

Financiamiento: no se ha recibido becas o fondos para realizar la siguiente revisión sistemática.

No existe conflicto de intereses

Ana Aranha Viteri

Psicóloga Clínica
Quito, Ecuador.

“Reducción de síntomas depresivos y ansiosos en pacientes adultos que han recibido psilocibina: una revisión sistemática”

RESUMEN

Antecedentes: Esta revisión sistemática tiene como objetivo evaluar la efectividad de la psilocibina en la reducción de los síntomas emocionales, específicamente la depresión y la ansiedad, en pacientes adultos. De esta manera, el objetivo es determinar si la psilocibina podría ser utilizada en pacientes con trastornos mentales como: Trastorno de Ansiedad (TA), Trastorno Depresivo Mayor (TDM) y Trastorno de estrés posttraumático (TEPT).

Metodología: Los criterios de búsqueda para la revisión sistemática son: pacientes adultos con ansiedad, depresión o TEPT. Los estudios no experimentales/observacionales o experimentales en modelos animales han sido excluidos de esta revisión. Los artículos revisados están en idioma inglés. Las bases de datos utilizadas fueron: PubMed, BASE y PsycINFO. La revisión sistemática utiliza estudios en pacientes humanos adultos que tienen diseños de ensayos clínicos controlados (4): (dos estudios de grupo experimental autocontrol; dos estudios de grupo control/placebo, selección aleatoria, doble ciego, por cruzamiento). Los diseños experimentales miden la sintomatología a través de: un estudio utiliza la Resonancia Magnética Funcional (fMRI) y los cuatro estudios utilizan en total 9 escalas estandarizadas de medición de sintomatología ansiosa y depresiva. Los criterios de exclusión utilizados por estos estudios son: pacientes con enfermedades del SNC, con trastornos psicóticos y con trastornos bipolares. Los métodos para presentar resultados son diagramas de flujo, gráficos de modelos cerebrales, tablas demográficas y tablas estadísticas.

Resultados: El número total de estudios que se han considerado para esta revisión sistemática es cuatro. El total de participantes de los cuatro estudios es: 119 (sexo femenino n=55). Los resultados del primer experimento muestran una reducción en la respuesta emocional en su base neurológica. El segundo experimento evidencia una reducción estable en la sintomatología depresiva hasta los 6 meses. El tercer experimento indica una reducción en la sintomatología ansiosa y depresiva, antes y después del cruzamiento. Además, a los 6.5 meses aún persisten efectos antidepresivos y ansiolíticos en hasta el 80% de participantes. El cuarto experimento muestra una reducción de sintomatología ansiosa y depresiva hasta los 6 meses en el 80% de participantes.

Discusión: Se concluye que, la administración segura y moderada de psilocibina consigue la reducción de sintomatología ansiosa y depresiva. A su vez, establece una disminución de activación neuronal en el sistema límbico y amigdalino, excesivamente activo en el miedo (TA y TEPT).

INTRODUCCIÓN

Los psicodélicos han sido usados por muchas culturas a lo largo del tiempo. Las civilizaciones antiguas los han utilizado como métodos de sanación física y espiritual. Humphry Osmond fue uno de los pioneros en la investigación de los psicodélicos como coadyuvantes de la psicoterapia y para tratar múltiples desórdenes mentales, como la depresión, ansiedad y alcoholismo ¹. El *Psilocybe cubensis* crece en estiércol vacuno en praderas tropicales y subtropicales, es consumido en México desde épocas ancestrales tanto como con fines ceremoniales y rituales de curación. La psilocibina es la sustancia alucinógena de este hongo ². En años recientes ha aumentado la investigación en el uso de psilocibina como coadyuvante a varias condiciones psiquiátricas ³. Los ensayos clínicos han mostrado efectos positivos en el tratamiento de pacientes con depresión, ansiedad, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno por abuso de sustancias ³ y trastorno de estrés posttraumático ⁴. La evidencia de estos ensayos muestra que la psilocibina puede ser una asistencia terapéutica segura y con efectos adversos mínimos ⁴.

