



**Universidad**  
Zaragoza

## Trabajo Fin de Grado

Terapia asistida con MDMA para el trastorno de  
estrés postraumático: una alternativa eficaz a los  
tratamientos convencionales

*MDMA-assisted therapy for posttraumatic stress  
disorder: an effective alternative to conventional  
treatments*

Autor/es

Sheila Marzo Gascón

Director/es

Marina Daiana Reguilón Romero

Grado en Psicología

Año 2024/2025



Facultad de  
Ciencias Sociales  
y Humanas - Teruel  
**Universidad** Zaragoza

Terapia asistida con MDMA para el trastorno de estrés postraumático: una alternativa eficaz a los tratamientos convencionales

## **RESUMEN**

El Trastorno de Estrés Postraumático (TEPT) es una condición clínica grave, que en ocasiones puede mostrar resistencia a los tratamientos convencionales. Esta revisión sistemática analiza la eficacia clínica de un enfoque innovador, la terapia asistida con MDMA (MDMA-AT) en la que se combinan la administración controlada de MDMA con psicoterapia integradora en entornos clínicos supervisados. En este trabajo se recogen estudios que evalúan la eficacia y seguridad de la MDMA-AT en adultos diagnosticados con TEPT. Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados, estudios piloto controlados y revisiones sistemáticas con metaanálisis. En todos los estudios, los síntomas de TEPT fueron evaluados mediante la escala CAPS-5, observándose reducciones estadística y clínicamente significativas en los grupos tratados con MDMA-AT en comparación con placebo o dosis subterapéuticas. Más del 50% de los participantes tratados dejaron de cumplir criterios diagnósticos tras la intervención, efectos que, en algunos casos, se mantuvieron hasta 12 meses después del tratamiento. Además, se observaron mejoras en la funcionalidad diaria, síntomas depresivos y disociativos, calidad del sueño, crecimiento postraumático, y posibles cambios epigenéticos relacionados con la respuesta al tratamiento. La intervención mostró un perfil de seguridad favorable, sin eventos adversos graves ni señales de abuso. En conjunto, los hallazgos respaldan el potencial de la MDMA-AT como una alternativa eficaz, segura y transformadora para el tratamiento del TEPT resistente.

## **PALABRAS CLAVE**

Trastorno de Estrés Postraumático (TEPT), Terapia asistida con MDMA, Eficacia clínica, Tratamientos alternativos

*MDMA-assisted therapy for posttraumatic stress disorder: an effective alternative to conventional treatments*

**ABSTRACT**

Post Traumatic Stress Disorder (PTSD) is a severe clinical condition, which can sometimes show resistance to conventional treatments. This systematic review analyzes the clinical efficacy of an innovative approach, MDMA-assisted therapy (MDMA-AT) in which controlled administration of MDMA is combined with integrative psychotherapy in supervised clinical settings. This review includes studies evaluating the efficacy and safety of MDMA-AT in adults diagnosed with PTSD. Randomized clinical trials, controlled pilot studies and systematic reviews with meta-analyses were included. In all studies, PTSD symptoms were assessed using the CAPS-5 scale, with statistically and clinically significant reductions observed in groups treated with MDMA-AT compared to placebo or subtherapeutic doses. More than 50% of treated participants no longer met diagnostic criteria after the intervention, effects that, in some cases, were maintained up to 12 months after treatment. In addition, improvements in daily functioning, depressive and dissociative symptoms, sleep quality, post-traumatic growth, and possible epigenetic changes related to treatment response were observed. The intervention showed a favorable safety profile, with no serious adverse events or signs of abuse. Taken together, the findings support the potential of MDMA-AT as an effective, safe, and transformative alternative for the treatment of resistant PTSD.

**KEY WORDS**

Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD), MDMA-assisted therapy (MDMA-AT), Clinical efficacy, Alternative treatments

## Índice

<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	1
<b>1.1. Trastorno de Estrés Postraumático</b> .....	1
<b>1.1.1. Etiología del Trastorno de Estrés Postraumático</b> .....	1
<b>1.2. MDMA: características y efectos</b> .....	2
<b>1.2.1. Terapia asistida con MDMA</b> .....	4
<b>2. JUSTIFICACIÓN</b> .....	5
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	5
<b>3.1. Objetivo general</b> .....	5
<b>3.2. Objetivos específicos</b> .....	6
<b>4. METODOLOGÍA</b> .....	6
<b>4.1. Estrategia de búsqueda</b> .....	6
<b>4.2. Criterios de elegibilidad</b> .....	7
<b>4.3. Selección de estudios y extracción de datos</b> .....	8
<b>4.4. Evaluación de calidad metodológica y riesgo de sesgo</b> .....	9
<b>5. RESULTADOS</b> .....	10
<b>5.1. Características generales de los estudios</b> .....	10
<b>5.2. Eficacia de la MDMA-AT en la reducción de síntomas de TEPT</b> .....	14
<b>5.3. Mejoras funcionales y crecimiento postraumático</b> .....	14
<b>5.4. Mantenimiento de los efectos a largo plazo</b> .....	15
<b>5.5. Seguridad y efectos adversos de la MDMA-AT</b> .....	15
<b>5.6. Variables moderadoras y resultados biológicos</b> .....	15
<b>6. DISCUSIÓN</b> .....	16
<b>REFERENCIAS</b> .....	19
<b>ANEXOS</b> .....	23

# **1. INTRODUCCIÓN**

## **1.1. Trastorno de Estrés Postraumático**

Según el DSM-5, el Trastorno de Estrés Postraumático (TEPT) es un trastorno psicológico que se caracteriza por la aparición de síntomas tras la exposición a uno o más eventos traumáticos, como amenazas o hechos reales de muerte, lesiones graves o violencia sexual. Los síntomas incluyen recuerdos intrusivos, pesadillas, reacciones disociativas, malestar intenso ante estímulos relacionados con el trauma y reacciones fisiológicas. También se observa evitación persistente de estímulos asociados al suceso, así como alteraciones cognitivas y del estado de ánimo que surgen o se agravan tras la experiencia traumática. Para el diagnóstico, los síntomas deben mantenerse durante más de un mes. El TEPT puede incluir síntomas disociativos como despersonalización o desrealización, no atribuibles a sustancias o afecciones médicas, y puede presentarse de forma retardada si los síntomas completos aparecen al menos seis meses después del trauma (APA, 2014).

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) se estima una prevalencia en un 3,9% de la población mundial, y un 5,6% entre las personas expuestas al trauma que llegan a presentar TEPT, aunque, hasta un 70% de la población mundial llegará a vivir sucesos potencialmente traumáticos a lo largo de la vida (OMS, 2024). Los índices de TEPT son más altos entre los veteranos y las personas cuya profesión tienen un mayor riesgo de exposición a eventos traumáticos, como policías bomberos o personal sanitario (APA, 2014).

El TEPT presenta un impacto importante en la vida de los que lo padecen, asociado con discapacidad social, ocupacional y física, así como costes económicos considerables y altos niveles de utilización de los servicios médicos. Además, se asocia con ideación suicida e intentos de suicidio, lo que complica aún más la enfermedad (APA, 2014). Las comorbilidades psiquiátricas más frecuentes en adultos son el trastorno depresivo, trastorno bipolar, ansiedad, o trastornos por consumo de sustancias (APA, 2014).

### **1.1.1. Etiología del Trastorno de Estrés Postraumático**

La etiología del TEPT se explica a través de factores biológicos, psicológicos y sociales, que van a influir en la probabilidad de desarrollar el trastorno tras la exposición a un evento traumático. Los factores de riesgo y protección se agrupan en tres categorías: pretraumáticos, peritraumáticos y postraumáticos (APA, 2014).

Los factores pretraumáticos que aumentan la vulnerabilidad al TEPT incluyen factores temperamentales, como problemas emocionales en la infancia o trastornos mentales previos, así como factores ambientales como bajo nivel socioeconómico, adversidades infantiles y pertenencia a minorías antecedentes psiquiátricos familiares, bajo coeficiente intelectual y factores culturales. Biológicamente, influyen el sexo femenino, la edad temprana al trauma y ciertos perfiles genéticos. También se han implicado estructuras cerebrales como amígdala, hipocampo y corteza cerebral, neurotransmisores y genes relacionados con el eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA) y la regulación emocional, destacando el gen del transportador de serotonina (SLC6A4; APA, 2014; Reyes-Gualtero et al., 2022).

