participantes que recibieron BPL-003 refirió que aceptaría repetir la misma dosis o una mayor. Cuatro participantes indicaron que no desearían repetir la experiencia; en tres casos coincidió con la aparición de efectos adversos, y los motivos referidos incluyeron recuerdos emocionalmente dolorosos, vivencias desagradables y ausencia de experiencias personalmente significativas. Los efectos adversos registrados fueron predominantemente leves: molestias nasales, náuseas, vómitos y cefalea (19).

A partir de los datos de este ensayo, Ermakova et al. (2025) analizaron la evolución temporal de los efectos subjetivos de BPL-003 mediante microfenomenología y procesamiento de lenguaje natural. La microfenomenología es un método de entrevista semiestructurada que emplea evocación guiada y preguntas focalizadas para reconstruir experiencias subjetivas con detalle y precisión.

La intensidad subjetiva se evaluó cada dos minutos durante un máximo de 90 minutos mediante una escala Likert de 0 a 10. El curso temporal fue consistente entre participantes: inicio rápido (0–2 min), incremento progresivo (2–8 min), pico (8–15 min), meseta de duración variable y descenso gradual hasta los 90 minutos. La intensidad global aumentó con la dosis, aunque con variabilidad interindividual apreciable.

Las diferencias cualitativas entre dosis fueron claras. Las dosis altas se asociaron a mayor disrupción en las fases iniciales —con ansiedad frecuente y sensación de pérdida de control—, seguida de una tendencia hacia estados emocionales más positivos. Las dosis bajas produjeron experiencias menos intensas, con predominio de sensaciones corporales y ansiedad moderada.

El análisis cuantitativo identificó 42 temas principales, agrupados en cuatro dominios: percepción visual, emociones, sensaciones corporales y procesos metacognitivos. Su distribución varió en función de la dosis y del momento de la

experiencia. En las fases iniciales predominaron las alteraciones perceptivas y somáticas; al incrementarse la intensidad, emergieron cambios emocionales y cognitivos; en el pico se alcanzó la máxima alteración del estado de conciencia, con experiencias de tipo místico y alteraciones del sentido de identidad, especialmente a dosis altas. El análisis supervisado confirmó estos resultados al cuantificar la presencia de cada dominio según la dosis administrada.

En síntesis, la 5-MeO-DMT intranasal produjo efectos subjetivos dosis-dependientes con un perfil temporal reproducible entre participantes. El análisis combinó modelización farmacocinética-farmacodinámica con caracterización fenomenológica detallada, identificando cuatro dominios experienciales —emociones, sensaciones corporales, percepción visual y procesos metacognitivos— cuya distribución varió en función de la dosis y del momento de la experiencia (20).

5.2 Evidencia clínica en pacientes con TDM o TDR (eficacia y seguridad)

Estudios con N,N-dimetiltriptamina (DMT)

Los estudios incluidos evaluaron la eficacia y seguridad de la DMT en pacientes con TDM o TDR (ver Anexo 2, Tabla A2.1).

D'Souza et al. (2022) llevaron a cabo un estudio exploratorio, abierto y de orden fijo con escalada de dosis para evaluar la seguridad, tolerabilidad y eficacia del hemifumarato de DMT administrado por vía IV en pacientes con TDM resistente al tratamiento y en controles sanos. Se administraron dos dosis consecutivas con un intervalo mínimo de 48 horas: 0,1 mg/kg, considerada sub-psicodélica, y 0,3 mg/kg, psicodélica. El estudio se llevó a cabo en entorno hospitalario con psicoeducación y apoyo estructurado, aunque con psicoterapia mínima. La mayoría de los pacientes presentaban sintomatología moderada (HAM-D-17 entre 17 y < 24) o grave (HAM-D-17 $\geq$ 24), y todos se encontraban en seguimiento psicoterapéutico sin medicación antidepresiva reciente.

En cuanto a la eficacia clínica, la DMT produjo efectos psicodélicos de inicio rápido (2–5 minutos), con pico a los 5–10 minutos y resolución en torno a los 30 minutos. La intensidad fue significativamente mayor con la dosis de 0,3 mg/kg e incluyó alteraciones visuales, cambios perceptivos, vivencias de realidad alterada e

incremento de la vividez imaginativa. Se registraron cambios en la Escala de Estados Psicomiméticos, con mayor afectación en el dominio perceptivo. Los participantes con TDM mostraron una reducción significativa de la sintomatología depresiva al día siguiente de la administración de 0,3 mg/kg, con una disminución media de aproximadamente 4,5 puntos en la escala HAM-D-17 — una versión de la escala HAM-D de 17 ítems ampliamente utilizada para cuantificar la gravedad de la depresión.

Respecto a la tolerabilidad y seguridad, la dosis de 0,1 mg/kg fue mejor tolerada que la de 0,3 mg/kg; no obstante, todos los participantes completaron ambas sesiones sin abandonos. En los primeros minutos tras la administración se observaron aumentos transitorios de la presión arterial y la frecuencia cardíaca. Los efectos adversos más frecuentes fueron ansiedad transitoria, cefalea e hipertensión leve. Se documentó un único caso de bradicardia e hipotensión que se resolvió de forma espontánea, sin requerir medicación de rescate ni dejar secuelas (21).

Falchi-Carvalho et al. (2025) evaluaron, por primera vez, el DMT inhalado en pacientes con TDR mediante un ensayo clínico de fase IIa, abierto, de orden fijo y con escalada de dosis única (15 mg y 60 mg). Todos los participantes presentaban una puntuación ≥ 20 en la escala MADRS, una escala de 10 ítems especialmente sensible al cambio clínico, mantenida durante al menos cuatro semanas. El protocolo incluyó una fase de preparación psicológica previa a la administración, seguida de dos sesiones en el mismo día: una primera dosis baja (15 mg) orientada a la seguridad y la adaptación del paciente, y una segunda dosis alta (60 mg) destinada a inducir el efecto terapéutico.

Desde el primer día posterior al tratamiento se registró una reducción significativa y rápida de la sintomatología depresiva medida con la MADRS, que se mantuvo en todas las evaluaciones de seguimiento (días 7 y 14, y al mes y a los tres meses). Las tasas de respuesta —definidas como una reducción $\geq 50\%$ respecto a la puntuación basal en la MADRS— alcanzaron un máximo del 85,71% en los días 7 y 14. La remisión clínica, definida como una puntuación MADRS ≤ 10 , se situó en el 57,14% a los 7 días y se mantuvo en valores clínicamente relevantes a lo largo del seguimiento, con una disminución gradual a los tres meses.

Un resultado de particular relevancia fue la reducción del riesgo suicida. Una proporción considerable de pacientes presentaba ideación suicida elevada antes del tratamiento; tras la administración de DMT se observó una disminución significativa evaluada mediante el ítem de ideación suicida de la MADRS (MADRS-SI) y la Escala de Ideación Suicida de Beck (BSI), sostenida a lo largo de los tres meses de seguimiento. La dosis alta se asoció a vivencias de elevada intensidad y valencia predominantemente positiva. El perfil de seguridad fue favorable: los incrementos de presión arterial y frecuencia cardíaca fueron transitorios, y los efectos adversos más frecuentes fueron molestia faríngea, tos y cefalea (22).

Erritzoe et al. (2026) evaluaron la eficacia y seguridad del fumarato de DMT (SPL026) IV en un ensayo clínico de fase IIa, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, en pacientes con TDM de moderado a grave ($\text{HAM-D-17} \geq 17$). Se administró una dosis única de 21,5 mg infundida durante 10 minutos (6 mg en los primeros 5 minutos y 15,5 mg en los siguientes), acompañada de apoyo psicoterapéutico. Este ensayo constituye una parte secundaria del estudio de James et al. (2024), analizado en el apartado de evidencia farmacológica. El diseño se organizó en dos fases: una primera fase doble ciego, aleatorizada y controlada con placebo, y una segunda fase abierta en la que los participantes podían recibir hasta dos dosis adicionales de DMT o placebo.

Los pacientes tratados con DMT presentaron una reducción estadísticamente significativa de la sintomatología depresiva, con una disminución media de aproximadamente 7,35 puntos en la MADRS frente al grupo placebo. Ya en la primera semana se registró una caída media de 10,75 puntos, lo que evidencia un inicio de acción rápido. Durante ese mismo periodo, el grupo DMT mostró tasas de respuesta y remisión superiores a las del grupo placebo (respuesta: 44% frente a 6%; remisión: 44% frente a 13%). A las dos semanas persistieron diferencias favorables al grupo DMT, aunque de menor magnitud (respuesta: 35% frente a 12%; remisión: 29% frente a 12%), sin alcanzar significación estadística en los puntos de seguimiento posteriores. A los seis meses, la tasa global de respuesta fue del 44% y la de remisión del 40%. No se observaron diferencias significativas entre recibir una o dos dosis en ninguno de los puntos de evaluación, lo que sugiere que una única administración concentra la mayor parte del efecto antidepresivo.

El perfil de seguridad fue favorable. Se produjeron incrementos leves y transitorios de la presión arterial y la frecuencia cardíaca; los efectos adversos más frecuentes fueron dolor en el lugar de infusión, náuseas y ansiedad transitoria (23).

Considerados en conjunto, los estudios con DMT en población clínica mostraron un perfil de acción caracterizado por inicio rápido, efectos psicodélicos dosis-dependientes y mejoría antidepresiva y antisuicida detectable desde el día siguiente a la administración. Los perfiles de seguridad y tolerabilidad fueron favorables en todos los ensayos, con eventos adversos predominantemente leves y transitorios.

Estudio con 5-metoxi-N,N-dimetiltriptamina (5-MeO-DMT)

El estudio incluido evaluó la eficacia y seguridad de la 5-MeO-DMT en pacientes con TDR (ver Anexo 2, Tabla A2.2).