Esta revisión sistemática es importante ya que la farmacología sintética tradicional, a través de los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRS), no ha logrado resarcir problemas cada vez más comunes como el TEPT y el TDM. Cipriani et al.⁵ determinan en su revisión sistemática y meta análisis que: 522 adultos medicados con 21 tipos de diferentes antidepresivos para el TDM, entre 1979 y 2016, mejoraron 0.3 veces en comparación con el grupo placebo. Esto sienta un precedente importante para optar por otras vías de investigación, como la de los psicodélicos existentes

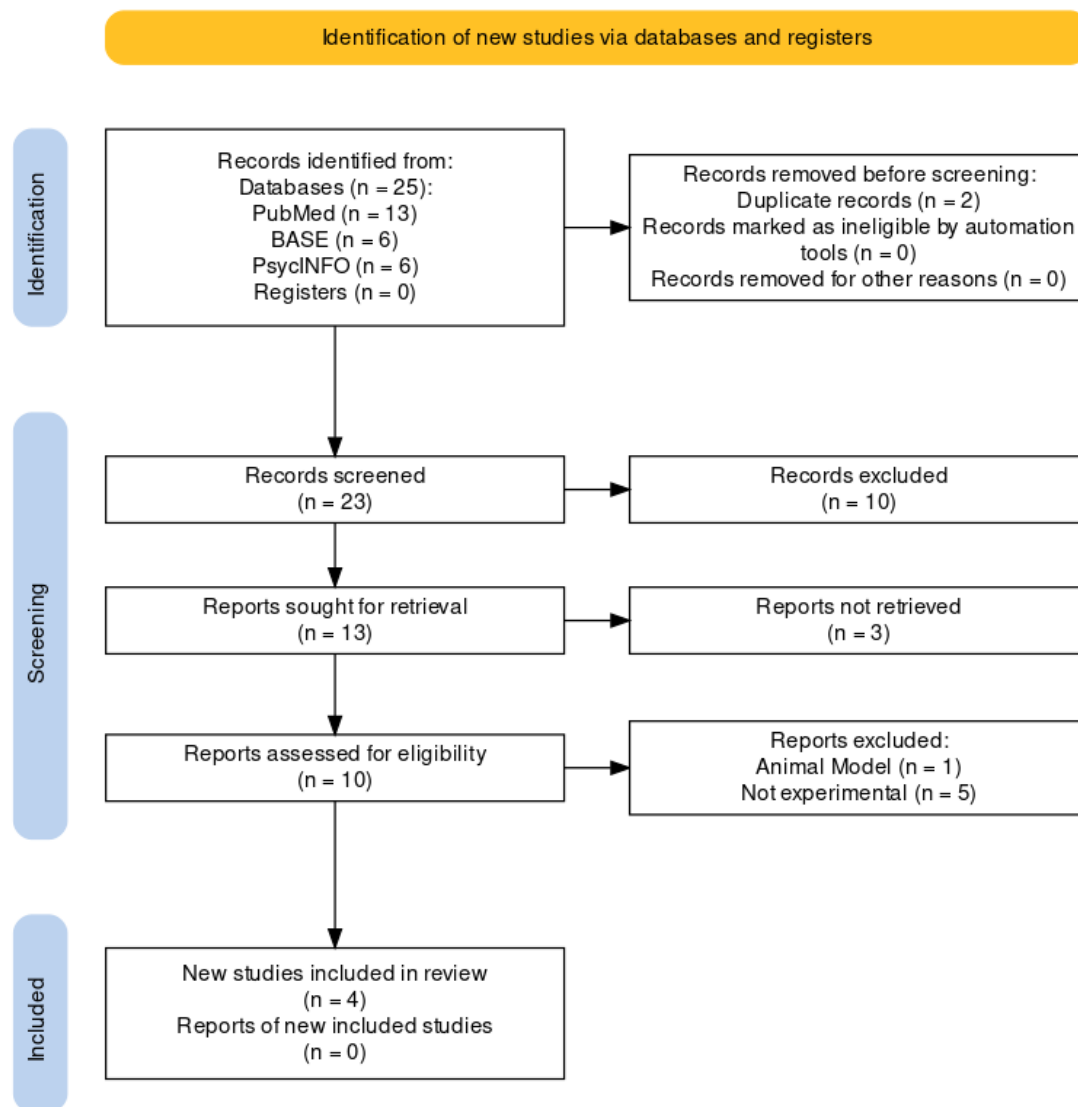
en la naturaleza. Al considerar la seguridad, la psilocibina es una de las drogas menos peligrosas, aunque algunos pacientes experimentan dolores de cabeza y náuseas durante la experiencia psicodélica ⁶. La revisión sistemática y metanálisis de Johansson ¹ estudia la eficacia de la psilocibina y el MDMA como asistentes psicoterapéuticos para el TDM y el TEPT. Sin embargo, solo logra filtrar tres estudios clínicos sobre la psilocibina por lo que hay una necesidad de actualizar la información. Esta revisión sistemática tiene como objetivo evaluar la efectividad de la psilocibina en la reducción de los síntomas emocionales en pacientes adultos, específicamente la depresión y la ansiedad que están presentes en varios trastornos mentales. Esta valoración se hace a través de la determinación de una reducción sintomatológica emocional en la base neuronal fisiológica, utilizando *fMRI* y en base al reporte de sintomatología a través de escalas psicológicas estandarizadas.