Los factores peritraumáticos se relacionan con los factores ambientales, es decir, con las características del suceso traumático. Se centran en la intensidad y duración (gravedad) del suceso traumático, la percepción de amenaza vital, la presencia de lesiones personales, la violencia interpersonal, o además de ser testigo o autor crueldades. Además, se ha identificado que la disociación durante el evento traumático, particularmente si se prolonga tras el suceso, es un predictor importante del desarrollo del TEPT (APA, 2014).

Por último, los factores postraumáticos, se refieren a las condiciones que siguen al trauma y que pueden influir significativamente en la evaluación del trastorno. En cuanto a nivel temperamental, las evaluaciones negativas del suceso, las estrategias de afrontamiento inadecuadas y el desarrollo de un trastorno de estrés agudo, actúan como elementos de riesgo. A nivel ambiental, la exposición repetida a recuerdos intrusivos, la vivencia de nuevos eventos adversos y las pérdidas derivadas del trauma, ya sean económicas, sociales o familiares, pueden agravar el cuadro cínico (APA, 2014).

## **1.2. MDMA: características y efectos**

El MDMA, también conocido como éxtasis o 3,4-metilendioximetanfetamina, es un derivado anfetamínico que se clasifica dentro de las denominadas drogas de diseño, es considerado un psicodélico. Estas sustancias, de origen sintético, presentan una estructura química y propiedades farmacológicas similares a otras ya existentes. Inicialmente, el MDMA fue desarrollado en 1914 como supresor del apetito. No fue hasta la década de los años ochenta cuando su uso se popularizó en contextos recreativos, aunque paralelamente comenzó a emplearse en ámbitos terapéuticos, administrado en dosis bajas,

debido a su capacidad para facilitar la comunicación emocional entre terapeuta y paciente (Colado, 2008).

Tras su ingesta, el MDMA provoca una serie de efectos fisiológicos, entre los que destacan: aumento de la presión arterial y frecuencia cardíaca, sudoración, náuseas, escalofríos, hipertermia, sequedad bucal, temblores, insomnio e incremento de las concentraciones de cortisol, entre otros. A nivel neuroquímico, se produce una liberación masiva de serotonina, así como un aumento de dopamina y noradrenalina. En el plano psicológico, el MDMA genera sensaciones subjetivas de empatía, apertura emocional, disminución de pensamientos negativos, aumento del estado de alerta e hiperactividad psicomotora. También pueden observarse alteraciones en la percepción sensorial, como la intensificación de sonidos y colores. No obstante, su consumo también puede desencadenar efectos psicológicos negativos, como ataques de pánico, alucinaciones visuales, ideas paranoides, irritabilidad o estados depresivos, que en algunos casos pueden prolongarse durante días o semanas (Colado, 2008).

Los cambios neuroquímicos inducidos por el MDMA suelen ser inmediatos y, en muchos casos, reversibles en pocas horas. La liberación masiva de serotonina produce un descenso significativo de sus niveles cerebrales, aunque este efecto suele revertirse en unas 24 horas. Además, el MDMA inhibe temporalmente la enzima clave en la síntesis de serotonina, un efecto que puede durar hasta dos semanas tras su administración, pero que posteriormente vuelve a su actividad normal (Colado, 2008b). Sin embargo, el consumo repetido o en altas dosis puede generar efectos neurotóxicos a largo plazo, asociados a la formación de metabolitos tóxicos que inducen estrés oxidativo. Este proceso daña la función celular y las terminales serotoninérgicas, afectando la síntesis y liberación de serotonina. La hipertermia potencia esta neurotoxicidad, aunque no es indispensable para que ocurra. Estos mecanismos pueden producir una reducción persistente de la actividad serotoninérgica en regiones cerebrales implicadas en la regulación emocional y cognitiva (Colado, 2008b; Costa & Gołembiowska, 2021; Song et al., 2010). El MDMA produce una serie de efectos fisiológicos, tales como el aumento de la presión arterial, la sudoración, las náuseas y la hipertermia, junto con una intensa liberación de serotonina y aumentos de dopamina y noradrenalina. Psicológicamente, se ha comprobado que genera empatía, apertura emocional y alteraciones sensoriales. Sin embargo, también es cierto que puede inducir efectos negativos como ansiedad, paranoia o depresión (Colado, 2008). Los cambios neuroquímicos suelen ser transitorios, pero el consumo repetido o en altas dosis puede provocar neurotoxicidad por estrés oxidativo,

afectando la función serotoninérgica en regiones cerebrales clave para la regulación emocional y cognitiva (Colado, 2008b; Costa & Gołembiowska, 2021; Song et al., 2010).

Estudios recientes han señalado que los efectos neurotóxicos no solo afectan a las vías serotoninérgicas, sino que también lo hace a las vías dopaminérgicas y de glutamato, además de afectar a áreas cerebrales como: el hipocampo, la corteza prefrontal, tálamo, entre otras. Si es cierto que los daños van a variar dependiendo de las características de la persona, influyendo la edad, el sexo y la temperatura corporal, además de la dosis acumulada (Costa & Gołembiowska, 2021). Los efectos del MDMA no solo se limitan a la estructura, sino que también afectan a la funcionalidad sináptica y a la plasticidad neuronal, lo que va a afectar al aprendizaje y la memoria (Costa & Gołembiowska, 2021).

### **1.2.1. Terapia asistida con MDMA**

Desde la década de 1970 se ha utilizado el MDMA en entornos terapéuticos, además de recreativos. Fue en 2017 cuando la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) asignó la terapia asistida con MDMA (MDMA-AT) como una terapia innovadora. Aunque el MDMA tiene efectos perjudiciales conocidos, también existe evidencia de que la dosis de MDMA terapéutica no produce los efectos subjetivos mencionados anteriormente, pero si se asocia con fenómenos transitorios leves de despersonalización o desrealización (Wolfgang et al., 2025).

En relación con los efectos y la seguridad de la MDMA-AT, se destaca su bajo riesgo de dependencia en contextos clínicos, donde se utiliza MDMA puro, a diferencia del consumo recreativo, donde suele estar adulterado. Las dosis administradas son reducidas, por lo que no se observan daños neurotóxicos en las neuronas serotoninérgicas. Además, no se han conocido casos de mortalidad en entornos clínicos, a diferencia de los recreativos, donde el riesgo de muerte es elevado, debido a la hipertimia y la hiponatremia. Mientras el consumo recreativo se asocia con la depresión, ansiedad y psicosis, al contrario que en entornos clínicos, donde solo se han observado reacciones breves de ansiedad o estados de ánimo bajos, sin evidencia de un mayor riesgo de suicidio. En cuanto al impacto neurocognitivo, la literatura actual es contradictoria y con limitaciones, sin evidencias concluyentes (Wolfgang et al., 2025).

La psicoterapia MDMA-AT se compone de sesiones preparatorias, sesiones con MDMA y sesiones de integración. Cada tratamiento incluye de 2 a 3 sesiones con MDMA, espaciadas aproximadamente un mes. Antes de iniciar el uso de MDMA, se realizan tres sesiones preparatorias de 90 minutos para establecer la alianza terapéutica,

informar al paciente y definir objetivos. Cada sesión con MDMA dura entre 6 y 8 horas, seguida de tres sesiones de integración de 90 minutos: la primera al día siguiente y las otras dos durante la semana previa a la siguiente sesión con MDMA. En cada sesión, se administra una dosis inicial de 75–125 mg de MDMA aproximadamente, seguida de una dosis suplementaria (la mitad de la inicial) entre 90 y 120 minutos después, ajustada según criterios individuales y clínicos para prolongar el efecto terapéutico (Wolfgang et al., 2025).

## **2. JUSTIFICACIÓN**

El TEPT es uno de los diagnósticos más comunes en salud mental a nivel global, con una prevalencia relativamente similar entre países de ingresos altos y bajos, a pesar de una mayor exposición a eventos traumáticos en contextos empobrecidos (Maercker et al., 2013; Atwoli et al., 2015). Las guías clínicas actuales recomiendan como primera línea terapias psicológicas basadas en la evidencia, especialmente la exposición prolongada, por su eficacia demostrada (APA, 2017; APA, 2017b). Sin embargo, una parte de los pacientes no responde adecuadamente a estos tratamientos o abandona la terapia por el malestar que genera la exposición directa al trauma (Illingworth et al., 2020b), lo que genera ciertas limitaciones en el tratamiento de este, siendo las tasas de éxito aún más limitadas en los casos de TEPT resistente.