Cubala et al. (2026) evaluaron la eficacia y seguridad de la mebufotenina inhalada sintética (GH001) en un ensayo clínico de fase IIb, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en pacientes con TDR. El protocolo contempló hasta tres dosis escalonadas (6, 12 y 18 mg) administradas en un único día, seguidas de un periodo doble ciego de 7 días y una extensión abierta de 6 meses.

El objetivo primario fue el cambio en la puntuación MADRS desde el inicio hasta el día 8. Como medidas secundarias se emplearon la Escala de Ansiedad de Hamilton (HAM-A), la Impresión Clínica Global de Gravedad (CGI-S) y el Cuestionario de Calidad de Vida, Satisfacción y Placer en su versión abreviada (Q-LES-Q-SF). GH001 produjo una reducción estadísticamente significativa de la sintomatología depresiva frente a placebo, con una disminución media de aproximadamente 15,5 puntos en la MADRS. En el día 8, el 57,5% de los pacientes tratados alcanzó la remisión y el 60% fue respondedor, frente a ningún paciente en el grupo placebo. Se observaron también mejoras significativas en ansiedad (HAM-A), gravedad clínica (CGI-S) y calidad de vida (Q-LES-Q-SF).

Durante la extensión abierta de 6 meses, todos los pacientes en remisión al día 8 habían recibido GH001, y el 87% mantuvo la remisión al final del seguimiento. El tiempo medio hasta el retratamiento fue de 6 semanas, y la mayoría de los

pacientes requirió múltiples sesiones adicionales. El perfil de seguridad fue favorable: los efectos adversos fueron leves a moderados e incluyeron náuseas, hipersecreción salival y parestesias. No se registró ningún caso de empeoramiento de la ideación suicida (24).

Vistos de forma conjunta, los estudios con DMT y 5-MeO-DMT en población clínica mostraron un perfil de seguridad favorable y reducciones significativas de la sintomatología depresiva de aparición temprana, tanto en TDM como en TDR.

Estudios con psilocibina

La psilocibina es otro psicodélico clásico de especial interés en el abordaje del TDR. Su mecanismo de acción combina efectos serotoninérgicos y glutamatérgicos: actúa principalmente sobre el receptor 5-HT_{2A}, cuya estimulación en las neuronas piramidales desencadena un aumento en la liberación de glutamato, el principal neurotransmisor excitador del sistema nervioso central. Este incremento glutamatérgico activa a su vez los receptores AMPA (ácido-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico) y NMDA (ácido N-metil-D-aspartico), lo que se traduce en un aumento de la excitabilidad neuronal (ver Anexo 2, Tabla A2.3).

Davis et al. (2021) evaluaron la eficacia de la terapia asistida con psilocibina en pacientes con TDM mediante un ensayo clínico aleatorizado y controlado por lista de espera. Los participantes fueron asignados a un grupo de tratamiento inmediato o a un grupo diferido que actuó como condición control. Se administraron dos sesiones de psilocibina (20 mg/70 kg y 30 mg/70 kg) en el contexto de psicoterapia de apoyo de aproximadamente 11 horas, con inicio del tratamiento inmediato o tras un retraso de 8 semanas según el grupo asignado.

El objetivo primario fue la gravedad de la depresión medida mediante la Escala de Hamilton para la Depresión con sistema de calificación GRID (GRID-HAMD), evaluada por clínicos cegados en distintos momentos: al inicio, y a las semanas 1 y 4 tras la intervención en el grupo inmediato, y a las semanas 5 y 8 en el grupo diferido. Como medidas secundarias se emplearon el Inventario Rápido de Sintomatología Depresiva-Autoinforme (QIDS-SR), el Inventario de Depresión de Beck-II (BDI-II), el Cuestionario de Salud del Paciente (PHQ-9), la Escala de

Ansiedad de Hamilton (HAM-A), el Inventario de Ansiedad Estado-Rasgo (STAI) y la Escala Columbia de Gravedad de la Ideación Suicida (C-SSRS).

Se observó una reducción marcada y estadísticamente significativa de los síntomas depresivos en el grupo de tratamiento inmediato frente al grupo en lista de espera. La puntuación media en la GRID-HAMD descendió de 22,9 al inicio hasta 8,0–8,5 en los seguimientos posteriores, mientras que el grupo diferido no mostró cambios relevantes antes de recibir la intervención. El 71% de los participantes presentó respuesta clínica y entre el 54% y el 58% alcanzó la remisión. Las medidas secundarias confirmaron una reducción rápida y sostenida de la sintomatología depresiva, con mejoría significativa desde el día siguiente a la primera sesión, mantenida hasta la semana 4.

El perfil de seguridad fue favorable. Los efectos adversos fueron principalmente transitorios e incluyeron experiencias emocionales intensas durante la sesión —como miedo o tristeza—, cefalea leve a moderada y un episodio aislado de hipertensión transitoria que se resolvió sin intervención médica (25).

Goodwin et al. (2023) llevaron a cabo el mayor ensayo clínico de fase II realizado hasta la fecha con psilocibina: un estudio multicéntrico, internacional, aleatorizado y doble ciego en 233 participantes con TDR. Los participantes recibieron una dosis única de psilocibina COMP360 (25 mg, 10 mg o 1 mg como control activo) en una sesión de 6 a 8 horas con apoyo psicológico de terapeutas formados. Las evaluaciones se realizaron en la línea base, el día 2, la semana 3 y la semana 12, e incluyeron depresión mediante el Inventario Rápido de Sintomatología Depresiva-Autoinforme de 16 ítems (QIDS-SR-16), ansiedad con el Cuestionario de Ansiedad Generalizada de 7 ítems (GAD-7), afecto con la Escala de Afecto Positivo y Negativo (PANAS), funcionamiento y discapacidad con la Escala de Discapacidad de Sheehan (SDS) y la Escala de Discapacidad Laboral y Social de Trabajo (WSAS), calidad de vida con el EuroQol-5 Dimensiones-3 Niveles (EQ-5D-3L) y su escala visual analógica (EQ-VAS), y función cognitiva con el Test de Sustitución de Dígitos y Símbolos (DSST).

Ambas dosis produjeron una reducción de los síntomas depresivos frente al control a las tres semanas, más pronunciada con 25 mg. Esta mejoría se mantuvo

parcialmente en la semana 12, aunque atenuada. Se observaron también aumentos del afecto positivo, reducción del afecto negativo y disminución de la ansiedad, con el mismo patrón dosis-dependiente. En funcionamiento diario, el grupo de 25 mg mostró reducciones significativas en discapacidad funcional y días poco productivos frente al control. Los efectos sobre la calidad de vida fueron más discretos, y los cambios en función cognitiva, pequeños.

En cuanto al perfil de seguridad, los efectos adversos fueron más frecuentes con 25 mg —cefalea, náuseas, mareos y fatiga el día de la administración— y se registraron eventos adversos graves en el 5% de los grupos de 25 mg y 10 mg, incluyendo ideación suicida y autolesión, ninguno el día de la dosis. Tres pacientes del grupo de 25 mg presentaron conducta suicida tras la semana 3, todos con antecedentes y sin respuesta previa al tratamiento. El empeoramiento del estado suicida se registró en el 14% (25 mg), 17% (10 mg) y 9% (1 mg).

A la semana 3, la dosis de 25 mg se asoció con mayores mejoras en todas las medidas evaluadas frente a la dosis de 1 mg, con un perfil de eficacia consistente en depresión, ansiedad y funcionamiento (26).

En un segundo estudio publicado el mismo año, Goodwin et al. (2023) abordaron una cuestión que los ensayos previos habían dejado sin respuesta: la eficacia de la psilocibina en pacientes con tratamiento concomitante con ISRS. Todos los ensayos anteriores habían requerido la retirada previa de los antidepresivos, partiendo de la hipótesis de que los ISRS podrían atenuar los efectos de la psilocibina mediante la regulación a la baja de los receptores 5-HT_{2A} o mediante interacción con el transportador de serotonina. Este ensayo, de fase II, exploratorio, internacional, de dosis fija y diseño abierto, administró una dosis única de 25 mg de psilocibina sintética (COMP360) con apoyo psicológico en pacientes con TDR en tratamiento estable con ISRS (sertralina, citalopram, escitalopram, fluoxetina, paroxetina, vilazodona o vortioxetina).

La puntuación media en la MADRS descendió de 31,7 al inicio a 16,8 en la semana 3, con respuesta clínica y remisión en el 42,1% de los pacientes. La mejoría fue detectable desde el día 2 y se mantuvo durante las tres semanas de seguimiento. Las medidas secundarias siguieron la misma dirección: reducción de 4,1 puntos en

ansiedad (GAD-7), disminución de 6,9 puntos en depresión autoinformada (QIDS-SR-16) con paso de categoría grave a leve, mejoras en calidad de vida (EQ-5D-3L y EQ-VAS), aumento del afecto positivo y reducción del negativo desde el día 2 (PANAS), y mejoría global en el 73,7% de los participantes sin ningún caso de empeoramiento mediante la Impresión Clínica Global de Mejoría (CGI-I). La experiencia psicodélica, evaluada mediante el 5D-ASC, mostró alteraciones consistentes de la conciencia en todas sus dimensiones: experiencias visuales, sensación de unidad y reducción de la vigilancia. Los eventos adversos más frecuentes fueron cefalea y aumentos transitorios de presión arterial, leves o moderados y de resolución espontánea. La administración concomitante de psilocibina con ISRS no redujo de forma clara ni los efectos psicodélicos ni la eficacia antidepressiva (27).