METODOLOGÍA

El número total de estudios que se han considerado para esta revisión sistemática es cuatro. El total de participantes de los estudios es: 119 (sexo femenino n=55). El primer experimento⁷ es de autocontrol y consta de 19 participantes adultos que cumplían con los criterios de depresión severa (n=17) y de depresión moderada (n=2). Todos recibieron 10mg y 25mg de psilocibina espaciadas por una semana, las mediciones de reducción de síntomas se hacen con *fMRI* antes, durante y hasta una semana después de recibir la dosis. Y también a través de escalas estandarizadas psicológicas. El segundo experimento⁸ es de autocontrol y consta de 20 participantes adultos que cumplían con los criterios de depresión severa resistente a tratamiento. Todos recibieron 10mg y 25mg de psilocibina espaciadas por una semana. La reducción de síntomas fue evaluada con la escala QIDS-SE16, desde 1 semana hasta 6 meses de postratamiento. El tercer experimento⁹ (selección aleatoria, doble ciego y por cruzamiento) tiene 29 participantes adultos que presentan síntomas de ansiedad y depresión relacionados al diagnóstico de cáncer. El grupo experimental recibió 0.3mg/kg de psilocibina y el grupo control recibió niacina 250mg. A las 7 semanas sucede el lavado y cruzamiento. La duración total del estudio fue de 9 meses donde se va evaluando la reducción de síntomas. El cuarto experimento¹⁰ (selección aleatoria, doble ciego y por cruzamiento) consta de 51 pacientes adultos, que cumplían con diagnósticos de trastornos de ansiedad o depresión o ambos según los criterios del DSM-IV. Se dividen en dos grupos que reciben baja dosis de psilocibina (1-3mg/70kg) y alta dosis (22-30mg/70kg) y se realiza un seguimiento hasta los 6 meses de reducción de síntomas.

Los criterios de elegibilidad han sido publicaciones científicas en inglés entre los años 2016-2020. Las razones de excluir algunos estudios fueron: la no recuperación, el uso de modelos animales, estudios retrospectivos/observacionales y la reducción de sintomatología emocional que solo se medía a través de síntomas físicos (RC y presión sistólica). Los datos han sido consultados en las bases de datos hasta el 8 de julio de 2023. Las bases de datos utilizadas han sido: PubMed vía Centro Nacional de Biotecnología e Información (NCBI) con cobertura desde 1951, BASE (Bielefeld Academic Search Engine) vía BASE website (<https://www.base-search.net/>) y PsycINFO vía EBSCOhost con una cobertura desde 1890. Los términos de búsqueda utilizados fueron establecidos como términos MESH en las tres bases de datos (PTSD AND anxiety AND depression AND psilocybin). La búsqueda inicial arrojó 25 publicaciones, de las cuales fueron excluidos como se explica en el diagrama de flujo PRISMA (figura 1). La estrategia de filtrar estudios fue en el siguiente orden: por título, por resumen, por metodología y por variables medidas. No se utilizó ningún software para filtrar estudios o extraer datos, por lo que pudieron existir errores. Además, la evaluación de las publicaciones se realizó solo por un solo revisor, lo que es una limitación de esta revisión sistemática.

Figura 1. Diagrama de Flujo PRISMA ¹¹



RESULTADOS

El número total de estudios que se han considerado para esta revisión sistemática es cuatro. El total de participantes de los cuatro estudios es: 119 (sexo femenino n=55). El primer experimento (autocontrol) consta de 19 participantes. Los resultados muestran una reducción en la activación de la corteza prefrontal ventromedial (sistema límbico) y en la amígdala derecha, por ende una reducción en la respuesta emocional en su base neurológica, además de medirlo a través de escalas psicológicas. El segundo experimento (autocontrol) consta de 20 participantes. Los resultados evidencian una reducción estable en la sintomatología depresiva hasta los 6 meses. El tercer experimento (selección aleatoria, doble ciego y por cruzamiento) tiene 29 participantes. Los resultados indican una reducción en la sintomatología ansiosa y depresiva, antes y después del cruzamiento. A los 6.5 meses aún persisten efectos antidepresivos y ansiolíticos en hasta el 80% de participantes. El cuarto experimento (selección aleatoria, doble ciego y por cruzamiento) consta de 51 participantes. Los resultados muestran una reducción de sintomatología ansiosa y depresiva hasta los 6 meses en el 80% de participantes.