Ante estas limitaciones, la psicoterapia MDMA-AT ha emergido como una alternativa prometedora. Ensayos clínicos han mostrado una reducción significativa de los síntomas del TEPT, incluso en casos resistentes, así como una mejor adherencia al tratamiento, manteniendo un perfil de seguridad favorable (Shahrour et al., 2024b). Además, metaanálisis recientes respaldan su uso controlado en entornos clínicos, destacando su bajo potencial adictivo y la ausencia de efectos neurotóxicos a dosis terapéuticas (Yong et al., 2025). Por ello, este trabajo analiza la evidencia científica disponible sobre la MDMA-AT y su eficacia frente a los tratamientos convencionales para el TEPT, mediante una revisión sistemática basada en la guía Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA; Shamseer et al., 2015).

## **3. OBJETIVOS**

### **3.1. Objetivo general**

Evaluar la eficacia de la MDMA-AT en el tratamiento del TEPT en población adulta, a partir de una revisión sistemática de la literatura científica, en comparación con las terapias convencionales.

### **3.2. Objetivos específicos**

Los objetivos específicos del presente trabajo de investigación que se derivan el objetivo general son los siguientes:

- OE1. Examinar la eficacia de la MDMA-AT en la reducción de síntomas del TEPT.
- OE2. Comparar los resultados clínicos obtenidos por la MDMA-AT con los de los tratamientos convencionales.
- OE3. Analizar el perfil de seguridad de la MDMA-AT.
- OE4. Explorar otros beneficios terapéuticos asociados a la MDMA-AT.
- OE5. Identificar las limitaciones metodológicas y las implicaciones clínicas de los estudios revisados, así como proponer líneas futuras de investigación en el uso de MDMA en contextos terapéuticos.

## **4. METODOLOGÍA**

### **4.1. Estrategia de búsqueda**

La revisión sistemática se ha desarrollado de acuerdo con el estándar PRISMA (Shamseer et al., 2015). La pregunta de investigación se formuló siguiendo la estrategia PICO (Mamédio et al., 2007), donde la población objetivo fueron adultos con TEPT (P), la intervención consistió en terapia asistida con MDMA (I), el grupo de comparación recibió tratamientos convencionales (C), y los resultados se centraron en la eficacia terapéutica (O).

Se han seleccionado dos bases de datos de gran alcance para realizar la búsqueda bibliográfica: PubMed y Scopus, consideradas las bases de datos de referencia por su cobertura y fiabilidad. Se llevó a cabo una búsqueda preliminar de la literatura con el objetivo de identificar los descriptores (palabras clave) más pertinentes. En base a la línea que seguían los diferentes estudios encontrados, se elaboró un listado de términos clave en inglés y castellano para utilizarlo como estrategias de búsqueda en las bases de datos. Se utilizó la siguiente expresión booleana: ("Post-Traumatic Stress Disorder" OR "PTSD" OR "Trauma-related disorders" OR "Combat-related PTSD") AND ("3,4-Methylenedioxymethamphetamine" OR "MDMA" OR "MDMA-assisted psychotherapy") AND ("Cognitive Behavioral Therapy" OR "CBT" OR "EMDR" OR "Antidepressants" OR "SSRIs" OR "Benzodiazepines" OR "Placebo" OR "Exposure Therapy") AND ("treatment efficacy" OR "symptom reduction" OR "CAPS-5" OR

"quality of life" OR "adverse effects" OR "Side effects" OR "Tolerability") en PubMed, y (("PTSD" OR "post-traumatic stress") AND ("MDMA" OR "MDMA-assisted psychotherapy") AND ("CBT" OR "EMDR" OR "antidepressants" OR "SSRIs" OR "benzodiazepines" OR "placebo") AND ("treatment efficacy" OR "symptom reduction" OR "quality of life" OR "side effects" OR "tolerability")) en Scopus.

La búsqueda bibliográfica finalizó el 6 de mayo de 2025, en la cual se obtuvieron un total de 52 resultados.

#### **4.2. Criterios de elegibilidad**

Los artículos seleccionados para la revisión sistemática deberán cumplir los siguientes criterios de inclusión:

- Ensayos clínicos controlados aleatorizados (RCT), estudios longitudinales, revisiones sistemáticas y metaanálisis publicados en revistas científicas revisadas por pares.
- Adultos diagnosticados con Trastorno de Estrés Postraumático, sin distinción de género, etnia o contexto.
- Terapia asistida con MDMA en un contexto clínico supervisado, es decir, debe de ser un protocolo clínico aprobado (no uso recreativo), combinada con psicoterapia.
- Tratamientos convencionales protocolizados para el TEPT, como terapia cognitivo-conductual (TCC), EMDR, antidepresivos (ISRS), benzodiazepinas o placebo.
- Trastorno de Estrés Postraumático (TEPT) como el diagnóstico primario y foco del presente estudio, pero pueden estar presentes comorbilidades asociadas como depresión, trastornos de ansiedad o consumo de sustancias.
- Evaluación de la reducción de síntomas del TEPT (medidas como la CAPS-5), efectos a corto y largo plazo, impacto en la calidad de vida y seguridad del tratamiento.
- Inglés o español.
- Publicación en los últimos 10 años para garantizar evidencia actualizada.
- A considerar: incluir estudios observacionales bien controlados si hay pocos RCT, ya que la evidencia en MDMA aún está en crecimiento.

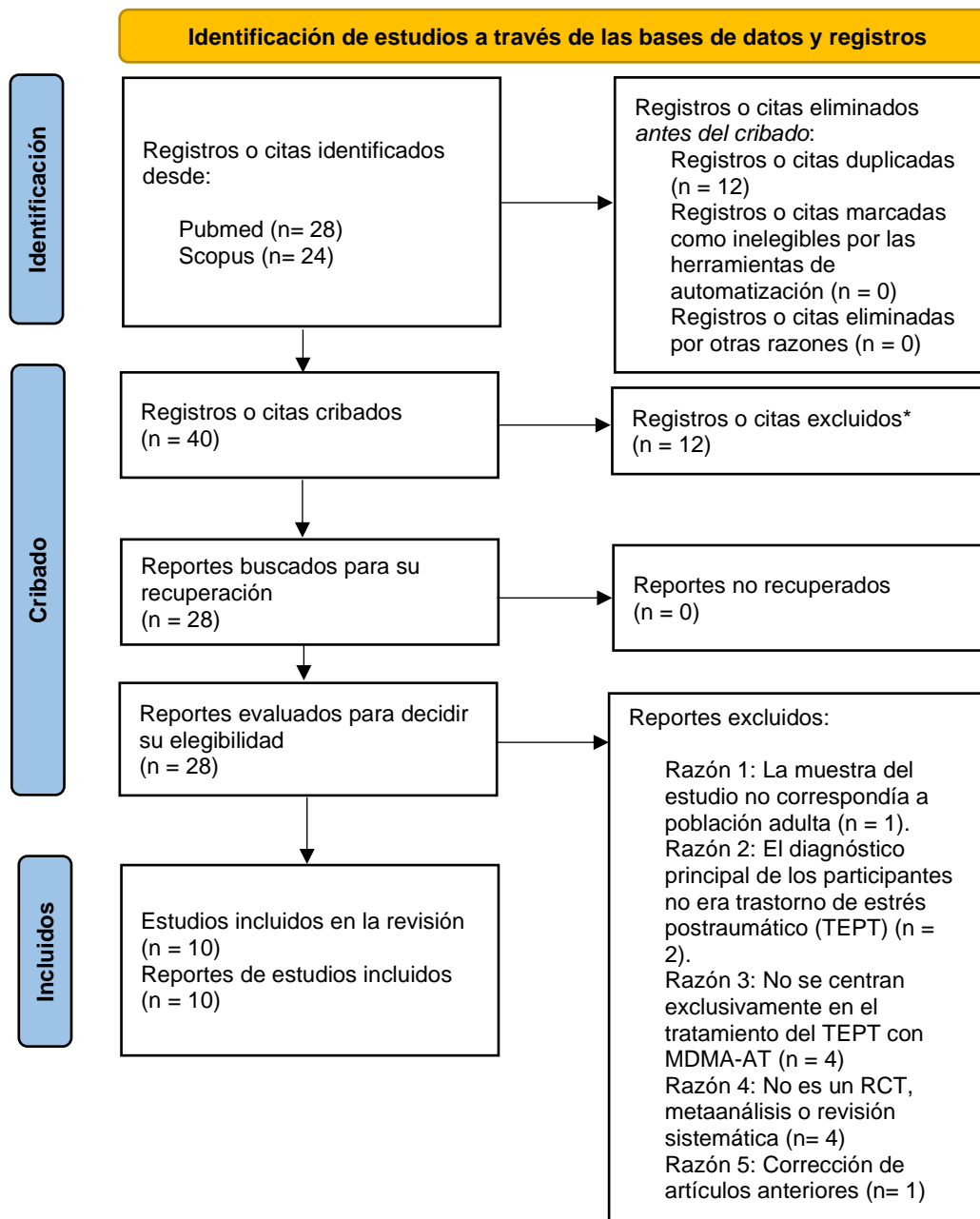
En relación con la hipótesis y los objetivos del trabajo, se van a tener en cuenta los siguientes criterios de exclusión:

- Estudios de caso, artículos de opinión, revisiones narrativas sin metodología sistemática, estudios en modelos animales (sin evidencia empírica o con un número muy reducido de muestra)
- Pacientes con otros trastornos psiquiátricos graves sin diagnóstico principal de TEPT (ej. esquizofrenia, trastorno bipolar no estabilizado)
- Uso de MDMA fuera del contexto terapéutico (consumo recreativo o no supervisado, lo que nos garantiza validez clínica).
- Estudios que no incluya una comparación con tratamientos convencionales o placebo.
- Estudios sin medición clara de la sintomatología del TEPT o sin datos relevantes sobre la eficacia del tratamiento.
- Estudios publicados en idiomas distintos a inglés o español.
- Estudios publicados hace más de 10 años, por no ajustarse al criterio de actualidad de la evidencia.

### **4.3. Selección de estudios y extracción de datos**

El proceso de selección de estudios se detalla en la Figura 1, siguiendo las recomendaciones del diagrama PRISMA. En primer lugar, se identificaron un total de 52 artículos tras realizar la búsqueda bibliográfica y aplicar criterios generales como el año de publicación. De estos, se eliminaron 12 por estar duplicados. Posteriormente, se realizó una revisión de títulos, lo que llevó a la exclusión de otros 12 estudios por no ser relevantes para los objetivos de esta revisión. A continuación, se llevó a cabo una lectura completa de los 28 artículos restantes para evaluar el cumplimiento de los criterios de inclusión y exclusión previamente establecidos. Como resultado, se excluyeron 18 estudios adicionales. Finalmente, se seleccionaron los estudios que cumplían con todos los criterios para ser incluidos en la síntesis cualitativa. En total se incluyeron 10 estudios en la revisión sistemática.

En cuanto a la extracción de datos, se seleccionaron los aspectos que permitían obtener información relevante de los estudios que se incluyeron tras su selección. Entre los datos extraídos se incluyeron: año de publicación, país de procedencia, características de la muestra, tipo de intervención, grupo control, medidas de resultado y principales conclusiones.



**Figura 1.**

Diagrama de flujo del proceso de selección de estudios según la plantilla oficial PRISMA 2020 (traducción al español). Adaptado de Page et al. (2021).

#### 4.4. Evaluación de calidad metodológica y riesgo de sesgo

Para garantizar la fiabilidad y validez de los artículos seleccionados en esta revisión sistemática, se evaluó su calidad metodológica y el riesgo de sesgo mediante dos

herramientas reconocidas: la escala *Physiotherapy Evidence Database* (PEDro) y la herramienta *Ameasurement Tool to Assess Systematic Reviews* (AMSTAR-2).

La escala PEDro (Anexo 1) se utilizó para evaluar los ensayos clínicos aleatorizados incluidos en la revisión sistemática. La escala está compuesta por 11 ítems, de los cuales 10 se puntúan, ya que el primer ítem se refiere a la validez externa y no se incluye en el cálculo del puntaje total. Los ítems evalúan aspectos clave del diseño metodológico, como la aleatorización, el ocultamiento de la asignación, el cegamiento de participantes, terapeutas y evaluadores, el análisis por intención de tratar, la comparabilidad de grupos al inicio del estudio, la presentación de medidas de resultado en al menos un 85 % de los participantes y la inclusión de medidas de variabilidad y análisis estadístico apropiado. La puntuación total permite clasificar los estudios en niveles de calidad metodológica, siendo esta: alta, moderada o baja, proporcionando una estimación del riesgo de sesgo asociado.

Por otro lado, la herramienta AMSTAR-2 (Anexo 2) fue empleada para evaluar detalladamente la calidad metodológica de las revisiones sistemáticas incluidas. Esta herramienta está compuesta por 16 ítems, que valoran aspectos como la existencia de un protocolo previo, la exhaustividad de la búsqueda bibliográfica, la justificación de criterios de inclusión y exclusión, la evaluación del riesgo de sesgo de los estudios primarios, la adecuación de los métodos estadísticos empleados en los metaanálisis (en caso de haberse realizado), y la evaluación del posible conflicto de intereses. AMSTAR permite clasificar las revisiones como de calidad alta, moderada o baja, ayudando a determinar la fiabilidad de los resultados obtenidos y la consistencia de las conclusiones formuladas por los autores.

## **5. RESULTADOS**

### **5.1. Características generales de los estudios**

Todos los estudios incluidos en esta revisión son ensayos clínicos aleatorizados (RCTs) o estudios piloto controlados, lo que garantiza un alto nivel de evidencia empírica, o revisiones sistemáticas con metaanálisis de RCTs que permiten recopilar los efectos del tratamiento en muestras amplias. Se han añadido un total de 10 estudios, 6 fueron RCTs (Tabla 1) y 4 revisiones sistemáticas (Tabla 2). El rango de estudios en el que se encuentra la publicación de los estudios va desde 2018 hasta 2024, lo que supone un rango temporal reciente. El tamaño de las muestras va desde 23 participantes hasta más de 100, siendo todos ellos adultos diagnosticados con TEPT, aunque algunos estudios Por lo general, los

grupos de tratamiento y control están equilibrados, aunque algunos estudios presentan muestras pequeñas o desequilibrios importantes, lo que limita parcialmente la generalización de los resultados.

Todos los estudios aplican un protocolo clínico de MDMA-AT, en la que se combina la administración de MDMA con psicoterapia integradora llevada a cabo por terapeutas especializados. Lo habitual son dos o tres sesiones experimentales con MDMA, con dosis que varían desde 75 mg hasta 125 mg, a las que en ocasiones se añade una dosis suplementaria, que suele ser la mitad a la dosis inicial. Las sesiones experimentales se intercalan con tres sesiones preparatorias previas y entre tres y nueve sesiones de integración posteriores, todo esto se realiza en un entorno clínico seguro. En cuanto al grupo control, la mayoría de los estudios utilizan placebo y psicoterapia idéntica al grupo MDMA-AT, mientras que otros emplean dosis muy bajas de MDMA como comparador activo

En cuanto a las variables evaluadas, el instrumento principal empleado en todos los estudios para medir la sintomatología del TEPT es la CASP-5 (Clinician-Administered PTSD Scale for DSM-5). Como medidas secundarias, se utilizan también herramientas como la SDS (Sheehan Disability Scale) para evaluar la discapacidad funcional, la PTGI (Posttraumatic Growth Inventory) para el crecimiento postraumático, la BDI-II (Beck Depression Inventory-II) para sintomatología depresiva, la DES-II (Dissociative Experiences Scale-II) para evaluar disociación, y la PSQI (Pittsburgh Sleep Quality Index) para la calidad del sueño. Además, algunos estudios incluyen el análisis de biomarcadores epigenéticos relacionados con el eje HPA y los receptores de glucocorticoides, como el gen NR3C1, y todos recogen datos sobre eventos adversos (AEs y TEAEs) para valorar la seguridad del tratamiento.