Estos resultados conectan directamente con una pregunta que sigue abierta en la literatura: si la experiencia psicodélica es o no necesaria para el efecto antidepressivo. Algunos trabajos sugieren que la intensidad del "viaje" no se correlaciona de forma consistente con la mejoría clínica, lo que plantea la posibilidad de que ambos efectos sean disociables. Husain et al. (2023) han registrado un ensayo clínico de fase II, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, orientado precisamente a responder esta pregunta: el protocolo contempla bloquear los efectos psicodélicos mediante risperidona (antagonista 5-HT_{2A}) y evaluar si la psilocibina conserva su eficacia antidepressiva en esas condiciones.

Dado que el estudio no dispone de resultados publicados en el momento de redacción de este trabajo, únicamente puede describirse su diseño metodológico. El ensayo propone tres brazos en pacientes con TDR: psilocibina 25 mg más risperidona 1 mg, psilocibina 25 mg más placebo, y placebo más risperidona 1 mg, con apoyo psicoterapéutico estructurado en todas las condiciones. La eficacia antidepressiva se evaluará mediante la MADRS y la intensidad de la experiencia psicodélica mediante el 5D-ASC. Los objetivos principales son determinar si la combinación psilocibina-risperidona es segura y viable en pacientes con TDR, si la risperidona bloquea efectivamente los efectos psicodélicos de la psilocibina, y si dicho bloqueo modifica o no la eficacia antidepressiva (28).

Una limitación común a los ensayos revisados hasta este punto es la exclusión sistemática de pacientes con presentaciones clínicas complejas. Rosenblat et al. (2024) diseñaron un ensayo aleatorizado, controlado por lista de espera y de diseño abierto precisamente para explorar si la psicoterapia asistida con psilocibina es viable en esta población: pacientes con TDM de alta resistencia al tratamiento, trastorno bipolar tipo II sin psicosis ni trastorno por consumo de sustancias, ideación suicida basal y comorbilidades significativas. El ensayo evaluó además la administración de dosis repetidas de forma flexible a lo largo de seis meses.

Los participantes fueron asignados a tratamiento inmediato o a un retraso de dos semanas como condición control, recibiendo todos finalmente 25 mg de psilocibina en una, dos o tres sesiones. Cada sesión incluyó una visita preparatoria (1-2 horas), una sesión de administración supervisada (6-8 horas) y dos sesiones de integración (1-2 horas cada una). A partir de la semana 10, podía administrarse una segunda dosis si el paciente mostraba beneficio clínico previo, buena tolerabilidad y signos de recaída depresiva de al menos dos semanas. Los criterios de viabilidad preespecificados fueron: abandono inferior al 30% antes de la semana 2, ausencia de empeoramiento significativo de la ideación suicida, menos del 15% de eventos adversos graves y resolución del 80% de los eventos adversos en 48 horas.

La puntuación MADRS disminuyó aproximadamente 9,6 puntos en el grupo de tratamiento inmediato frente a 3 puntos en el grupo en lista de espera, diferencia estadísticamente significativa. Los cuatro criterios de viabilidad se cumplieron: la tasa de abandono antes de la semana 2 fue del 3%; dos pacientes presentaron empeoramiento transitorio de la ideación suicida en las 24-48 horas posteriores a la administración, sin requerir intervención adicional. No se registraron eventos adversos graves, y únicamente un evento adverso persistió más allá de las 48 horas: una excitación genital persistente mantenida durante todo el seguimiento de seis meses, no descrita previamente como efecto adverso asociado a la psilocibina.

Durante los seis meses de seguimiento se observaron reducciones sostenidas en la escala MADRS. De los 34 pacientes, 17 recibieron una segunda dosis y 5 una tercera. Las dosis repetidas se asociaron con reducciones adicionales en los síntomas depresivos autoinformados (QIDS-SR). Los síntomas de ansiedad

(GAD-7) mostraron una mejoría más modesta y tendieron a retornar a valores basales hacia el segundo mes (29).

Sobre los datos de este mismo ensayo, Chisamore et al. (2025) realizaron un análisis *post hoc* exploratorio para examinar si la suspensión previa de antidepresivos condicionaba la respuesta al tratamiento. Esta pregunta tiene relevancia clínica propia: la retirada brusca de la medicación puede desencadenar un síndrome de discontinuación serotoninérgica, caracterizado por náuseas, alteraciones del equilibrio, síntomas pseudogripales, insomnio y mareos, y habitualmente se recomienda una reducción gradual a lo largo de varias semanas, con el riesgo añadido de empeoramiento de la sintomatología depresiva durante ese periodo. El análisis comparó la evolución clínica entre participantes con TDR que no tomaban antidepresivos en el momento del cribado y aquellos que los habían retirado antes de iniciar la psicoterapia asistida con psilocibina.

Los resultados no mostraron diferencias significativas entre ambos subgrupos en ninguna de las medidas evaluadas: depresión por escala MADRS y autoinformada (QIDS-SR), ansiedad (GAD-7), ideación suicida (MADRS-SI) ni intensidad de la experiencia mística. Ambos grupos mejoraron de forma comparable a los dos meses, lo que sugiere que la suspensión previa de antidepresivos no condicionó la respuesta al tratamiento en esta muestra y aporta evidencia preliminar de que la retirada de medicación previa podría no ser un factor determinante en la eficacia de la psicoterapia asistida con psilocibina (30).

Meikle et al. (2025) llevaron a cabo un ensayo clínico piloto, abierto y de un solo brazo, en el que siete pacientes con TDR recibieron dos dosis de 25 mg de psilocibina separadas por un intervalo de 4-6 semanas, con apoyo psicoterapéutico estructurado (3 sesiones de preparación y 6 de integración). Además de la viabilidad, la seguridad y la eficacia, el estudio buscaba identificar predictores de respuesta y explorar por qué algunos pacientes mejoran y otros no, una pregunta que los ensayos de mayor tamaño raramente abordan con este nivel de detalle.

La puntuación media en la escala QIDS-SR disminuyó 7,14 puntos, con un 43% de participantes que alcanzaron respuesta y remisión clínica, mantenida a las 20 semanas. Tres participantes requirieron reiniciar o introducir tratamiento

antidepresivo, lo que ilustra que la durabilidad del efecto no fue uniforme. El análisis de trayectorias lo confirma: dos participantes mostraron mejoría sostenida, tres mejoraron inicialmente y recayeron, y dos no mostraron cambios significativos. Los cambios en ansiedad no fueron concluyentes. Los participantes refirieron efectos positivos persistentes en actitud, estado de ánimo y comportamiento, más allá de la reducción sintomática estricta.

Respecto a los predictores, el estado mental previo a la sesión y ciertos aspectos de la experiencia psicodélica —experiencias de tipo espiritual y cambios perceptivos— se asociaron con mejores resultados. Las expectativas sobre el tratamiento no mostraron relación consistente con la mejoría, lo que cuestiona el peso del efecto placebo en este contexto.

No se registraron eventos adversos graves. Un participante presentó exacerbación transitoria de ideación suicida, ansiedad e insomnio tras una sesión emocionalmente intensa, que requirió apoyo adicional y se resolvió antes del seguimiento final. Los efectos adversos más frecuentes fueron náuseas y cefalea (31).

Kaczmarek et al. (2026) analizaron el efecto de la psilocibina sobre la anhedonia, síntoma central de la depresión y dominio transdiagnóstico presente en diversos trastornos cerebrales, especialmente en pacientes con TDR. El análisis utilizó datos del ensayo clínico aleatorizado de Rosenblat et al. (2024), midiendo la anhedonia mediante la Snaith-Hamilton Pleasure Scale (SHAPS) y los ítems correspondientes de la MADRS y la McIntyre and Rosenblat Rapid Response Scale (MaRRRS).

Se observó una reducción estadísticamente significativa de la anhedonia a las dos semanas de la primera dosis, con una disminución media de aproximadamente 3 puntos en la SHAPS. Esta mejoría se mantuvo significativa únicamente en el punto de evaluación primario, sin diferencias estadísticamente significativas en los seguimientos posteriores. Tampoco se encontraron diferencias significativas entre el grupo de tratamiento inmediato y el grupo en lista de espera, pese a que el grupo tratado mostró una mayor reducción media. El análisis del efecto total mostró una mejoría general en la anhedonia a lo largo del estudio. El análisis de mediación reveló que estos cambios no estaban mediados de forma significativa por la

reducción de los síntomas depresivos globales, lo que indica que la mejoría en anhedonia no depende exclusivamente de la mejoría depresiva general (32).

Los estudios revisados con psilocibina mostraron reducciones significativas de la sintomatología depresiva, la ansiedad y la anhedonia, con efectos observados tanto en poblaciones estándar como en pacientes de mayor complejidad clínica, incluyendo aquellos con ideación suicida basal o tratamiento concomitante con ISRS. Las dosis repetidas se asociaron con reducciones adicionales en un subgrupo de pacientes. El perfil de seguridad fue favorable en todos los ensayos, con eventos adversos predominantemente leves y transitorios.



6. Discusión

En el presente trabajo se ha revisado el potencial de los psicodélicos como posible alternativa terapéutica en el abordaje del TDR. Los estudios farmacológicos en voluntarios sanos demuestran que tanto el perfil farmacocinético, como la seguridad y la tolerabilidad de estos compuestos están condicionados por el régimen y la vía de administración. En el caso de la DMT, la administración IV permite inducir estados psicodélicos de forma precisa y controlada, con proporcionalidad entre la dosis y los efectos subjetivos y con un aclaramiento plasmático elevado. No todos los regímenes IV son iguales: los datos de Vogt et al. (2023) y Erne et al. (2024) demuestran que los bolos producen efectos de aparición más rápida e intensidad mayor, pero con peor tolerabilidad, mayor ansiedad, mayor afecto negativo y aumentos transitorios de la presión arterial y la frecuencia cardíaca, mientras que las infusiones continuas permiten estados más estables y mejor tolerados. La titulación autoguiada presentada en el estudio de Erne et al. (2024) posibilita alcanzar el estado ideal para cada paciente, lo que indica su gran utilidad futura para la individualización en tiempo real de las dosis según las características de cada paciente.