DISCUSIÓN

Se concluye que, la administración segura y moderada de psilocibina consigue la reducción de sintomatología ansiosa y depresiva. A su vez, establece una disminución de activación neuronal en el sistema límbico y amigdalino, excesivamente activo en el miedo (TA y TEPT). Entre las limitaciones de los estudios de esta revisión se encuentran dos posibles riesgos de sesgo. El primero es que en dos de los estudios los pacientes, además de los trastornos emocionales, también tienen cáncer de diferentes estadios. El segundo posible sesgo que puede entregar imprecisión en los resultados es que, en los cuatro estudios se utilizan 9 escalas diferentes de medición psicológica para la evaluación de la sintomatología de ansiedad y/o depresión, por lo que la severidad sintomatológica que una y otra escala muestra puede ser distinta. Una limitación de la revisión sistemática es que solo ha sido hecha por un revisor. Se recomienda que futuros estudios se basen en la dosificación de la psilocibina y qué tanto grado de supervisión terapéutica se necesita.

REFERENCES:

1. Johansson A. THE RE-EMERGENCE OF A PSYCHIATRIC PARADIGM: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS OF THE EFFICACY OF MDMA-ASSISTED AND PSILOCYBIN-ASSISTED PSYCHOTHERAPY FOR PTSD AND MDD [Internet] 2023 [citado 8 enero 2024] [Dissertation]. Disponible en: <https://urn.kb.se/resolve?urn=urn:nbn:se:umu:diva-210367>
2. Vega-Villasante F, Ruiz-González LE, Guerrero-Galván SR, Guzmán-Dávalos L. Evaluación de la toxicidad de *Psilocybe cubensis* (Agaricales, Basidiomycota) sobre *Artemia franciscana* (Crustacea, Anostraca). *Rev Iberoam Micol* [Internet]. 2013 [citado 8 enero 2024]; 30(1):54–6. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.riam.2012.06.001>
3. Davis AK, Levin AW, Nagib PB, Armstrong SB, Lancelotta RL. Study protocol of an open-label proof-of-concept trial examining the safety and clinical efficacy of psilocybin-assisted therapy for veterans with PTSD. *BMJ Open* [Internet]. 2023 [citado 8 enero 2024]; 13(5):e068884. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2022-068884>
4. Flory JD, Yehuda R. Comorbidity between post-traumatic stress disorder and major depressive disorder: alternative explanations and treatment considerations. *Dialogues Clin Neurosci* [Internet]. 2015 [citado 8 enero 2024]; 17(2):141–50. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.31887/dcms.2015.17.2/jflory>
5. Cipriani A, Salanti G, Furukawa TA, Turner E, Ioannidis JPA, Geddes JR. Network meta-analysis of antidepressants - Authors' reply. *Lancet* [Internet]. 2018 [citado 8 enero 2024]; 392(10152):1012–3. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31780-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31780-X)
6. Nutt DJ, King LA, Phillips LD, Independent Scientific Committee on Drugs. Drug harms in the UK: a multicriteria decision analysis. *Lancet* [Internet]. 2010 [citado 8 enero 2024]; 376(9752):1558–65. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61462-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61462-6)
7. Mertens LJ, Wall MB, Roseman L, Demetriou L, Nutt DJ, Carhart-Harris RL. Therapeutic mechanisms of psilocybin: Changes in amygdala and prefrontal functional connectivity during emotional processing after psilocybin for treatment-resistant depression. *J Psychopharmacol* [Internet]. 2020 [citado 8 enero 2024]; 34(2):167–80. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/0269881119895520>
8. Carhart-Harris RL, Bolstridge M, Day CMJ, Rucker J, Watts R, Erritzoe DE, et al. Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: six-month follow-up. *Psychopharmacology* [Internet]. 2018 [citado 8 enero 2024]; 235(2):399–408. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00213-017-4771-x>
9. Ross S, Bossis A, Guss J, Agin-Liebes G, Malone T, Cohen B, et al. Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with life-threatening cancer: a randomized controlled trial. *J Psychopharmacol* [Internet]. 2016 [citado 8 enero 2024]; 30(12):1165–80. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/0269881116675512>
10. Griffiths RR, Johnson MW, Carducci MA, Umbricht A, Richards WA, Richards BD, et al. Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial. *J Psychopharmacol* [Internet]. 2016 [citado 8 enero 2024]; 30(12):1181–97. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/026988111667>
11. Haddaway NR, Page MJ, Pritchard CC, McGuinness LA. PRISMA2020: An R package and Shiny app for producing PRISMA 2020-compliant flow diagrams, with interactivity for optimised digital transparency and Open Synthesis. *Campbell Syst Rev* [Internet]. 2022 [citado 9 enero 2024]; 18(2):e1230. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/cl2.1230>