Tabla 1. Resultados extraídos de los ensayos clínicos aleatorizados

Referencia completa	Tamaño de la muestra	Tipo de intervención	Grupo control o tratamiento convencional	Resultados medidos	Resultados principales	Limitaciones del estudio
<b>Ching et al. (2022),</b> <i>Journal Of Psychopharmacology</i>	N = 127 (83 en grupo MDMA y 44 en grupo placebo). MDMA-AT BIPOC: n = 20 MDMA-AT No hisp. blancos: n = 63 Placebo-AT BIPOC: n = 17 Placebo-AT No hisp. blancos: n = 27	Ensayo clínico con 3 sesiones de dosificación de MDMA. 80/40 mg (1ª sesión), 120/60 mg (2ª y 3ª sesiones). Psicoterapia integradora antes, durante y después del tratamiento con co-terapeutas formados.	Grupo placebo con la misma psicoterapia que MDMA-AT.	CAPS-5 para síntomas de TEPT. RCI (Reliable Change Index) para evaluar mejoría de sintomatología TEPT. Eventos adversos, incluyendo efectos secundarios físicos y emocionales.	Reducción de síntomas de TEPT en todos los grupos. MDMA-AT más eficaz que placebo en no hispanos blancos. Mejora no tan significativa en BIPOC. Efectos secundarios leves (cefalea, insomnio, ansiedad).	Grupos desequilibrados. Búsqueda de participantes no aleatoria (se escogían por etnias).
<b>Gorman et al. (2020),</b> <i>Journal of Traumatic Stress</i>	N = 60 (45 en el grupo MDMA y 15 en el grupo control con placebo).	Ensayo clínico con 2 sesiones de intervención de MDMA (75–125 mg), más 3 sesiones de preparación y otras 3 de integración. Posibilidad de dosis suplementaria (½ dosis inicial) entre 1,5–2,5 h después.	Grupo control con dosis muy baja (0–40 mg) de MDMA) y misma psicoterapia.	CAPS-IV para síntomas de TEPT. PTGI para evaluar cambios positivos percibidos. Medidas tomadas en: línea base, postratamiento, y seguimiento a 12 meses.	Reducción significativa de TEPT y aumento de PTG con MDMA-AT. Al año, el 67.3 % no cumplía criterios de TEPT. Sin efectos adversos graves ni abuso de MDMA.	Muestra pequeña (grupos pequeños y desequilibrados, había más participantes en el grupo MDMA).
<b>Lewis et al. (2023),</b> <i>Frontiers In Psychiatry</i>	N = 23 (16 en el grupo MDMA-AT, y 7 en el grupo Placebo-AT).	Estudio piloto de 3 sesiones experimentales de MDMA (8 horas) (80–180 mg por sesión) y 3 sesiones de integración por la sesión experimental (90 minutos), más psicoterapia integradora.	Grupo placebo con psicoterapia idéntica a la del grupo MDMA-AT, sin administración de MDMA.	CAPS-5 para síntomas de TEPT. Metilación del ADN en genes del eje HPA (CRHR1, FKBP5, NR3C1). Cambios medidos en 259 sitios CpG usando muestras de saliva.	El grupo MDMA-AT mostró mayor cambio de metilación que el Placebo-AT en el gen NR3C1. Los participantes del grupo MDMA-AT puntuaron significativamente menos que el grupo placebo en el CAPS-5 (postratamiento) (17,94% frente a 30,77%).	Muestra muy pequeña. Requerimiento de validación con estudios más grandes. Uso de saliva en vez de tejido cerebral (para el análisis de la metilación del ADN).
<b>Mitchell et al. (2021),</b> <i>Nature Medicine</i>	N = 90 (45 en el grupo MDMA-AT y 45 en el grupo Placebo-AT, de manera aleatoria).	Ensayo clínico de 3 sesiones experimentales con MDMA (80–120 mg, con una dosis suplementaria de 40–60 mg) en un entorno terapéutico controlado, 3 sesiones preparatorias y 9 sesiones de integración.	Grupo placebo con psicoterapia idéntica a la del grupo MDMA-AT, sin administración de MDMA.	CAPS-IV para síntomas de TEPT. SDS como medida secundaria de funcionalidad. Seguimiento de eventos adversos, ideación suicida y prolongación del QT.	Reducción significativa de la puntuación del grupo MDMA en CAPS-IV (24,4% frente a 13,9%), en comparación al grupo placebo. La mayor parte del grupo MDMA ya no cumplía los criterios del TEPT, frente al grupo placebo (67% frente a 32%).	Duración del seguimiento del tratamiento limitada (2 meses).

Referencia completa	Tamaño de la muestra	Tipo de intervención	Grupo control o tratamiento convencional	Resultados medidos	Resultados principales	Limitaciones del estudio
Mitchell et al. (2023b), <i>Nature Medicine</i> (corrección de Mitchell et al. 2023a)	N = 104 (53 en el grupo MDMA-At y 51 en Placebo-AT).	Ensayo clínico de 3 sesiones experimentales con MDMA (80-120 mg con una dosis suplementaria de 40-60 mg), 3 sesiones preparatorias y 9 sesiones de integración. Terapia conducida por terapeutas capacitados.	Grupo placebo con psicoterapia idéntica a la del grupo MDMA-AT, sin administración de MDMA.	CAPS-IV para síntomas de TEPT. SDS como medida secundaria de funcionalidad. Seguimiento de eventos adversos emergentes del tratamiento (TEAEs).	Reducción significativa del grupo MDMA-AT en CAPS-IV en comparación al grupo placebo (23,7% frente a 14,8%). La mayor parte del grupo MDMA ya no cumplía con los criterios de TEPT al final del estudio en comparación al grupo placebo (71,2% frente a 47,6%).	Necesidad de mayor número de participantes, y mayor tiempo de seguimiento tras el tratamiento.
O'Alora et al. (2018c), <i>Journal Of Psychopharmacology</i>	N = 28 (con TEPT crónico, unos recibían más dosis que otros).	Ensayo clínico con 2 sesiones experimentales con MDMA (100 mg o 125 mg, con una dosis suplementaria de 40mg para grupo control), 3 sesiones preparatorias y múltiples sesiones de integración.  Terapia conducida por terapeutas capacitados.	Grupo control con una dosis muy baja de MDMA (40mg).	CAPS-IV para síntomas de TEPT. Evaluaciones adicionales: BDI-II, DES-II, PSQI.	Reducción significativa de la puntuación de los grupos de dosis activa en comparación a los de dosis baja en CAPS-IV (reducción de los síntomas de la dosis activa: 100 mg: 24,4% y 125 mg: 26,3%, frente a una reducción del 11,5% del grupo control). Tras pasar 12 meses, el 76% participantes ya no cumplían los criterios del TEPT. No se observaron efectos secundarios graves por el MDMA.	Tamaño de la muestra pequeño y falta de un grupo placebo completamente inactivo del tratamiento con MDMA.

Tabla 2. Resultados extraídos de las revisiones sistemáticas y metaanálisis

Referencia completa	Nº de artículos incluidos	Tipo de estudio que incluye	Resultados principales
Illingworth et al. (2020), <i>Journal Of Psychopharmacology</i>	4 ensayos clínicos aleatorizados	Ensayos clínicos.	El MDMA disminuyó de manera significativa los síntomas de TEPT, con dosis de 75 mg (reduciendo los síntomas de TEPT un 46,9%) y 125 mg (reduciendo los síntomas de TEPT un 21%), además de reducir los síntomas depresivos con 75 mg. Los efectos positivos se mantuvieron al menos un mes después del tratamiento. Los efectos secundarios eran leves-moderados (en el grupo MDMA): náuseas, falta de apetito...
Shahrouf et al. (2024), <i>Neuropsychopharmacology Reports</i>	9 ensayos clínicos aleatorizados	Ensayos clínicos aleatorizados que evalúan la seguridad y eficacia de la MDMA-AT en pacientes con TEPT.	Reducción significativa de los síntomas de TEPT en comparación a los grupos control. No se encontraron eventos adversos a causa del tratamiento con MDMA, es decir, el tratamiento era seguro.
Smith et al. (2021b), <i>The Journal Of Clinical Pharmacology</i> Yang et al. (2024), <i>Psychiatry Research</i>	6 estudios únicos y 2 estudios adicionales de seguimientos a largo plazo 7 ensayos clínicos aleatorizados	Ensayos clínicos aleatorizados sobre la MDMA-AT para TEPT. Ensayos clínicos aleatorizados que evalúan la eficacia y seguridad de la MDMA-AT en pacientes con TEPT.	Reducción significativa de los síntomas de TEPT, además de mayor probabilidad de mejoras clínicas para el grupo MDMA. Efectos adversos leves y transitorios (ansiedad, náuseas, bruxismo, cefalea). Reducción significativa de los síntomas de TEPT con MDMA-AT. Se encuentran efectos adversos como tensión muscular, náuseas y pérdidas de apetito.

