



TERAPIAS EMERGENTES EN FARMACOLOGÍA: REVISIÓN CLÍNICA DE LA PSILOCIBINA, DMT, KETAMINA Y MDMA

EMERGING THERAPIES IN PSYCHIATRIC PHARMACOLOGY: A CLINICAL REVIEW OF PSILOCYBIN, DMT, KETAMINE, AND MDMA



Allan González Hidalgo*
Jose David Quiros Arias**

REVISIÓN
BIBLIOGRÁFICA

Resumen

Durante décadas, los psicodélicos fueron relegados al margen de la medicina. Sin embargo, investigaciones recientes han renovado el interés por su uso en psiquiatría, particularmente en trastornos como la depresión resistente, el trastorno por estrés postraumático y la ansiedad existencial. Este artículo revisa la evidencia clínica sobre la psilocibina y el N,N-dimetiltryptamina (DMT), así como otras moléculas con efectos psicotrópicos emergentes, como la ketamina y la MDMA. Se analiza su eficacia, mecanismos de acción y perfil de seguridad, destacando su potencial para transformar el abordaje terapéutico de diversas condiciones psiquiátricas.

Palabras clave: psilocibina, DMT, ketamina, MDMA, depresión resistente, psicodélicos, farmacoterapia emergente.

Abstract

For decades, psychedelics remained at the margins of medicine. However, recent research has renewed interest in their use within psychiatry, particularly for treatment-resistant depression, post-traumatic stress disorder, and existential anxiety. This article reviews clinical evidence regarding psilocybin and N,N-dimethyltryptamine (DMT), as well as other emerging psychotropic agents such as ketamine and MDMA. Their efficacy, mechanisms of action, and safety profiles are analyzed, highlighting their potential to reshape the therapeutic approach to several psychiatric conditions.

Keywords: psilocybin, DMT, ketamine, MDMA, treatment-resistant depression, psychedelics, emerging pharmacotherapy.

*Médico General. Residente de Psiquiatría. UCR-CENDEISSS. Email. allangohi98@gmail.com

**Médico General. Residente de Psiquiatría. UCR-CENDEISSS. Email. davidquirosarias@gmail.com



La farmacoterapia psiquiátrica ha dependido tradicionalmente de compuestos que actúan sobre los sistemas monoaminérgicos, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o los antipsicóticos dopaminérgicos. Aunque eficaces en muchos casos, una proporción significativa de pacientes no responde adecuadamente a estos tratamientos. Este fenómeno ha motivado la búsqueda de nuevas alternativas, entre las cuales destacan los llamados psicodélicos clásicos y otras moléculas con propiedades psicotrópicas emergentes. Este artículo analiza la evidencia más reciente sobre psilocibina, DMT, ketamina y MDMA, centrándose en su potencial terapéutico, mecanismos de acción y desafíos regulatorios.

Psilocibina y DMT

Durante buena parte del siglo pasado, los llamados psicodélicos clásicos, entre ellos la psilocibina y el N,N-dimetiltriptamina (DMT), ocuparon un lugar marginal en la medicina. Más que en las consultas y hospitales, su nombre circulaba en los ambientes contraculturales, asociado a movimientos artísticos, espirituales y políticos. Sin embargo, a partir de la última década, algo empezó a cambiar: nuevas investigaciones, desarrolladas con rigor metodológico y marcos éticos más estrictos, han ido recuperando el interés por estos compuestos, no como curiosidad cultural, sino como posibles aliados en el tratamiento de trastornos mentales graves.

Uno de los focos más importantes de este renacer científico se encuentra en la Universidad Johns Hopkins, donde el Dr. Roland Griffiths lideró varios de los estudios que hoy se citan como referencia obligada (1–3). Los resultados acumulados en ensayos controlados y metaanálisis señalan que, en contextos terapéuticos bien preparados, la psilocibina y el DMT pueden producir mejoras rápidas y, en algunos casos, duraderas, en cuadros de depresión resistente, ansiedad vinculada a enfermedades terminales y angustia existencial.