Respecto a las formulaciones combinadas de DMT y harmina, estas reproducen el mecanismo farmacológico de la ayahuasca, inhibiendo la degradación presistémica de la DMT y permitiendo su biodisponibilidad por vía no parenteral. Aicher et al. (2024), Mueller et al. (2025) y Äbelö et al. (2025) coinciden en que esta combinación produce experiencias psicodélicas y empatógenas profundas con un perfil de seguridad favorable. El modelo farmacocinético-farmacodinámico poblacional de Äbelö et al. (2025) confirma la relación concentración-efecto con variabilidad interindividual significativa, lo que sugiere la necesidad de dosificación individualizada.

En el caso de la 5-MeO-DMT, el estudio de Rucker et al. (2024) muestra efectos subjetivos dependientes de la dosis, con experiencias místicas completas a dosis más altas. El análisis fenomenológico de Ermakova et al. (2025) completa estos datos identificando cuatro dominios experienciales —emociones, sensaciones corporales, percepción visual y procesos metacognitivos— cuya distribución varía dependiendo de la dosis y del momento de la experiencia, lo que permite

caracterizar cualitativamente la experiencia psicodélica más allá de las escalas cuantitativas habituales.

Los resultados muestran que las vías de administración no parenterales son viables y controlables, con ventajas respecto a la infusión IV en términos de accesibilidad clínica. No obstante, su interpretación requiere cautela. Las muestras son reducidas y están formadas por voluntarios sanos con alta motivación y apertura a la experiencia psicodélica, dos características que no representan al paciente psiquiátrico habitual. A esto se suma que el doble cegamiento es difícilmente alcanzable con compuestos de efectos tan marcados, lo que hace que el desblindaje funcional sea prácticamente inevitable, y que las escalas empleadas para medir los efectos subjetivos puedan no capturar todos los matices de la experiencia. Estas limitaciones deben considerarse en el diseño de futuros protocolos clínicos.

Los estudios clínicos revisados con DMT, 5-MeO-DMT y psilocibina muestran un patrón de eficacia consistente independientemente del compuesto: inicio de acción rápido, con mejorías detectables desde el día siguiente a la administración, y tasas de respuesta y remisión clínicamente relevantes tanto en TDM como en TDR. Este perfil es especialmente importante en pacientes con riesgo suicida elevado, dado que los antidepresivos convencionales tardan semanas en producir efecto. Falchi-Carvalho et al. (2025) y Erritzoe et al. (2026) registraron reducciones sostenidas de la ideación suicida con DMT, mientras que Cubala et al. (2026) no registraron ningún caso de empeoramiento suicida con 5-MeO-DMT. La eficacia no se limitó a poblaciones estándar: Rosenblat et al. (2024) obtuvieron resultados favorables con psilocibina en pacientes con comorbilidades complejas e ideación suicida basal, habitualmente excluidos de los ensayos, y Goodwin et al. (2023) mostraron que la coadministración de psilocibina con ISRS no redujo de forma clara ni los efectos psicodélicos ni la eficacia antidepresiva, lo que eliminaría uno de los principales obstáculos para la implementación clínica.

La evidencia disponible presenta, sin embargo, limitaciones metodológicas relevantes. Los tamaños muestrales son reducidos en la mayoría de los ensayos, salvo excepciones como el estudio de Goodwin et al. (2023) con 233 pacientes. El

problema del doble cegamiento, ya señalado en los estudios farmacológicos, se mantiene en los estudios clínicos y puede sobreestimar los efectos observados. Los seguimientos son en general cortos, y la durabilidad del efecto sin retratamiento es una pregunta sin respuesta clara: Goodwin et al. (2023) observaron atenuación de la mejoría en la semana 12, y Cubala et al. (2026) registraron un tiempo medio hasta el retratamiento de seis semanas. La variabilidad en la respuesta, documentada por Meikle et al. (2025), donde algunos pacientes mostraron mejoría sostenida, otros mejoraron y recayeron y otros no presentaron cambios, indica la necesidad de identificar predictores clínicos o biológicos que permitan seleccionar pacientes de forma racional.

Desde el punto de vista de las perspectivas futuras, el interrogante más activo en la literatura es si la experiencia psicodélica es necesaria para el efecto antidepresivo o si ambos efectos son dissociables. El ensayo de Husain et al. (2023), cuyos resultados aún no están disponibles, está diseñado para bloquear los efectos psicodélicos de la psilocibina mediante risperidona. Sus resultados condicionarán el modelo terapéutico futuro. Paralelamente, la tendencia hacia vías de administración no parenterales y la titulación individualizada de la dosis dirigirán a una mayor accesibilidad clínica. No obstante, la traslación de estos tratamientos a la práctica clínica habitual continúa siendo un reto, ya que requieren infraestructura especializada, tiempo de seguimiento clínico elevado y acompañamiento psicoterapéutico intensivo, recursos que los sistemas sanitarios actuales difícilmente pueden asumir a gran escala fuera del contexto de ensayos clínicos.

Los psicodélicos clásicos revisados presentan un perfil de eficacia y seguridad prometedor, que respalda la necesidad de continuar investigando su potencial terapéutico. La evidencia científica disponible resulta suficientemente sólida para justificar el desarrollo de estudios con diseños metodológicos más robustos, muestras de mayor tamaño y periodos de seguimiento más prolongados.

7. Conclusión

1. El TDR es un subtipo molecular diferenciado del TDM: síntomas persistentes, mayor gravedad clínica, capacidad funcional limitada. Su curso refractario genera una demanda asistencial sostenida con repercusiones socioeconómicas considerables para el paciente y el sistema sanitario.
2. La forma de administrar importa tanto como el compuesto. Las infusiones continuas y la titulación autoguiada se toleran mejor que los bolos. Las vías no parenterales —intranasal, inhalada, oral— son viables y evitan la complejidad logística de la IV. DMT y 5-MeO-DMT tienen además una duración de acción corta que, frente a otros psicodélicos, supone una ventaja clínica real.
3. El perfil de seguridad en contextos controlados es favorable. Los efectos adversos son leves y transitorios: malestar cardiovascular y ansiedad en el pico de las experiencias místicas, con resolución espontánea.
4. La eficacia es rápida. DMT, 5-MeO-DMT y psilocibina producen mejoras antidepresivas desde las primeras 24 horas, con tasas de respuesta y remisión relevantes en TDM y TDR —algo de gran importancia en pacientes con alto riesgo suicida—. Las dosis repetidas parecen potenciar y prolongar la respuesta.
5. La eficacia se mantiene incluso en los pacientes más críticos: comorbilidades complejas, ideación suicida basal, tratamiento concomitante con ISRS. La experiencia subjetiva también cuenta: la intensidad de las vivencias místicas y los avances emocionales se asocia con mayor mejoría clínica, y el acompañamiento psicológico antes y durante la sesión es de gran relevancia.
6. La evidencia revisada tiene limitaciones reales: muestras pequeñas, seguimientos cortos, doble cegamiento prácticamente imposible y una variabilidad de respuesta entre pacientes que hay que tener en cuenta de cara a futuras investigaciones.

8.Bibliografía

1. McIntyre RS, Alsuwaidan M, Baune BT, Berk M, Demyttenaere K, Goldberg JF, et al. Treatment-resistant depression: definition, prevalence, detection, management, and investigational interventions. Report.
2. Martiadis V, Demyttenaere K, Martinotti G, Fiorillo A, editors. Treatment Resistant Depression (TRD): epidemiology, clinic, burden and treatment [Internet]. Frontiers Media SA; 2025. (Frontiers Research Topics). Available from: <https://www.frontiersin.org/research-topics/53801/treatment-resistant-depression-trd-epidemiology-clinic-burden-and-treatment> doi:10.3389/978-2-8325-6293-2
3. Heerlein K, Young AH, Otte C, Frodl T, Degraeve G, Hagedoorn W, et al. Real-world evidence from a European cohort study of patients with treatment resistant depression: Baseline patient characteristics: Patient characteristics in treatment resistant depression. *J Affect Disord.* 2021 Mar 15;283:115–22. doi:10.1016/j.jad.2020.11.124
4. Sirés A, Domínguez-Barragán J, Lorenzon N, Meskini O, Buson L, Silva RC, et al. Blood transcriptomic analysis reveals a distinct molecular subtype of treatment resistant depression compared to non-treatment resistant depression. *Brain Behav Immun.* 2025 Nov 1;130. doi:10.1016/j.bbi.2025.106103
5. Spero V, D'Amelio S, Eligini S, Molteni R, Banfi C, Cattaneo MG. The neurobiology of major depressive disorder: Updates and perspectives from proteomics. *Progress in Neurobiology.* Elsevier Ltd; 2025. doi:10.1016/j.pneurobio.2025.102855
6. Jaffe DH, Rive B, Denée TR. The humanistic and economic burden of treatment-resistant depression in Europe: A cross-sectional study. *BMC Psychiatry.* 2019 Aug 7;19(1). doi:10.1186/s12888-019-2222-4
7. Catsigyanis A, Chernoff T, Kliger B. Psicodélicos en psiquiatría. Report.
8. Ghaznavi S, Richter SG. Classic Psychedelics for the Treatment of Depression: Potential Benefits and Challenges. *Drugs.* 2025 May 1;85(5):609–26. doi:10.1007/s40265-025-02172-2
9. Le GH, Wong S, Badulescu S, Au H, Di Vincenzo JD, Gill H, et al. Spectral signatures of psilocybin, lysergic acid diethylamide (LSD) and ketamine in healthy volunteers and persons with major depressive disorder and treatment-resistant depression: A systematic review. *Journal of Affective Disorders.* Elsevier B.V.; 2024. p. 342–54. doi:10.1016/j.jad.2024.03.165
10. d'Andrea G, Chiappini S, Ciavoni L, Tucci R, Martino F, Semeraro FM, et al. Psychedelics and ketamine/esketamine in depressive disorders: biological mechanisms and associated neuroimaging and clinical changes. *Translational Psychiatry.* Springer Nature; 2025. doi:10.1038/s41398-025-03654-3