## **5.2. Eficacia de la MDMA-AT en la reducción de síntomas de TEPT**

La mayoría de los estudios revisados coinciden en señalar una reducción significativa de los síntomas del TEPT tras la intervención con MDMA-AT. En los ensayos clínicos controlados, los participantes que recibieron MDMA-AT mostraron mejoras clínicamente relevantes en la escala de evaluación CAPS-5 en comparación con los grupos placebo, medido antes y después del tratamiento grupos (Ching et al., 2022; Mitchell et al., 2021; 2023b; Lewis et al., 2023).

Estas mejoras incluían una disminución en la frecuencia e intensidad de recuerdos intrusivos, hipervigilancia, evitación y síntomas disociativos. En algunos estudios, más del 50% de los participantes dejaron de cumplir criterios diagnósticos de TEPT al finalizar el tratamiento, y estos efectos se mantenían en los seguimientos a medio y largo plazo. Estos hallazgos sugieren que la combinación de MDMA y un abordaje psicoterapéutico estructurado constituye una intervención altamente eficaz para el abordaje del trauma resistente a tratamientos convencionales (Mitchell et al., 2021; 2023b; Gorman et al. 2020; Ot'abora et al., 2018; Smith et al., 2021b; Illingworth et al. 2020).

## **5.3. Mejoras funcionales y crecimiento postraumático**

Además de la reducción de síntomas de TEPT, algunos estudios evaluaron variables complementarias que permiten captar mejor el impacto terapéutico. Una de ellas es el PTG, medido con la escala PTGI, la cual mide el crecimiento psicológico positivo derivado del afrontamiento de experiencias traumáticas. Gorman et al. (2020) encontró que, además de la mejora en síntomas, los participantes tratados con MDMA-AT mostraron incrementos significativos en la escala PTGI en el grupo experimental, asociado al procesamiento emocional profundo que facilita la MDMA.

Otra de las variables medidas fue la funcionalidad general, en la cual se utilizó para medirla la SDS. A través de esta, se observaron mejoras funcionales relevantes en el grupo MDMA-AT, con mayor capacidad para desenvolverse en la vida diaria y menor interferencia del trauma (Mitchell et al., 2021; 2023b).

Estos resultados nos muestran que los efectos terapéuticos de la MDMA-AT no se limitan solamente a la remisión sintomática, sino que también impactan positivamente en el bienestar psicológico y la funcionalidad del paciente.

#### **5.4. Mantenimiento de los efectos a largo plazo**

Una de las categorías más destacada es la persistencia del efecto terapéutico tras el tratamiento. En varios estudios con seguimiento de 12 meses se evidenció que una parte considerable de los participantes ya no cumplía criterios diagnósticos de TEPT pasado un año del tratamiento con MDMA-AT.

Concretamente, Gorman et al. (2020) mostró que el 67,3 % del grupo tratado con MDMA no cumplía criterios de TEPT al cabo de un año, mientras que Ot'altura et al. (2018) reportó un porcentaje aún mayor (76 %) en el mismo periodo. Este mantenimiento de la mejora clínica sugiere una eficacia sostenida a largo plazo, aunque otros estudios carecen de seguimiento prolongado.

#### **5.5. Seguridad y efectos adversos de la MDMA-AT**

Un hallazgo importante de los estudios es que la MDMA-AT presenta un perfil de seguridad favorable (Shahrour et al., 2024; Yang et al. 2024), ya que no se observaron efectos adversos graves, ni se registraron pensamientos suicidas o un abuso posterior de la sustancia tras el tratamiento (Mitchell et al., 2021; 2023b; Lewis et al., 2023; Gorman et al. 2020; Shahrour et al., 2024; Smith et al., 2021b).

Si es cierto que se registraron efectos secundarios leves o moderados, que incluían: cefalea, insomnio, ansiedad, náuseas, tensión muscular, pérdida de apetito o bruxismo. Sin embargo, estos efectos fueron transitorios y no afectaron a la continuidad del tratamiento (Mitchell et al., 2021; 2023b; Shahrour et al., 2024; Smith et al., 2021b). Además, metaanálisis recientes (Shahrour et al., 2024; Smith et al., 2021b) corroboran la seguridad del tratamiento, reforzando su aplicabilidad clínica.

#### **5.6. Variables moderadoras y resultados biológicos**

Algunos estudios exploraron algunos de los factores que pueden influir en la eficacia del tratamiento. Uno de ellos encontró que la etnia a la que se procede puede actuar como variable moderadora, observando una mayor eficacia de la MDMA-AT en participantes no hispanos blancos frente al tratamiento con placebo (Placebo-AT), mientras que, en el grupo de población identificada como personas negras, indígenas y de color (BIPOC), la mejora con MDMA-AT no fue significativamente superior al placebo. Esta diferencia podría estar relacionada con variables culturales, experiencias previas con el sistema de salud o factores contextuales, y merece mayor investigación, aunque si es cierto que se redujeron los síntomas del TEPT en todos los grupos (Ching et al., 2022;

Mitchell et al., 2021; 2023b; Lewis et al., 2023; Gorman et al. 2020; Ot'adora et al., 2018; Shahrouf et al., 2024; Smith et al., 2021b; Illingworth et al. 2020; Yang et al. 2024).

Otro de los factores que pueden afectar a la eficacia del tratamiento son los mecanismos biológicos, concretamente la metilación del ADN en genes del eje HPA (NR3C1, FKBP5, CRHR1). Se observó un mayor cambio de metilación en el gen NR3C1 en el grupo MDMA-AT, lo que podría estar vinculado a una modulación más adaptativa del estrés (Lewis et al., 2023). Estos resultados preliminares abren la puerta a futuras investigaciones sobre los mecanismos neurobiológicos de la MDMA-AT.

### **5.7. Protocolos de intervención y dosis utilizadas**

En los estudios revisados, se llevaron a cabo tres sesiones experimentales con administración de MDMA, con dosis que oscilaban entre 75 mg y 125 mg, acompañadas en algunos casos de una dosis suplementaria opcional (generalmente la mitad de la dosis inicial), administrada entre 1,5 y 2,5 horas después. Estas sesiones se enmarcaban en un protocolo terapéutico estructurado, que incluía aproximadamente tres sesiones preparatorias previas y entre tres y nueve sesiones de integración posteriores a la administración de la sustancia (Ching et al., 2022; Mitchell et al., 2021; 2023b; Lewis et al., 2023; Gorman et al. 2020; Ot'adora et al., 2018; Illingworth et al. 2020).

Tanto en los grupos experimentales como en los controles con placebo, la psicoterapia fue conducida por co-terapeutas debidamente formados. La combinación de MDMA y un acompañamiento psicoterapéutico especializado y estructurado se ha señalado como un factor clave para la obtención de efectos terapéuticos significativos, al facilitar la conexión emocional y la elaboración de experiencias traumáticas (Ching et al., 2022; Mitchell et al., 2021; 2023b; Gorman et al. 2020; Illingworth et al. 2020).

## **6. DISCUSIÓN**

La evidencia revisada apoya de forma empírica que la MDMA-AT es un tratamiento eficaz para la reducción de los síntomas del TEPT, tal como demuestran los estudios incluidos. En múltiples ensayos clínicos controlados se observaron disminuciones significativas en las puntuaciones de la escala CAPS-5, las cuales fueron empleadas para evaluar clínicamente la gravedad de los síntomas de TEPT (Mitchell et al., 2021; 2023b; Lewis et al., 2023; Ching et al., 2022; Gorman et al. 2020).

Diversos estudios muestran que la mayoría de los pacientes tratados con MDMA-AT ya no cumplían los criterios de TEPT tras el tratamiento, con tasas de remisión que

oscilaron entre el 67 % y el 76 %, frente a porcentajes menores en los grupos placebo (Gorman et al. 2020; Mitchell et al., 2021, 2023b; Ot'adora et al., 2018).

También, se evidencia una mayor eficacia clínica en los tratamientos con MDMA en comparación con psicoterapia sola o dosis mínimas sin efecto activo (Mitchell et al., 2021, 2023b; Ot'adora et al., 2018). Aunque, si es cierto que, los estudios revisados no comparan directamente la MDMA-AT con tratamientos convencionales como los ISRS, pero si lo hacen con intervenciones de psicoterapeutas. Gracias a esta comparación, se puede valorar la contribución de la sustancia a la mejora clínica.