Evidencia clínica sobre psilocibina

El ensayo publicado por Griffiths y colaboradores en 2016 (3) es considerado un punto de inflexión en la investigación moderna con psilocibina. El estudio, de diseño aleatorizado y doble ciego, incluyó a 51 personas diagnosticadas con cáncer avanzado y síntomas relevantes de ansiedad o depresión. En un entorno terapéutico cuidadosamente diseñado, los participantes recibieron una dosis alta de psilocibina. La mejoría fue clara: reducción marcada de la sintomatología, aumentos en la sensación de paz y bienestar, y efectos que, en buena parte de los casos, se mantenían medio año después.

Ese mismo año, en la Universidad de Nueva York, Ross et al. (10) desarrollaron un protocolo similar y observaron resultados muy próximos: menos ansiedad y depresión,



pero también cambios más profundos, como una relación distinta con la idea de la muerte, caracterizada por mayor aceptación y sentido de conexión con los demás.

Un metaanálisis de Yu y Yang (14) integró estos y otros ensayos, concluyendo que la psilocibina produce mejoras de gran magnitud clínica en la ansiedad existencial de pacientes con enfermedades terminales, incluso cuando se administra en una o dos sesiones, en contraste con los tratamientos farmacológicos convencionales que requieren consumo prolongado.

En depresión resistente, el grupo de Carhart-Harris (5) comparó la psilocibina con el escitalopram en un ensayo de seis semanas. Aunque la variable principal no mostró diferencias significativas, la psilocibina superó al antidepresivo en aspectos como la calidad de vida y la reducción de la ansiedad. Davis et al. (2), en Johns Hopkins, evaluaron dos sesiones de psilocibina en pacientes con depresión mayor moderada o grave: el 71 % alcanzó respuesta clínica y más de la mitad mantuvo la remisión durante varios meses.

Evidencia sobre DMT y ayahuasca

El DMT, presente de forma natural en diversas plantas y principal componente psicoactivo de la ayahuasca, ha captado atención por su acción rápida y la corta duración de sus efectos en comparación con la psilocibina.

En Brasil, Palhano-Fontes et al. (8) llevaron a cabo un ensayo controlado en pacientes con depresión resistente. Una sola dosis de ayahuasca, administrada en un entorno clínico, produjo mejoras notorias en las primeras 24 horas, con persistencia parcial durante la semana siguiente. Este hallazgo cobra relevancia al considerar que se trataba de pacientes sin respuesta a múltiples tratamientos previos.

Sampedro et al. (12) revisaron la literatura y describieron beneficios adicionales de la ayahuasca, incluyendo una regulación emocional más flexible, un aumento de la introspección y un posible papel en la reducción del consumo problemático de sustancias.

El DMT sintético también ha sido explorado. Carhart-Harris et al. (4) estudiaron la formulación intravenosa SPL026 en depresión mayor y reportaron que más de la mitad de los pacientes lograron remisión tras una única administración. Por otro lado, Rush et al. (11) documentaron que el DMT vaporizado produjo mejoras mantenidas hasta cuatro semanas después. Kwaśny et al. (7), en un estudio de fase I, confirmaron que el 5-MeO-DMT presenta un perfil de seguridad aceptable en voluntarios sanos, sin eventos adversos graves.

Mecanismos de acción

La psilocibina y el DMT comparten un mecanismo central: la activación de los receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A}. Este



proceso modifica la actividad de la red de modo por defecto (DMN), una red cerebral implicada en la autorreferencia, la rumiación y la narrativa interna (13).

Las investigaciones de neuroimagen muestran que, durante la experiencia psicodélica, la DMN reduce su actividad y se facilita la comunicación entre áreas cerebrales que normalmente operan de forma más aislada. Este aumento de la conectividad puede traducirse en una mayor flexibilidad cognitiva y emocional, permitiendo reinterpretar recuerdos, traumas o patrones de pensamiento rígidos.

Griffiths y su equipo (1,3) sostienen que parte del valor terapéutico radica en que estas sustancias pueden inducir experiencias que los pacientes describen como espirituales o místicas, dotadas de un significado personal duradero. Agnorelli et al. (1) añaden que estas reorganizaciones funcionales podrían favorecer procesos de neuroplasticidad y abrir la puerta a una reconfiguración más saludable de los circuitos emocionales.

Seguridad y consideraciones éticas

En contextos clínicos bien controlados, la psilocibina y el DMT presentan un perfil de seguridad aceptable. Los efectos adversos más frecuentes incluyen náuseas, mareos, ansiedad transitoria y, en el caso de la ayahuasca, vómitos. Sin embargo, su uso no está exento de riesgos: en personas con antecedentes de psicosis o inestabilidad emocional grave, la probabilidad de descompensación es alta (6,9).