11. Goodwin GM, Aaronson ST, Alvarez O, Carhart-Harris R, Chai-Rees J, Croal M, et al. The role of the psychedelic experience in psilocybin treatment for treatment-resistant depression. *J Affect Disord.* 2025 Mar 1;372:523–32. doi:10.1016/j.jad.2024.12.061
12. Good M, Joel Z, Benway T, Routledge C, Timmermann C, Erritzoe D, et al. Pharmacokinetics of N,N-dimethyltryptamine in Humans. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2023 May 22;48(3):311–27. doi:10.1007/s13318-023-00822-y
13. James E, Erritzoe D, Benway T, Joel Z, Timmermann C, Good M, et al. Safety, tolerability, pharmacodynamic and wellbeing effects of SPL026 (dimethyltryptamine fumarate) in healthy participants: a randomized, placebo-controlled phase 1 trial. *Front Psychiatry.* 2024 Jan 11;14. doi:10.3389/fpsy.2023.1305796
14. Vogt SB, Ley L, Erne L, Straumann I, Becker AM, Klaiber A, et al. Acute effects of intravenous DMT in a randomized placebo-controlled study in healthy participants. *Transl Psychiatry.* 2023 May 23;13(1):172. doi:10.1038/s41398-023-02477-4
15. Erne L, Vogt SB, Müller L, Nuraj A, Becker A, Klaiber A, et al. Acute dose-dependent effects and self-guided titration of continuous N,N-dimethyltryptamine infusions in a double-blind placebo-controlled study in healthy participants. *Neuropsychopharmacology.* 2025 May 19;50(6):1008–16. doi:10.1038/s41386-024-02041-8
16. Aicher HD, Mueller MJ, Dornbierer DA, Suay D, Elsner C, Wicki I, et al. Potential therapeutic effects of an ayahuasca-inspired N,N-DMT and harmine formulation: a controlled trial in healthy subjects. *Front Psychiatry.* 2024 Jan 8;14. doi:10.3389/fpsy.2023.1302559
17. Mueller MJ, Aicher HD, Dornbierer DA, Marten L, Suay D, Meling D, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of an innovative psychedelic N,N-dimethyltryptamine/harmine formulation in healthy participants: a randomized controlled trial. *International Journal of Neuropsychopharmacology.* 2024 Dec 28;28(1). doi:10.1093/ijnp/pyaf001
18. Äbelö A, Smallridge JW, von Rotz R, Dornbierer DA, Egger K, Ashton M, et al. Population pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of co-administered N,N-dimethyltryptamine and harmine in healthy subjects. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2025 Aug;189:118329. doi:10.1016/j.biopha.2025.118329
19. Rucker JJ, Roberts C, Seynaeve M, Young AH, Suttle B, Yamamoto T, et al. Phase 1, placebo-controlled, single ascending dose trial to evaluate the safety, pharmacokinetics and effect on altered states of consciousness of intranasal BPL-003 (5-methoxy- N,N -dimethyltryptamine benzoate) in healthy participants. *Journal of Psychopharmacology.* 2024 Aug 14;38(8):712–23. doi:10.1177/02698811241246857

20. Ermakova AO, Dunbar F, Seynaeve M, Milli re R. Mapping the phenomenology of intranasal 5-MeO-DMT in psychedelic-na ve healthy adults. *Sci Rep*. 2025 Nov 6;15(1):38874. doi:10.1038/s41598-025-22620-z
21. D'Souza DC, Syed SA, Flynn LT, Safi-Aghdam H, Cozzi N V., Ranganathan M. Exploratory study of the dose-related safety, tolerability, and efficacy of dimethyltryptamine (DMT) in healthy volunteers and major depressive disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2022 Sep 3;47(10):1854–62. doi:10.1038/s41386-022-01344-y
22. Falchi-Carvalho M, Palhano-Fontes F, Wie  ner I, Barros H, Bolcont R, Laborde S, et al. Rapid and sustained antidepressant effects of vaporized N,N-dimethyltryptamine: a phase 2a clinical trial in treatment-resistant depression. *Neuropsychopharmacology*. 2025 May 1;50(6):895–903. doi:10.1038/s41386-025-02091-6
23. Erritzoe D, Barba T, Benway T, Joel Z, Good M, Layzell M, et al. A short-acting psychedelic intervention for major depressive disorder: a phase IIa randomized placebo-controlled trial. *Nat Med*. 2026 Feb 16;32(2):591–8. doi:10.1038/s41591-025-04154-z
24. Cubala WJ, Bajbouj M, Bauer M, Baune BT, Cardoner N, Devlin F, et al. GH001 vs Placebo in Patients With Treatment-Resistant Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2026 Mar 25. doi:10.1001/jamapsychiatry.2026.0096
25. Davis AK, Barrett FS, May DG, Cosimano MP, Sepeda ND, Johnson MW, et al. Effects of Psilocybin-Assisted Therapy on Major Depressive Disorder. *JAMA Psychiatry*. 2021 May 1;78(5):481. doi:10.1001/jamapsychiatry.2020.3285
26. Goodwin GM, Croal M, Feifel D, Kelly JR, Marwood L, Mistry S, et al. Psilocybin for treatment resistant depression in patients taking a concomitant SSRI medication. *Neuropsychopharmacology*. 2023 Sep 13;48(10):1492–9. doi:10.1038/s41386-023-01648-7
27. Goodwin GM, Aaronson ST, Alvarez O, Carhart-Harris R, Chai-Rees J, Croal M, et al. The role of the psychedelic experience in psilocybin treatment for treatment-resistant depression. *J Affect Disord*. 2025 Mar 1;372:523–32. doi:10.1016/j.jad.2024.12.061
28. Husain MI, Blumberger DM, Castle DJ, Ledwos N, Fellows E, Jones BDM, et al. Psilocybin for treatment-resistant depression without psychedelic effects: study protocol for a 4-week, double-blind, proof-of-concept randomised controlled trial. *BJPsych Open*. 2023 Jul 25;9(4):e134. doi:10.1192/bjo.2023.535
29. Rosenblat JD, Meshkat S, Doyle Z, Kaczmarek E, Brudner RM, Kratiuk K, et al. Psilocybin-assisted psychotherapy for treatment resistant depression: A randomized clinical trial evaluating repeated doses of psilocybin. *Med*. 2024 Mar;5(3):190-200.e5. doi:10.1016/j.medj.2024.01.005

30. Chisamore N, Kaczmarek ES, Doyle Z, Johnson DE, Weiglein G, Meshkat S, et al. Comparing Antidepressant Effects of Psilocybin-Assisted Psychotherapy in Individuals That Were Unmedicated at Initial Screening Versus Individuals Discontinuing Medications for Study Participation: Comparaison des effets antidépresseurs de la psychothérapie assistée par la psilocybine (PAP) chez les personnes non médicamenteuses à la sélection initiale et les personnes ayant arrêté les médicaments pour participer à l'étude. *The Canadian Journal of Psychiatry*. 2025 Oct 25;70(10):759–67. doi:10.1177/07067437251328316
31. Meikle S, Carter O, Liknaitzky P, Johansen L, Iyer R, Strauss N, et al. Psilocybin with psychotherapeutic support for treatment-resistant depression: a pilot clinical trial. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2025 Sep 2;15. doi:10.1177/20451253251377187
32. Kaczmarek ES, Rodrigues NB, Chisamore N, Doyle Z, Meshkat S, Blainey MG, et al. Examining the effects of psilocybin-assisted psychotherapy on anhedonia in treatment-resistant depression. *J Affect Disord*. 2026 Jun;403:121385. doi:10.1016/j.jad.2026.121385



9. Anexos

Anexo 1. Ensayos clínicos sobre la evidencia farmacológica de psicodélicos en voluntarios sanos (farmacocinética, farmacodinamia, seguridad y tolerabilidad)

Tabla A1.1 — N,N-Dimetiltriptamina (DMT) y formulaciones inspiradas en la ayahuasca

Autor / Año	Población	Tipo de estudio	Intervención	Diseño /Método	Resultados farmacodinámicos	Resultados farmacocinéticos	Seguridad / Tolerabilidad
Good et al. (2023)	32 sujetos sanos con edad media de 36,4 años (rango 25–76); 24 recibieron DMT en dosis crecientes y 8 placebo .	Ensayo clínico de fase I/IIa, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo , de grupos paralelos y escalada de dosis.	Fumarato de DMT (SPL026) administrado en infusión intravenosa de 10 minutos , dividida en dos fases, a dosis únicas crecientes de 9, 12, 17 y 21,5 mg .	Escalada de dosis única ascendente guiada por la seguridad, tolerabilidad y farmacocinética de la dosis previa. La infusión se dividió en dos fases de 5 minutos para moderar la aparición de la experiencia. Muestreos de sangre hasta los 240 minutos post-infusión.	El objetivo fue alcanzar una experiencia psicodélica de tipo break-through . Los niveles plasmáticos de DMT se correlacionaron con la intensidad de la experiencia y con los cambios en la actividad cerebral . Los efectos se resolvieron en torno a los 30 minutos.	Tmax mediano de 10 minutos, seguido de aclaramiento muy rápido. Vida media de eliminación de 9 a 12 minutos. Proporcionalidad de la dosis para la Cmax y el área bajo la curva hasta el último punto medible (AUClast). Aclaramiento plasmático elevado (27,9 l/min a la dosis de 21,5 mg).	Todas las dosis fueron seguras y bien toleradas , sin eventos adversos graves. Trece sujetos reportaron efectos adversos relacionados con el tratamiento, todos leves o moderados y transitorios: dolor o reacción en el sitio de infusión, trastornos del sueño y estado de ánimo eufórico .