Por otro lado, se observaron en los ensayos clínicos unos porcentajes de reducción en la puntuación de la escala CASP del grupo MDMA-AT muy considerables frente al grupo Placebo-AT (Mitchell et al. 2023b; Ot'adora et al. 2018). Además, se evidencia que la MDMA-AT produce una reducción de los síntomas de un 46,9% con dosis de 75 mg, en comparación a las terapias tradicionales, las cuales muestran tasas inferiores además de una mayor prevalencia de abandono (Illingworth et al. 2020). Esto sugiere que la MDMA-AT potencia el efecto de la psicoterapia frente a otras intervenciones estándares.

En cuanto al perfil de seguridad de la MDMA-AT, el conjunto de estudios analizados presenta un perfil de seguridad favorable, sin eventos adversos graves, ni signos de abuso o dependencia tras la administración del tratamiento, ni signos de neurotoxicidad o ideación suicida vinculada al tratamiento (Mitchell et al. 2023b, Gorman et al. 2020, Shahrour et al. 2024, Smith et al. 2021b). Aunque es cierto que se observaron efectos secundarios de carácter leve o moderado, como cefalea, insomnio, tensión muscular, náuseas (Gorman et al., 2020; Mitchell et al., 2021), bruxismo o tensión muscular (Shahrour et al., 2024; Smith et al., 2021b). Por tanto, se demostró que la MDMA-AT es segura cuando se administra en contextos clínicos controlados.

Además, con esta revisión sistemática se pretendían explorar otros beneficios terapéuticos asociados a la MDMA-AT más allá de la reducción de los síntomas de TEPT. En algunos estudios se observó aumento significativo en el PTG (Gorman et al., 2020), mejoras en la funcionalidad diaria mediante la escala SDS, observando mayor recuperación en la vida social, laboral y familiar en el grupo experimental (Mitchell et al. 2021, 2023b). Incluso, se sugieren enfoques innovadores al explorar los cambios epigenéticos en el grupo MDMA-AT, lo que sugiere que el tratamiento podría producir efectos biológicos duraderos más allá de la mejora sintomática, abriendo nuevas vías para comprender su mecanismo de acción (Lewis et al., 2023). Gracias a esto, se han

identificado beneficios terapéuticos adicionales más allá del alivio sintomático del TEPT, con un gran impacto en la calidad de vida y procesos neurobiológicos de los pacientes.

A pesar de los hallazgos obtenidos, es importante considerar algunas limitaciones metodológicas presentes en los estudios revisados que deben de tenerse en cuenta a la hora de la interpretar los resultados. En algunos estudios se observa un tamaño muestral reducido o un desequilibrio en los grupos MDMA-AT y Placebo-AT (Lewis et al., 2023; Ot'olora et al., 2018; Gorman et al., 2020; Ching et al., 2022; Mitchell et al. 2023b). Además, en el estudio de Mitchell et al., 2021, solo realizaron seguimientos a corto plazo. Estas limitaciones pueden afectar a la solidez y generalización de los resultados, teniendo implicaciones clínicas importantes ya que la MDMA-AT se presenta como una opción terapéutica innovadora, y esto puede perjudicar su validez clínica. Por ello, para futuras investigaciones, se propone la ampliación del tamaño muestral y la diversidad poblacional de los ensayos clínicos, además de una evaluación rigurosa de la eficacia de la MDMA-AT en comparación a tratamientos farmacológicos tradicionales. Otra de las propuestas es la profundización en los mecanismos neurobiológicos subyacentes al tratamiento del TEPT, mediante estudios genéticos y neurológicos, además de la realización de seguimientos a largo plazo que evalúen los efectos terapéuticos del tratamiento, de esta manera, se podrían encontrar nuevas direcciones para el avance científico en este campo tan innovador y poco estudiado en la actualidad.

Esta revisión sistemática respalda que la MDMA-AT es una intervención segura y eficaz para el tratamiento del TEPT, con beneficios que van más allá de los síntomas principales del TEPT, mejorando tanto la funcionalidad como la calidad de vida de las personas. Aunque hay limitaciones metodológicas en los estudios revisados, los resultados de estos muestran un gran potencial terapéutico. La síntesis que se ha realizado mediante PRISMA refuerza la importancia de la continuación de la investigación con enfoques innovadores.

## REFERENCIAS

- American Psychiatric Association (2014). Manual diagnóstico y estadístico de trastornos mentales. (5.ª ed.). Editorial Médica Panamericana.
- American Psychological Association, APA. (2017a). Clinical Practice Guideline for the Treatment of PTSD. Recuperado de <http://www.apa.org/ptsd-guideline/ptsd.pdf>  
American Psychological Association, APA. (2017b). PTSD Clinical Practice Guideline: Appendices. Recuperado de <http://www.apa.org/ptsd-guideline/appendices.pdf>
- Atwoli, L., Stein, D. J., Koenen, K. C., & McLaughlin, K. A. (2015). Epidemiology of posttraumatic stress disorder. *Current Opinion In Psychiatry*, 28(4), 307-311. <https://doi.org/10.1097/ycp.0000000000000167>
- Ching, T. H., Williams, M. T., Wang, J. B., Jerome, L., Yazar-Klosinski, B., Emerson, A., & Doblin, R. (2022). MDMA-assisted therapy for posttraumatic stress disorder: A pooled analysis of ethnoracial differences in efficacy and safety from two Phase 2 open-label lead-in trials and a Phase 3 randomized, blinded placebo-controlled trial. *Journal Of Psychopharmacology*, 36(8), 974-986. <https://doi.org/10.1177/02698811221104052>
- Colado, M. (2008). Éxtasis (MDMA) y drogas de diseño: estructura, farmacología, mecanismos de acción y efectos en el ser humano. *Trastornos Adictivos*, 10(3), 175-182. [https://doi.org/10.1016/s1575-0973\(08\)76364-5](https://doi.org/10.1016/s1575-0973(08)76364-5)
- Colado, M. (2008b). Éxtasis (MDMA): estudios neurobiológicos en el laboratorio. *Trastornos Adictivos*, 10(3), 183-189. [https://doi.org/10.1016/s1575-0973\(08\)76365-7](https://doi.org/10.1016/s1575-0973(08)76365-7)
- Costa, G., & Gołembowska, K. (2021). Neurotoxicity of MDMA: Main effects and mechanisms. *Experimental Neurology*, 347, 113894. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2021.113894>
- G, M. O., Grigsby, J., Poulter, B., Van Derveer, J. W., Giron, S. G., Jerome, L., Feduccia, A. A., Hamilton, S., Yazar-Klosinski, B., Emerson, A., Mithoefer, M. C., & Doblin, R. (2018c). 3,4-Methylenedioxymethamphetamine-assisted psychotherapy for treatment of chronic posttraumatic stress disorder: A randomized phase 2 controlled trial. *Journal Of Psychopharmacology*, 32(12), 1295-1307. <https://doi.org/10.1177/0269881118806297>

