



Una propuesta para estudiar la seguridad y eficacia de *Psilocybe cubensis* en estudios preclínicos y clínicos como alternativa terapéutica para el trastorno depresivo mayor

► Más de 300 millones de personas en todo el mundo (4.4% de la población) sufren de depresión. Entre todas las enfermedades (médicas y psiquiátricas), el trastorno depresivo mayor es uno de los que más contribuye a la carga de enfermedad medida en años vividos con discapacidad (carga global de enfermedad), con una contribución equivalente a la cardiopatía isquémica o las enfermedades diarreicas. En México, se ha reportado un 9.1% en la prevalencia de trastornos afectivos, incluyendo a la depresión. Ocupa el tercer lugar en la lista de enfermedades que generan mayor discapacidad en el país. Los antidepresivos resultan ser el tratamiento de primera elección para la depresión de moderada a grave, sin embargo, con una eficacia modesta, pues solo el 30% de los enfermos experimenta recuperación, y hasta un 50-60% no responde adecuadamente tras el primer tratamiento antidepresivo. Además de provocar importantes efectos secundarios y graves relacionados con la interrupción de su uso e, incluso durante la fase de mantenimiento del tratamiento, existe riesgo de recaída.

La FDA otorgó recientemente la designación de terapia innovadora a las terapias asistidas con psilocibina. La psilocibina es un alcaloide psicotrópico producido naturalmente en los hongos *Psilocybe*. Ha sido investigado para una variedad de trastornos, entre los que destacan el trastorno depresivo mayor en sus diferentes variantes, los síndromes depresivos (acompañados de ansiedad) en pacientes con cáncer terminal o enfermedades médicas crónicas, el trastorno depresivo mayor de gravedad moderada no resistente y la depresión resistente al tratamiento convencional. La investigación ha incluido diferentes diseños de investigación (el cruzado es el más común), varias modalidades de dosis fijas e intervalos para su administración, mostrando consistentemente resultados alentadores. A diferencia del actual tratamiento antidepresivo de dosis diaria de larga duración, el esquema terapéutico propuesto para la psilocibina requiere su administración (dosificación en momentos específicos) dentro de un protocolo establecido y ambientado, acompañado de un terapeuta específicamente capacitado en esta modalidad psicoterapéutica, en que se incluye sesiones de preparación y segui-

miento. El efecto clínico a largo plazo de la terapia asistida con psilocibina aún está por determinar. El efecto de la psilocibina para el tratamiento de la depresión parece estar mediado por la estimulación de los receptores 5HT_{2A} (efecto agonista parcial), un mecanismo similar al de la medicación convencional. Además, se ha propuesto provocar una alteración de la actividad neuronal espontánea ligada a una desintegración temporal de las redes cerebrales funcionales intrínsecas. Esto podría modificar de manera persistente la actividad de la red cerebral, conduciendo a su reconfiguración, modificando patrones patológicos y restableciendo estados previos definidos para una mejora en el estado de ánimo. También se ha propuesto que los procesos psicoterapéuticos pueden facilitarse a través de estos cambios neuroplásticos transitorios que pueden conducir a cambios emocionales, cognitivos y conductuales significativos.

En México se han descrito más de 50 especies del género *Psilocybe*. De éstas, 35 especies y nueve variedades han sido utilizadas por grupos étnicos en contextos sagrados y tradicionales durante miles de años. *Psilocybe cubensis* es una de las más conocidas y ha sido utilizada por los humanos desde la antigüedad, en parte porque crece fácilmente y se considera moderadamente potente en comparación con otras especies. Aun pudiendo contar con la vasta experiencia de los grupos indígenas en el tratamiento de diferentes dolencias con hongos *Psilocybe*, desde hace 50 años no se ha realizado en México un ensayo clínico formal con psicodélicos para el tratamiento de los trastornos mentales. México es el único país del mundo que utiliza actualmente el género *Psilocybe* en la medicina tradicional indígena. Por lo tanto, este recurso biocultural mexicano podría representar un tratamiento enteógeno accesible, efectivo y de bajo costo que podría beneficiar a la salud mental. Por lo tanto, sería factible considerar el tratamiento asistido por hongos psilocibios como opción para atender la depresión mayor en contextos seguros e instituciones terapéuticas dedicadas a la atención de la salud mental.

El presente artículo presenta el diseño de un proyecto de investigación con componentes experimentales preclínicos y clínicos para el trastorno de depresión mayor, no sólo con el compuesto puro de psilocibina sino también con los hongos *Psilocybe*. En la primera etapa, la experimentación preclínica, se realizará en ratones con una prueba de natación forzada modificada, utilizando imipramina (10 mg/kg, s.c.) como fármaco antidepresivo de referencia. La administración subcutánea de fluoxetina (10 mg/kg) se realizará a las 23 y a las 5 horas y luego 1 hora antes de la evaluación conductual, mientras que la psilocibina se fuera probando en dosis de .1 a 3 mg/kg en un aumento logarítmico. La segunda etapa contempla el estudio clínico de participantes sanos a fin de categorizar la seguridad, los efectos subjetivos, las dosis toleradas y los parámetros farmacocinéticos. En la tercera fase se trata de la intervención en pacientes deprimidos en un ensayo clínico abierto no aleatorizado entre participantes de 20 a 60 años, de ambos sexos, con trastorno depresivo mayor con una puntuación en la Escala