Vogt et al. (2023)	27 sujetos sanos (12 hombres y 15 mujeres); edad media de 33 años (rango 25–58).	Ensayo clínico doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y cruzado.	DMT hemifumarato en cinco regímenes intravenosos: placebo, infusión baja (0,6 mg/min), infusión alta (1 mg/min), bolo bajo + infusión baja (15 mg + 0,6 mg/min) y bolo alto + infusión alta (25 mg + 1 mg/min).	Sesiones de 5 horas con un periodo de lavado de al menos una semana. Bolos administrados en 45 segundos; infusiones de 90 minutos. Efectos evaluados con las escalas 5D-ASC y MEQ30.	Los bolos produjeron efectos psicodélicos intensos en 2 minutos; las infusiones alcanzaron una meseta a los 30 minutos. Se observó tolerancia aguda moderada (histéresis en sentido horario): los efectos subjetivos se mantuvieron estables entre los 30 y 90 minutos pese al aumento de las concentraciones plasmáticas.	Eliminación bifásica tras detener la infusión: vida media inicial ($t_{1/2\alpha}$) de 5,0–5,8 minutos y vida media tardía ($t_{1/2\beta}$) de 14–16 minutos. Aclaramiento plasmático muy elevado (36–39 l/min).	DMT moderadamente bien tolerada , especialmente en infusión continua. Los bolos se asociaron a mayor ansiedad, efectos subjetivos negativos y aumentos transitorios de presión arterial y frecuencia cardíaca. El efecto adverso post-sesión más frecuente fue la cefalea.
---------------------------	---	--	---	--	---	---	---

Aicher et al. (2024)	31 sujetos sanos (hombres); edad media de $25,4 \pm 4,2$ años.	Ensayo clínico doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y cruzado.	Tres condiciones: DMT intranasal en dosis incrementales de hasta 100 mg (10 mg cada 15 minutos) combinado con harmina oral (100 mg en comprimidos orodispersables) (DMT/HAR), harmina sola (HAR) y placebo (PLA) .	Tres días de intervención con periodo de lavado de al menos 2 semanas. Efectos agudos y retrospectivos evaluados con las escalas 5D-ASC, PIQ, EBI y CEQ; seguimientos a 1 y 4 meses.	La combinación DMT/HAR indujo una experiencia psicodélica más intensa que los otros grupos, con aumentos significativos en todas las subescalas de la 5D-ASC, mayor introspección psicológica (PIQ) y experiencias emocionales de tipo <i>break-through</i> (EBI) . Los efectos psicodélicos alcanzaron su pico a los 60 minutos y los empatógenos a los 120 minutos.	El DMT intranasal sin harmina es farmacológicamente inactivo.	Buena seguridad psicológica y tolerabilidad , sin cambios relevantes en psicopatología (SCL-90-R) . Niveles bajos de experiencias desafiantes (CEQ), ansiedad y pérdida de control . Un único caso de vómito.
-----------------------------	---	--	---	---	--	---	--

James et al. (2024)	32 sujetos sanos sin experiencia previa con psicodélicos (rango 25–76 años); 24 recibieron el fármaco y 8 placebo.	Ensayo clínico de fase I , aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo , de grupos paralelos y escalada de dosis única.	Fumarato de DMT(SPL026) en dosis de 9, 12, 17 y 21,5 mg mediante infusión intravenosa de 10 minutos dividida en dos fases.	Cuatro cohortes de 8 participantes (6 fármaco activo + 2 placebo). Infusión en dos fases: fase 1 (6 mg en 5 minutos) y fase 2 (dosis restante en 5 minutos). Apoyo psicológico antes, durante y después de la administración.	Las puntuaciones del MEQ e IRVAS aumentaron con la dosis. Sin cambios significativos en bienestar ni ansiedad a largo plazo.	Resultados farmacocinéticos de la publicación de Good et al. (2023) . Correlación significativa entre Cmax y las puntuaciones de MEQ, EDI y EBI.	Buena tolerancia , sin eventos adversos graves. Aumentos transitorios de presión arterial sistólica y diastólica a los 12 minutos post-dosis. Los efectos adversos más frecuentes fueron reacciones en el sitio del catéter (41%), trastornos del sueño (16%) y cefalea (13%).
----------------------------	--	---	---	--	--	---	---

Erne et al. (2024)	22 sujetos sanos (11 hombres y 11 mujeres); edad media de 30 ± 5 años (rango 25–45).	Estudio clínico doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo y cruzado.	DMT hemifumarato en infusiones intravenosas continuas a dosis de 0,6, 1,2, 1,8 y 2,4 mg/min durante 120 minutos, más una sesión final de titulación autoguiada.	Diseño cruzado de 6 sesiones (5 aleatorizadas y una de titulación autoguiada) con periodos de lavado de al menos 7 días. Se evaluaron efectos subjetivos (5D-ASC, MEQ30), autonómicos (presión arterial, frecuencia cardíaca), endocrinos (cortisol, prolactina) y niveles plasmáticos de DMT.	Los efectos subjetivos fueron dosis-dependientes y alcanzaron una meseta a los 30 minutos. El "buen efecto de la droga" mostró un efecto techo a 1,8 mg/min; la dosis de 2,4 mg/min aumentó significativamente la disolución ansiosa del ego y la ansiedad. Se observó tolerancia aguda moderada (histéresis en sentido horario).	Farmacocinética proporcional a la dosis con eliminación bifásica: $t_{1/2\alpha}$ de 6,3–7,1 minutos y $t_{1/2\beta}$ de 18–19 minutos. Aclaramiento plasmático muy rápido.	Las infusiones continuas fueron bien toleradas. Dos sujetos interrumpieron la infusión a 2,4 mg/min por efectos abrumadores. La titulación autoguiada mostró muy buena tolerabilidad, con niveles de miedo prácticamente ausentes. Los efectos adversos más frecuentes fueron cefalea, cansancio, debilidad, sofocos y palpitaciones.
--------------------	--	--	---	--	---	---	---

Mueller et al. (2025)	31 sujetos sanos (hombres); edad media de $25,4 \pm 4,2$ años.	Estudio clínico doblo ciego, aleatorizado, controlado con placebo y cruzado .	Tres condiciones: (1) harmina 100 mg bucal + DMT 100 mg intranasal en esquema de dosificación intermitente repetida (10 mg cada 15 minutos), (2) harmina 100 mg bucal + placebo intranasal y (3) placebo completo .	Diseño intra-sujeto con periodo de lavado de al menos 2 semanas. Las tabletas bucales se administraron 30 minutos antes del DMT. Se evaluaron niveles plasmáticos de fármacos y metabolitos, efectos subjetivos (escala visual analógica, EVA), eventos adversos y parámetros cardiovasculares.	El DMT produjo efectos psicológicos de 2 a 3 horas de duración, con aumentos en intensidad subjetiva, agrado (liking) y excitación (arousal) . Correlación positiva entre intensidad subjetiva y niveles plasmáticos de DMT .	DMT: Cmax de 22,1 ng/mL y tmax de 2,7 h. Harmina: Cmax de 32,5 ng/mL, tmax de 1,6 h. La premedicación con harmina aumentó significativamente la vida media de eliminación del DMT hasta 36 minutos, superior a la observada en otros estudios.	Todas las condiciones fueron seguras y bien toleradas , con elevaciones leves a moderadas de presión arterial y frecuencia cardíaca. Los efectos adversos más frecuentes fueron distrés somático (45%), taquicardia (39%) y náuseas (29%), todos de resolución rápida.
------------------------------	---	--	--	---	--	--	---

Äbelö et al. (2025)	16 sujetos sanos (9 hombres y 7 mujeres) con experiencia previa con psicodélicos; edad media de 35 años (rango 25–45).	Estudio de búsqueda de dosis, factorial, dos brazos, aleatorizado y simple ciego.	Seis combinaciones de DMT bucal (0–120 mg) y harmina (0–180 mg) administradas mediante un sistema de entrega transmucosal basado en microportadores.	Diseño factorial de seis días. Dosis administradas en tres incrementos con 20 minutos de diferencia. Muestras de sangre e intensidad subjetiva recogidas para modelado farmacocinético-farmacodinámico poblacional (PopPK/PD) mediante efectos mixtos no lineales.	La relación concentración-efecto se ajustó a un modelo sigmoidal de efecto máximo (Emax), con respuesta dosis-dependiente para ambos compuestos y sin retraso temporal entre concentraciones plasmáticas e intensidad subjetiva.	Farmacocinética de la DMT descrita mediante un modelo monocompartimental con absorción retardada (tres compartimentos de tránsito). La harmina mejoró la biodisponibilidad de la DMT y prolongó su absorción. Aclaramiento aparente (CL/F) de aproximadamente 404 L/min y volumen de distribución aparente (V/F) de 210 L.	Buena tolerancia. Los efectos adversos fueron leves y transitorios: cefalea y náuseas.
---------------------	--	--	--	---	--	---	--

Tabla A1.2 — 5-metoxi-N,N-dimetiltriptamina (5-MeO-DMT)

Autor / Año	Población	Tipo de estudio	Intervención	Diseño /Método	Resultados farmacodinámicos	Resultados farmacocinéticos	Seguridad / Tolerabilidad
Rucker et al. (2024)	44 sujetos sanos sin experiencia previa con psicodélicos (25–55 años); 31 recibieron el fármaco y 13 placebo.	Ensayo clínico de fase I , aleatorizado , doble ciego , controlado con placebo y de dosis única ascendente.	Benzoato de 5-MeO-DMT en polvo seco (BPL-003) en dosis únicas de 1, 2,5 , 4, 6, 8, 10 o 12 mg mediante spray intranasal.	Siete cohortes con dosificación centinela. Intensidad subjetiva (SDI) evaluada cada 2 minutos hasta los 90 minutos; escalas MEQ-30, EDI y CEQ a las 2,5 horas post-dosis.	Las puntuaciones de SDI, MEQ-30 y EDI aumentaron con la dosis. El 60% de los participantes alcanzó una experiencia mística completa con las dosis de 10 y 12 mg. Inicio rápido (2–10 minutos) con resolución completa en 45–90 minutos.	Absorción rápida con tmax mediano de 4–15 minutos. Vida media terminal (t½) de 15–27 minutos. Exposición sistémica : Cmax y área bajo la curva (AUC) aproximadamente proporcional a la dosis. Excreción urinaria del fármaco inalterado insignificante.	Buena tolerancia hasta 12 mg , sin eventos adversos graves. Aumentos transitorios de presión arterial y frecuencia cardíaca que se resolvieron sin intervención. Los efectos adversos más frecuentes fueron molestias nasales (22,7%), náuseas (15,9%), vómitos (11,4%) y cefalea (9,1%), la mayoría leves.