- Gorman, I., Belser, A. B., Jerome, L., Hennigan, C., Shechet, B., Hamilton, S., Yazar-Klosinski, B., Emerson, A., & Feduccia, A. A. (2020). Posttraumatic Growth After MDMA-Assisted Psychotherapy for Posttraumatic Stress Disorder. *Journal Of Traumatic Stress, 33*(2), 161-170. <https://doi.org/10.1002/jts.22479>
- Illingworth, B. J., Lewis, D. J., Lambarth, A. T., Stocking, K., Duffy, J. M., Jelen, L. A., & Rucker, J. J. (2020). A comparison of MDMA-assisted psychotherapy to non-assisted psychotherapy in treatment-resistant PTSD: A systematic review and meta-analysis. *Journal Of Psychopharmacology, 35*(5), 501-511. <https://doi.org/10.1177/0269881120965915>
- Illingworth, B. J., Lewis, D. J., Lambarth, A. T., Stocking, K., Duffy, J. M., Jelen, L. A., & Rucker, J. J. (2020b). A comparison of MDMA-assisted psychotherapy to non-assisted psychotherapy in treatment-resistant PTSD: A systematic review and meta-analysis. *Journal Of Psychopharmacology, 35*(5), 501-511. <https://doi.org/10.1177/0269881120965915>
- Lewis, C. R., Tafur, J., Spencer, S., Green, J. M., Harrison, C., Kelmendi, B., Rabin, D. M., Yehuda, R., Yazar-Klosinski, B., & Cahn, B. R. (2023). Pilot study suggests DNA methylation of the glucocorticoid receptor gene (NR3C1) is associated with MDMA-assisted therapy treatment response for severe PTSD. *Frontiers In Psychiatry, 14*. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2023.959590>
- Maercker, A., Brewin, C. R., Bryant, R. A., Cloitre, M., Van Ommeren, M., Jones, L. M., Humayan, A., Kagee, A., Llosa, A. E., Rousseau, C., Somasundaram, D. J., Souza, R., Suzuki, Y., Weissbecker, I., Wessely, S. C., First, M. B., & Reed, G. M. (2013). Diagnosis and classification of disorders specifically associated with stress: proposals for ICD-11. *World Psychiatry, 12*(3), 198-206. <https://doi.org/10.1002/wps.20057>
- Mamédio, C., Andrucio de Mattos, C., & Cuce, M. (2007). The PICO strategy for the research question construction and evidence search. *Revista Latino-Americana de Enfermagem, 15*(3), 508-511. doi: 10.1590/S0104-1169200700030002
- Mitchell, J. M., Bogenschutz, M., Lilienstein, A., Harrison, C., Kleiman, S., Parker-Guilbert, K., G, M. O., Garas, W., Paleos, C., Gorman, I., Nicholas, C., Mithoefer, M., Carlin, S., Poulter, B., Mithoefer, A., Quevedo, S., Wells, G., Klaire, S. S., Van Der Kolk, B., . . . Doblin, R. (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/s41591-021-01336-3>

Mitchell, J. M., G, M. O., Van Der Kolk, B., Shannon, S., Bogenschutz, M., Gelfand, Y., Paleos, C., Nicholas, C. R., Quevedo, S., Balliett, B., Hamilton, S., Mithoefer, M., Kleiman, S., Parker-Guilbert, K., Tzarfaty, K., Harrison, C., De Boer, A., Doblin, R., Yazar-Klosinski, B., . . . Emerson, A. (2023). MDMA-assisted therapy for moderate to severe PTSD: a randomized, placebo-controlled phase 3 trial. *Nature Medicine*, 29(10), 2473-2480.

<https://doi.org/10.1038/s41591-023-02565-4>

Mitchell, J. M., G, M. O., Van Der Kolk, B., Shannon, S., Bogenschutz, M., Gelfand, Y., Paleos, C., Nicholas, C. R., Quevedo, S., Balliett, B., Hamilton, S., Mithoefer, M., Kleiman, S., Parker-Guilbert, K., Tzarfaty, K., Harrison, C., De Boer, A., Doblin, R., Yazar-Klosinski, B., . . . Emerson, A. (2023b). MDMA-assisted therapy for moderate to severe PTSD: a randomized, placebo-controlled phase 3 trial. *Nature Medicine*, 29(10), 2473-2480.

<https://doi.org/10.1038/s41591-023-02565-4>

Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., ... & Moher, D. (2021). *The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews*. *BMJ*, 372,

n71. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>

Reyes-Gualtero, R. A., García-Aguirre, J. F., Cardona-Londoño, K., & Orrego-Cardozo, M. (2022). Marcadores genéticos en el trastorno por estrés postraumático: polimorfismos en SLC6A4 y BDNF. *Tesis Psicológica*, 17(2), 1-36.

<https://doi.org/10.37511/tesis.v17n2a3>

Shahrour, G., Sohail, K., Elrais, S., Khan, M. H., Javeid, J., Samdani, K., Mansoor, H., Hussain, S. I., Sharma, D., Ehsan, M., & Nashwan, A. J. (2024). MDMA-assisted psychotherapy for the treatment of PTSD: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs).

*Neuropsychopharmacology Reports*. <https://doi.org/10.1002/npr2.12485>

Shahrour, G., Sohail, K., Elrais, S., Khan, M. H., Javeid, J., Samdani, K., Mansoor, H., Hussain, S. I., Sharma, D., Ehsan, M., & Nashwan, A. J. (2024b). MDMA-assisted psychotherapy for the treatment of PTSD: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs). *Neuropsychopharmacology Reports*.

<https://doi.org/10.1002/npr2.12485>

- Shamseer, L., Moher, D., Clarke, M., Gherzi, D., Liberati, A., Petticrew, M. Stewart, L. (2015). Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015: Elaboration and explanation. *BMJ*, 349(7647), 1-25. <https://doi.org/10.1136/bmj.g7647>
- Singh, B. (2025). MDMA-Assisted Therapy for Post-Traumatic Stress Disorder: Regulatory Challenges and a Path Forward. *CNS Drugs*. <https://doi.org/10.1007/s40263-025-01162-y>
- Smith, K. W., Sicignano, D. J., Hernandez, A. V., & White, C. M. (2021b). MDMA-Assisted Psychotherapy for Treatment of Posttraumatic Stress Disorder: A Systematic Review With Meta-Analysis. *The Journal Of Clinical Pharmacology*, 62(4), 463-471. <https://doi.org/10.1002/jcph.1995>
- Song, B., Moon, K., Upreti, V. V., Eddington, N. D., & Lee, I. J. (2010). Mechanisms of MDMA (Ecstasy)-Induced Oxidative Stress, Mitochondrial Dysfunction, and Organ Damage. *Current Pharmaceutical Biotechnology*, 11(5), 434-443. <https://doi.org/10.2174/138920110791591436>
- Wolfgang, A. S., Fonzo, G. A., Gray, J. C., Krystal, J. H., Grzenda, A., Widge, A. S., Kraguljac, N. V., McDonald, W. M., Rodriguez, C. I., & Nemeroff, C. B. (2025). MDMA and MDMA-Assisted Therapy. *American Journal Of Psychiatry*, 182(1), 79-103. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.20230681>
- World Health Organization: WHO. (2024, 27 mayo). *Trastorno de estrés postraumático*. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/post-traumatic-stress-disorder>
- Yang, J., Wang, N., Luo, W., & Gao, J. (2024). The efficacy and safety of MDMA-assisted psychotherapy for treatment of posttraumatic stress disorder: A systematic review and meta-analysis from randomized controlled trials. *Psychiatry Research*, 339, 116043. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2024.116043>
- Yong, A. S. J., Bratuskins, S., Sultani, M. S., Blakeley, B., Davey, C. G., & Bell, J. S. (2025). Safety and efficacy of methylenedioxymethamphetamine (MDMA)-assisted psychotherapy in post-traumatic stress disorder: An overview of systematic reviews and meta-analyses. *Australian & New Zealand Journal Of Psychiatry*. <https://doi.org/10.1177/00048674251315642>

## ANEXOS

### Anexo 1

#### *Evaluación de la Calidad Metodológica con Escala PEDro*

<b>Artículo</b>	<b>Criterio 1</b>	<b>Criterio 2</b>	<b>Criterio 3</b>	<b>Criterio 4</b>	<b>Criterio 5</b>	<b>Criterio 6</b>	<b>Criterio 7</b>	<b>Criterio 8</b>	<b>Criterio 9</b>	<b>Criterio 10</b>	<b>Criterio 11</b>	<b>Puntuación total (0–10)</b>
Ching et al. (2022)	Sí	Sí	Sí	Sí	No	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	8
Gorman et al. (2020)	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	10
Lewis et al. (2023)	Sí	Sí	No	Sí	No	No	No	Sí	Sí	Sí	Sí	6
Mitchell et al. (2021)	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	10
Mitchell et al. (2023b)	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	10

## Anexo 2

### *Evaluación de la Calidad Metodológica con Escala AMSTAR 2*

Artículo	Ítem 1	Ítem 2	Ítem 3	Ítem 4	Ítem 5	Ítem 6	Ítem 7	Ítem 8	Ítem 9	Ítem 10	Ítem 11	Ítem 12	Ítem 13	Ítem 14	Ítem 15	Ítem 16	Total Ítems "Sí"	Crítica general
Illingworth et al. (2020)	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	13	Ausencia de protocolo registrado, junto con otras debilidades.
Shahrour et al. (2024)	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	13	Ausencia de protocolo registrado.
Smith et al. (2021b)	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	13	Presencia de debilidad crítica en el análisis.
Yang et al. (2024)	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	No	Sí	13	No reporta un protocolo registrado, entre otros problemas.