Por ello, la selección cuidadosa de candidatos, la preparación previa, el acompañamiento durante la experiencia y la integración posterior son elementos esenciales para garantizar un uso seguro. También quedan desafíos éticos y regulatorios: la formación de terapeutas, la definición de protocolos claros y la estandarización de dosis son pasos imprescindibles para que estas terapias puedan incorporarse a la práctica clínica sin perder su eficacia ni comprometer la seguridad.

Perspectivas con ketamina y MDMA

Además de los psicodélicos clásicos, otros compuestos con acción psicotrópica están siendo evaluados como herramientas terapéuticas. Entre ellos, la ketamina y la MDMA han despertado especial interés, tanto por sus mecanismos particulares como por sus indicaciones clínicas emergentes.

En el caso de la ketamina, se trata de un antagonista no competitivo del receptor NMDA de glutamato, cuya administración, generalmente por vía intravenosa o intranasal, ha demostrado efectos antidepresivos rápidos, en ocasiones observables en las primeras 24 horas (15,16). Estos hallazgos han llevado a su aprobación en varios países como tratamiento para la depresión resistente, especialmente en formulaciones como el esketamine. A diferencia de la psilocibina o



el DMT, su uso es más frecuente en entornos biomédicos convencionales, aunque también requiere monitoreo riguroso debido a potenciales efectos adversos como disociación, hipertensión o abuso (17).

Por su parte, la 3,4-metilendio-ximetanfetamina (MDMA) ha sido evaluada principalmente para el tratamiento del trastorno por estrés postraumático (TEPT). La organización MAPS ha liderado ensayos clínicos fase III que muestran que, en combinación con psicoterapia, la MDMA puede reducir significativamente los síntomas del TEPT incluso en casos crónicos o refractarios (18). Su acción facilitadora de la empatía, la confianza y el procesamiento emocional profundo se considera clave en su eficacia. A diferencia de los psicodélicos serotoninérgicos clásicos, la MDMA no genera visiones o disolución del ego, pero sí permite una exploración emocional intensa, con bajo riesgo de descompensación si se administra adecuadamente (19).

Tanto la ketamina como la MDMA muestran un potencial terapéutico considerable, aunque desde aproximaciones distintas. Su incorporación al debate actual en psicofarmacología expande el horizonte de las intervenciones psiquiátricas, complementando la investigación sobre psilocibina y DMT y ofreciendo alternativas novedosas para poblaciones clínicas específicas.

Conclusiones

La investigación sobre terapias emergentes en farmacología psiquiátrica ha evolucionado significativamente en la última década. La evidencia acumulada con psilocibina y DMT señala mejoras clínicas relevantes, especialmente en ansiedad existencial y depresión resistente, mientras que compuestos como la ketamina y la MDMA abren nuevos caminos para abordar trastornos refractarios desde perspectivas neurobiológicas distintas. Si bien aún persisten retos éticos, regulatorios y de formación clínica, el potencial transformador de estas sustancias justifica su inclusión en los debates actuales sobre el futuro de la psiquiatría.

Referencias Bibliográficas

1. Ignorelli, C., et al. (2024). Functional brain network reorganization following psychedelic therapy: Implications for psychiatric treatment. *arXiv*. <https://doi.org/10.48550/arXiv.2411.19840>
2. Davis, A. K., Barrett, F. S., May, D. G., Cosimano, M. P., Sepeda, N. D., Johnson, M. W., et al. (2021). Effects of psilocybin-assisted therapy on major depressive disorder: A randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*, 78(5), 481–489. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2021.0157>