Ermakova et al. (2025)	50 sujetos sanos (25–55 años).	Ensayo clínico de fase I , aleatorizado , doble ciego , controlado con placebo y dosis única ascendente, con una cohorte adicional abierta (<i>open-label</i>).	Benzoato de 5-MeO-DMT en polvo seco (BPL-003) en dosis únicas de 1, 2,5 , 4, 6, 8, 10 o 12 mg mediante spray intranasal, más una cohorte adicional de 5 participantes que recibieron una formulación modificada de 12 mg.	Experiencia subjetiva evaluada mediante microfenomenología (entrevistas cualitativas) y procesamiento de lenguaje natural . Intensidad subjetiva (SDI) medida en escala Likert cada 2 minutos hasta los 90 minutos post-dosis.	Curso temporal consistente: inicio rápido (0–2 minutos), pico (8–15 minutos) y retorno gradual a la línea base (45–60 minutos), con intensidad dependiente de la dosis . Los efectos incluyeron experiencias emocionales y corporales intensas, estados de unidad / no-dualidad y escasos efectos visuales complejos en comparación con otros psicodélicos.	Resultados de la publicación de Rucker et al. (2024) .	Generalmente el tratamiento fue bien tolerado . En dosis altas, algunos participantes experimentaron ansiedad y miedo inicial ligados a la pérdida de control . El efecto adverso más frecuente fue ardor o picazón nasal por la vía de administración.
-------------------------------	---------------------------------------	--	---	---	--	---	---

Anexo 2. Ensayos clínicos sobre la eficacia y seguridad de psicodélicos en pacientes con TDM y TDR

Tabla A2.1 — N,N-dimetiltriptamina (DMT)

Autor / Año	Población	Tipo de estudio	Intervención	Diseño / Método	Resultados de eficacia clínica	Seguridad / Tolerabilidad
D'Souza et al. (2022)	10 participantes (rango 24–59 años): 3 sanos y 7 con TDM resistente al tratamiento.	Un estudio exploratorio, abierto, de orden fijo y con escalada de dosis.	DMT hemifumarato intravenoso en dosis consecutivas de 0,1 mg/kg y 0,3 mg/kg.	Diseño de orden fijo con sesiones separadas por al menos 48 horas, en entorno hospitalario con apoyo psicológico mínimo. Eficacia medida con la escala HAMD-17 al día siguiente de cada dosis.	Reducción significativa en las puntuaciones HAMD-17 al día siguiente de la dosis de 0,3 mg/kg ($p=0,017$; diferencia media de -4,5 puntos). La dosis sub-psicodélica de 0,1 mg/kg solo produjo cambios nominales.	Generalmente el tratamiento fue seguro y bien tolerado. Se reportó un evento adverso grave de hipotensión y bradicardia asintomática que se resolvió sin secuelas. Los efectos adversos más frecuentes fueron ansiedad transitoria, cefalea e hipertensión transitoria, con resolución en 20–30 minutos.

Falchi-Carvalho et al. (2025)	14 pacientes con TDR (6 mujeres); edad media de 35,2 ± 12,15 años (rango 21–59).	Ensayo clínico de fase IIa, abierto (<i>open-label</i>), orden fijo y dosis única ascendente.	DMT vaporizado (inhalado) en dosis de 15 mg y 60 mg.	En el día de dosificación (D0) se administró primero una dosis baja (15 mg) como control de seguridad, seguida 90 minutos después por la dosis alta (60 mg). Seguimiento en D1, D7, D14, M1 y M3 con la escala MADRS como medida principal.	Reducción media de 21,14 puntos en la escala MADRS al día 7 ($p<0,001$), con tasa de respuesta del 85,71% y de remisión del 57,14%. Los efectos antidepresivos fueron visibles desde D1 y se mantuvieron hasta los 3 meses. La ideación suicida disminuyó significativamente, sin casos graves al día siguiente de la dosis.	El tratamiento fue seguro y bien tolerado, sin eventos adversos graves. Aumentos leves y transitorios de presión arterial y frecuencia cardíaca durante la fase aguda, con retorno a valores basales en 30–120 minutos. Los efectos adversos más frecuentes fueron molestia faríngea (57,1%), tos y cefalea.
-------------------------------	--	---	--	---	--	--

Erritzoe et al. (2026)	34 pacientes con TDM moderado a grave; edad media de 32,8 ± 9,05 años (rango 21–53). Aleatorizados en dos grupos de 17.	Ensayo clínico de fase IIa, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo.	Fumarato de DMT (SPL026) intravenoso en dosis única de 21,5 mg infundida durante 10 minutos.	Diseño en dos etapas: una fase de doble ciego de 2 semanas seguida de fase abierta en la que todos los pacientes recibieron DMT. Apoyo psicoterapéutico incluido. Resultado primario: cambio en la escala MADRS a las 2 semanas post-dosis.	Reducción significativamente mayor en la puntuación MADRS a las 2 semanas frente a placebo (diferencia media –7,35 puntos; p=0,023). Inicio de acción rápido desde la semana 1, con efectos estables durante los 3 meses de la fase abierta. Sin diferencias significativas en eficacia entre una y dos dosis.	Seguro y bien tolerado, sin eventos adversos graves. Aumentos breves y discretos de presión arterial y frecuencia cardíaca inmediatamente tras la dosis. Los efectos adversos más frecuentes fueron dolor en el lugar de la infusión, náuseas y ansiedad transitoria.
------------------------	---	---	--	--	---	---

Tabla A2.2 — 5-metoxi-N,N-dimetiltriptamina (5-MeO-DMT)

Autor / Año	Población	Tipo de estudio	Intervención	Diseño /Método	Resultados de eficacia clínica	Seguridad / Tolerabilidad
Cubala et al. (2026)	81 pacientes con TDR (35 hombres y 46 mujeres); edad media de 41,6 ± 11,4 años en el grupo GH001 y 43,9 ± 10,9 años en el grupo placebo (rango 18–64).	Ensayo clínico de fase IIb, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo.	Mebufotenina inhalada sintética (GH001) en régimen de hasta 3 dosis escalonadas (6, 12 y 18 mg) administradas en un solo día.	Período de 7 días de doble ciego seguido de extensión abierta de 6 meses. Dosis administradas con intervalos de 1 hora. Resultado primario: cambio en la escala MADRS al día 8, evaluado de forma remota por evaluadores independientes. Sin intervenciones psicoterapéuticas planificadas.	Reducción significativamente mayor en la puntuación MADRS al día 8 frente a placebo (diferencia de medias –15,5; p<0,001; tamaño del efecto –2,0). Tasa de remisión del 57,5% en el grupo GH001 frente al 0% en placebo. Mejoras significativas en ansiedad (HAM-A), severidad de la enfermedad (CGI-S) y calidad de vida (Q-LES-Q-SF).	Buena tolerancia , sin eventos adversos graves ni empeoramiento de ideación suicida. Los efectos adversos más frecuentes fueron náuseas (42,5%), hipersecreción salival (20%) y parestesia (20%), todos leves o moderados.

Tabla A2.3 — Psilocibina

Autor / Año	Población	Tipo de estudio	Intervención	Diseño /Método	Resultados de eficacia clínica	Seguridad / Tolerabilidad
Davis et al. (2021)	24 pacientes con TDM (8 hombres y 16 mujeres); edad media de 39,8 ± 12,2 años (rango 21–75).	Ensayo clínico, aleatorizado y controlado por lista de espera.	Psilocibina en dos sesiones (sesión 1: 20 mg/70 kg ; sesión 2: 30 mg/70 kg) en cápsulas de gelatina opacas.	Aleatorización a tratamiento inmediato o diferido (lista de espera de 8 semanas). Psicoterapia de apoyo (~11 horas). Evaluaciones con GRID-HAMD (primaria) y QIDS-SR (secundaria) en las semanas 1 y 4.	Puntuaciones GRID-HAMD significativamente menores en el grupo de tratamiento inmediato frente al diferido en la semana 1 (8,0 vs 23,8) y semana 4 (8,5 vs 23,5). A la semana 4: respuesta clínica en el 71% y remisión en el 54% . Reducción de la depresión visible desde el día 1 tras la primera sesión.	Sin eventos adversos graves. Aumentos transitorios de presión arterial con resolución espontánea. Los efectos adversos más frecuentes fueron experiencias emocionales (miedo, tristeza) y físicas (temblores) durante las sesiones, y cefalea transitoria leve a moderada durante (33%) o después (29%) de las mismas.