de Depresión de Hamilton de 17 ítems. Se excluirán mujeres embarazadas o en periodo de lactancia, participantes con predisposición a psicosis, esquizofrenia, trastorno delirante, personalidad esquizoide o trastorno bipolar (según evaluación de un psiquiatra), tratamiento con psicofármacos de mantenimiento en el momento del estudio, depresión resistente al tratamiento convencional, trastornos graves de la personalidad del grupo B, ideación suicida, trastorno por uso de sustancias o antecedentes de experiencias disociativas significativas. En el caso de tratamiento antidepresivo previo, se debe dejar un periodo libre de medicación de cuatro semanas por lo menos antes de administrar la primera dosis. Para el cálculo del tamaño de la muestra se utilizaron como referencia tres estudios previos para incluir a 38 participantes (19 para la intervención experimental y 19 para la intervención de comparación). Se estimó una potencia de .9 y un valor alfa de .05. Se calculó el tamaño de la muestra para lograr un tamaño del efecto entre 1.7 y 2.3 (con un 20% adicional, contemplando las pérdidas durante el seguimiento). El grupo experimental recibirá 3 sesiones de preparación grupal; en la última sesión se administrará una dosis que también servirá como prueba de tolerabilidad (equivalente a 5 mg de psilocibina). La intervención experimental constará de 2 dosis "activas" administradas por vía oral en una composición "seca" de *Psilocybe cubensis*, equivalentes a 15 mg (la primera) y 25 mg (la segunda) de psilocibina con un intervalo de 14 días entre ellas. Habrá un espacio de al menos 7 días entre la prueba y las dosis de la primera intervención. Durante las sesiones de administración, se monitoreará de cerca la seguridad de los participantes en un ambiente hospitalario, con el acompañamiento de los facilitadores y psiquiatras. La evaluación de la respuesta al tratamiento se realiza mediante la Escala de Depresión de Hamilton de 17 ítems; la respuesta se definió como una reducción en la puntuación total de $\geq 40\%$ en HAM-D desde el inicio y la remisión como una puntuación ≤ 7 . La evaluación de la respuesta al tratamiento y de la tasa de remisión de la depresión se llevarán a cabo en cada sesión semanal de administración durante 6 semanas. Después se realizarán seis sesiones psicoterapéuticas semanales para la integración y elaboración psicológica de la experiencia desde la ingesta de la primera dosis intervencionista.

El grupo de comparación será reclutado de los servicios ambulatorios del Instituto Nacional de Psiquiatría, con tratamiento estandarizado de acuerdo con las guías de práctica clínica. Entre ellos se incluyen el tratamiento antidepresivo con escitalopram 10 mg/día acompañado de seis sesiones semanales de terapia de aceptación y compromiso (ACT).

Los datos clínicos se analizarán con las frecuencias y los porcentajes para las variables nominales, medias y con la desviación estándar (DE) para las variables de intervalo. Se espera encontrar diferencias significativas inmediatamente después de la administración de las dosis "activas" (15 y 25 mg, respectivamente) a favor del grupo de tratamiento con psilocibina, y también se espera encontrar al final del estudio (6 semanas) diferencias significativas en las puntuaciones de la escala HAM-D y en la proporción de pacientes con respuesta y en remisión. Para ello, se utilizará el ANOVA de medidas repetidas para detectar las diferencias a lo largo del tiempo entre los dos grupos y análisis *post hoc* para revisión de contrastes específicos.

En este momento se presenta una oportunidad única de estudiar, en escenarios científicos y clínicos, un compuesto presente en la impresionante biodiversidad y en el legado de la medicina tradicional indígena ancestral de México. Se espera que este proyecto de investigación contribuya a ofrecer tratamientos para la mejoría de la calidad de vida de la población mexicana, permitiendo el acceso al uso compasivo para pacientes que no responden adecuadamente al tratamiento antidepresivo convencional, al reconocimiento del importante legado histórico y cultural de México por su aportación innovadora a la comprensión del problema global de la salud mental y al desarrollo de modelos terapéuticos originales y efectivos.

José Luis Vega Portales

Bibliografía

Escamilla, R., González-Trujano, M. E., González Mariscal, J. M., Torres-Valencia, J. M., Guzmán-González, H., Vega, J. L., & Loizaga-Velder, A. (2023). A Proposal to Study the Safety and Efficacy of *Psilocybe cubensis* in Preclinical and Clinical Studies as a Therapeutic Alternative for Major Depressive Disorder. *Journal of Psychoactive Drugs*, 55(5), 570-580. <https://doi.org/10.1080/02791072.2023.2246459>

Kriadex®

La solución ideal.

25 años
de EXPERIENCIA en México.

Más de 16 millones de
PACIENTES TRATADOS.¹

Agradable sabor
a plátano



Birranurada

SSA: 2409062002C00096

1. Pacientes expuestos desde el lanzamiento de Kriadex tabletas y Kriadex solución tomando como base la dosis diaria definida por la OMS. Datos tomados de venta.

Alzam®

25 años beneficiando
a sus PACIENTES

El regreso a la calma

EFICACIA y CALIDAD a un precio ACCESIBLE.



DISPONIBILIDAD GARANTIZADA en todas sus presentaciones:
0.25 y 0.50 mg con 30, 60 y 90 tabletas; 1 y 2 mg con 30 tabletas.

50 años
psicofarma®
Contigo en MENTE

SSA: 2409062002C00096