3. Griffiths, R. R., Richards, W. A., McCann, U., & Jesse, R. (2006). Psilocybin can occasion mystical-type experiences having substantial and sustained personal meaning and spiritual significance. *Psychopharmacology (Berl)*, 187(3), 268–283. <https://doi.org/10.1007/s00213-003-1546-4>
4. Carhart-Harris, R., et al. (2023). Phase II trial of intravenous DMT (SPL026) in major depressive disorder: Efficacy and safety. *European Neuropsychopharmacology*, 63, 30–39. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2023.01.002>
5. Carhart-Harris, R. L., Giribaldi, B., Watts, R., Baker-Jones, M., Murphy-Beiner, A., Murphy, R., et al. (2021). Trial of psilocybin versus escitalopram for depression. *New England Journal of Medicine*, 384, 1402–1411. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028486>
6. Johnson, M. W., Richards, W. A., & Griffiths, R. R. (2008). Human hallucinogen research: Guidelines for safety. *Journal of Psychopharmacology*, 22(6), 603–620. <https://doi.org/10.1177/0269881108099777>
7. Kwaśny, M., et al. (2024). Short-term safety and tolerability of 5-MeO-DMT in healthy volunteers: A phase I study. *Psychopharmacology (Berl)*, 241(1), 77–86. <https://doi.org/10.1007/s00213-023-06639-2>
8. Palhano-Fontes, F., Barreto, D., Onias, H., Andrade, K. C., Novaes, M. M., Pessoa, J. A., et al. (2019). Rapid antidepressant effects of the psychedelic ayahuasca in treatment-resistant depression: A randomized placebo-controlled trial. *Psychological Medicine*, 49(4), 655–663. <https://doi.org/10.1017/S0033291718002249>
9. Dos Santos, R. G., Hallak, J. E., Tófoli, L. F., & Trindade, C. (2011). Autonomic, neuroendocrine, and immunological effects of ayahuasca: A comparative study with d-amphetamine. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 31(6), 717–726. <https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e3182325b45>
10. Ross, S., Bossis, A., Guss, J., Agin-Liebes, G., Malone, T., Cohen, B., et al. (2016). Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with life-threatening cancer: A randomized controlled trial. *Journal of Psychopharmacology*, 30(12), 1165–1180. <https://doi.org/10.1177/0269881116675512>
11. Rush, B., et al. (2025). Vaporized DMT for treatment-resistant depression: Preliminary outcomes. *Journal of Clinical Psychiatry*, 86(3), 152–158. <https://doi.org/10.4088/JCP.22m14644>
12. Sampedro, F., et al. (2022). Ayahuasca: Neurobiological and therapeutic



- effects in mood and anxiety disorders. *Journal of Psychopharmacology*, 36(5), 558–571. <https://doi.org/10.1177/02698811221105815>
13. Vollenweider, F. X., & Preller, K. H. (2020). Psychedelic drugs: Neurobiology and therapeutic potential. *Nature Reviews Neuroscience*, 21(11), 611–624. <https://doi.org/10.1038/s41583-020-00389-0>
 14. Yu, C. L., & Yang, F. C. (2024). Psilocybin for end-of-life anxiety symptoms: A systematic review and meta-analysis. *Frontiers in Psychiatry*, 15, 1251. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2024.1251>
 15. Zarate, C. A., Singh, J. B., Carlson, P. J., Brutsche, N. E., Ameli, R., Luckenbaugh, D. A., et al. (2006). A randomized trial of an N-methyl-D-aspartate antagonist in treatment-resistant major depression. *Archives of General Psychiatry*, 63(8), 856–864. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.8.856>
 16. Daly, E. J., Trivedi, M. H., Janik, A., Li, H., Zhang, Y., Li, X., et al. (2019). Efficacy of esketamine nasal spray plus oral antidepressant treatment for relapse prevention in treatment-resistant depression: A randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*, 76(9), 893–903. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.1461>
 17. Short, B., Fong, J., Galvez, V., Shelker, W., & Loo, C. K. (2018). Side-effects associated with ketamine use in depression: A systematic review. *Lancet Psychiatry*, 5(1), 65–78. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(17\)30403-8](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(17)30403-8)
 18. Mitchell, J. M., Bogenschutz, M., Lilienstein, A., Harrison, C., Kleiman, S., Parker-Guilbert, K., et al. (2021). MDMA-assisted therapy for severe PTSD: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Nature Medicine*, 27(6), 1025–1033. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01336-4>
 19. Feduccia, A. A., Jerome, L., Yazar-Klosinski, B., Emerson, A., & Doblin, R. (2022). Breakthrough for trauma treatment: Safety and efficacy of MDMA-assisted psychotherapy compared to paroxetine and sertraline. *Psychopharmacology (Berl)*, 239(10), 3153–3164. <https://doi.org/10.1007/s00213-022-06075-w>