Goodwin et al. (2023)	233 pacientes con TDR (112 hombres y 121 mujeres); edad media de 39,8 ± 12,19 años (18 años o más).	Ensayo clínico de fase II, aleatorizado, de doble ciego y multicéntrico.	Dosis única de psilocibina (COMP360) de 25 mg, 10 mg o 1 mg (control), con apoyo psicológico de terapeutas capacitados.	Tres sesiones preparatorias, una sesión de administración (6–8 horas) y 2 sesiones de integración. Seguimiento de 12 semanas. Escalas auto-informadas: depresión (QIDS-SR-16), ansiedad (GAD-7), afecto (PANAS), funcionalidad (SDS, WSAS) y calidad de vida (EQ-5D-3L).	A la semana 3, la dosis de 25 mg mostró mejoras significativamente mayores frente a 1 mg en todas las medidas (diferencia de medias: –2,8 en QIDS-SR-16; –1,8 en GAD-7; –6,5 en SDS). Las diferencias fueron visibles desde el segundo día post-administración.	Eventos adversos en el 77% de los pacientes (84% en el grupo de 25 mg). Los más frecuentes el día 1 (25 mg) fueron cefalea (24%), náuseas (22%), mareos (6%) y fatiga (6%). Se registraron eventos adversos graves en el 5% de los grupos de 25 mg y 10 mg, incluyendo ideación suicida y autolesión intencional, ninguno el día de la dosis. Tres pacientes del grupo de 25 mg reportaron conducta suicida tras la semana 3, todos con antecedentes previos y sin respuesta al tratamiento. Empeoramiento del estado suicida en el 14% (25mg), 17% (10 mg) y 9% (1 mg). Sin cambios clínicamente significativos en signos vitales, laboratorio ni ECG.
-------------------------------------	---	--	--	--	--	--

Goodwin et al. (2023)	19 pacientes con TDR (6 hombres y 13 mujeres); edad media de 42,2 ± 10,8 años (18 años o más).	Estudio de fase II, exploratorio, de dosis fija y abierto (<i>open-label</i>).	Dosis única de 25 mg de psilocibina sintética (COMP360) como tratamiento adjunto a ISRS estable (sertralina, citalopram, escitalopram, fluoxetina, paroxetina, vilazodona o vortioxetina).	Los pacientes mantuvieron su medicación antidepresiva. Tres sesiones preparatorias, una sesión de administración (día 1) con apoyo psicológico y 2 sesiones de integración. Seguimiento de 3 semanas con MADRS como medida de eficacia y C-SSRS para suicidalidad.	Reducción media de -14,9 puntos en la escala MADRS en la semana 3 ($p<0,001$). El 42,1% alcanzó respuesta y remisión clínica. Mejoras adicionales en ansiedad (GAD-7), calidad de vida (EQ-5D-3L) y afecto (PANAS).	Sin eventos adversos graves ni indicios de aumento de ideación o conducta suicida. El 63,2% reportó efectos adversos, la mayoría leves y resueltos el mismo día: cefalea (31,6%) y aumento de presión arterial (15,8%).
-------------------------------------	--	--	---	---	--	---

Husain et al. (2023)	60 pacientes con TDR (muestra planificada); rango de edad 18–65 años.	Protocolo de ensayo clínico de fase II , aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo (prueba de concepto).	Tres brazos: (1) psilocibina 25 mg + risperidona 1 mg; (2) psilocibina 25 mg + placebo; (3) placebo + risperidona 1 mg. Psicoterapia manualizada de 12 horas para todos los grupos.	Diseño de grupos paralelos. Retirada de medicación previa (4–6 semanas), sesión preparatoria, sesión de dosificación (risperidona 60 minutos antes que la psilocibina) y 2 sesiones de integración. Seguimiento de 4 semanas.	Resultados pendientes. El objetivo es determinar si el bloqueo de los efectos psicodélicos con risperidona afecta la eficacia antidepresiva de la psilocibina (MADRS).	Datos no disponibles. Se evaluarán tasas de abandono por eventos adversos, incidencia de eventos adversos graves y suicidalidad (C-SSRS) en cada visita.
-----------------------------	--	--	--	--	--	--

Rosenblat et al. (2024)	31 pacientes con TDR (19 hombres y 12 mujeres); edad media de 44,4 ± 13,7 años (rango 18–75).	Ensayo clínico aleatorizado, controlado por lista de espera, abierto (<i>open-label</i>). Estudio de factibilidad.	Psilocibina en dosis fija de 25 mg (polvo sintético disuelto en agua), en una, dos o tres sesiones.	Aleatorización a tratamiento inmediato o lista de espera (2 semanas). Psicoterapia asistida breve (~4,5 horas por dosis: 1 sesión preparatoria y 2 de integración). Resultado primario: cambio en MADRS a las 2 semanas. Seguimiento de 6 meses con opción de dosis repetidas en caso de recaída.	Reducción significativa en MADRS a las 2 semanas frente al grupo en espera (–9,6 vs –3,0; diferencia de 6,6 puntos; p=0,005). Las dosis repetidas se asociaron con reducciones adicionales. Mejoras similares en QIDS-SR; mejora mínima y breve en ansiedad (GAD-7).	El tratamiento fue seguro y tolerable, sin eventos adversos graves. Los efectos adversos fueron mayormente leves a moderados y transitorios (resueltos en 48 horas). Dos pacientes experimentaron empeoramiento transitorio de la suicidalidad (24–48 horas post-dosis). Un caso de excitación genital persistente durante los 6 meses de seguimiento. Sin manía, hipomanía ni psicosis.
---------------------------------------	---	--	---	---	--	--

Chisamore et al. (2025)	26 pacientes con TDR (17 hombres y 9 mujeres); edad media de $45,3 \pm 15,2$ años en el grupo que interrumpió medicación y $45,7 \pm 13,7$ años en el grupo no medicado (rango 18–75).	Análisis <i>post hoc</i> exploratorio del estudio de Rosenblat et al. (2024) .	Dosis única oral de psilocibina 25 mg (polvo sintético disuelto en 100 mL de agua) con psicoterapia asistida.	Comparación entre pacientes no medicados al inicio (n=9) y aquellos que interrumpieron antidepresivos para el estudio (n=17). Sesión preparatoria (1–2 horas), sesión de dosificación (6–8 horas) y dos sesiones de integración (1–2 horas cada una). Cambios evaluados en MADRS, QIDS-SR, GAD-7 y MEQ30 desde el inicio hasta 2 meses post-dosis.	Sin diferencias significativas entre grupos en reducción de depresión (p=0,759), ansiedad (p=0,178) ni suicidalidad (p=0,882). Ambos grupos mostraron mejoras clínicamente significativas en todos los parámetros. La intensidad de la experiencia mística (MEQ30) fue comparable entre grupos (p=0,069).	Buena tolerancia , sin eventos adversos graves ni aumentos significativos de ideación suicida en ninguno de los grupos. Los efectos adversos fueron frecuentes pero leves a moderados y transitorios .
--------------------------------	---	--	--	--	---	--

Meikle et al. (2025)	7 pacientes con TDR (3 hombres y 4 mujeres); rango de edad 30–60 años.	Ensayo clínico piloto, abierto (<i>open-label</i>), un solo brazo .	Dos dosis de 25 mg de psilocibina con apoyo psicoterapéutico (3 sesiones de preparación y 6 de integración).	Dosis administradas con un intervalo de 4–6 semanas. Medida primaria: QIDS-SR a las 3 semanas de la segunda dosis; seguimiento hasta las 20 semanas. Enfoque de métodos mixtos. Se evaluaron la mentalidad previa (<i>mindset</i>) y la naturaleza de la experiencia aguda como posibles predictores de respuesta.	Reducción significativa de síntomas depresivos en el punto de evaluación primario (cambio medio –7,14 puntos; $p=0,02$). El 43% (3 de 7) alcanzó respuesta y remisión clínica. Se identificaron tres trayectorias: respuesta sostenida (2 pacientes), recaída (3) y no respuesta (2).	Sin eventos adversos graves. Un caso de exacerbación transitoria de ideación suicida, ansiedad e insomnio tras una sesión emocionalmente desafiante, que requirió apoyo adicional y se resolvió antes del seguimiento final. Cinco participantes recibieron contacto físico terapéutico, valorado positivamente en todos los casos. Los efectos adversos más frecuentes fueron náuseas (5 pacientes) y cefalea (2 pacientes).
-----------------------------	---	---	---	---	--	---

Kaczmarek et al. (2026)	30 pacientes con TDR (19 hombres y 11 mujeres); edad media de 44,4 ± 13,7 años (rango 18–75).	Análisis secundario de Rosenblat et al. (2024).	Dosis oral de psilocibina 25 mg con psicoterapia asistida , con opción de hasta 3 dosis según respuesta clínica.	Aleatorización a tratamiento inmediato o lista de espera (2 semanas). Sesión de preparación (90 minutos), acompañamiento el día de la dosis (6–8 horas) y 2 sesiones de integración (60–90 minutos cada una). Variable principal: gravedad de la depresión (MADRS); variables secundarias: anhedonia (SHAPS), junto con MaRRRS, ansiedad, funcionamiento y calidad de vida.	Reducción significativa en anhedonia (SHAPS) a las 2 semanas (p=0,001), con mejoras mantenidas en los seguimientos de 3 y 6 meses. Un análisis de mediación sugirió que la reducción de la anhedonia fue parcialmente independiente de la mejora en los síntomas depresivos generales (MADRS).	Datos de seguridad y tolerabilidad correspondientes a Rosenblat et al. (2024).
--------------------------------	--	--	---	---	--	---