



DOI: <https://doi.org/10.23857/dc.v10i1.3697>

Ciencias de la Salud
Artículo de Investigación

*Eficacia de psilocibina en el tratamiento de trastornos depresivos mayores:
metaanálisis*

Efficacy of psilocybin in the treatment of major depressive disorders: meta-analysis

*Eficácia da psilocibina no tratamento de transtornos depressivos maiores:
metaanálisis*

Jorge Oswaldo Barrera-Ramos ^I
jbarrera@istmas.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0001-9562-7241>

Fausto Fernando Contero-Bedoya ^{II}
fcontero@istmas.edu.ec
<https://orcid.org/0000-0002-4525-7964>

Dennis Alexander Freire-Miranda ^{III}
alexfreiremiranda@gmail.com
<https://orcid.org/0009-0002-8535-2912>

Correspondencia: jbarrera@istmas.edu.ec

***Recibido:** 30 de noviembre de 2023 ***Aceptado:** 24 de diciembre de 2023 * **Publicado:** 11 de enero de 2024

- I. Instituto Superior Universitario Misael Acosta, Riobamba, Ecuador.
- II. Instituto Superior Universitario Misael Acosta, Riobamba, Ecuador.
- III. Instituto Superior Universitario Misael Acosta, Riobamba, Ecuador.

Resumen

Los trastornos depresivos mayores se presentan como un problema de salud de alta prevalencia a nivel mundial, por lo que es necesario desarrollar investigación en busca de alternativas a los antidepresivos clásicos. Psilocibina, alcaloide encontrado en hongos del género *Psilocybe*, ha demostrado poseer importantes efectos en el control de esta patología como se muestra en múltiples ensayos. La presente revisión sistemática con metaanálisis fue realizada siguiendo las recomendaciones de la declaración PRISMA, incluyéndose 6 artículos correspondientes a ensayos clínicos accesibles que correspondían al objetivo, publicados desde 2019. Para el metaanálisis se utilizó la diferencia de medias estandarizada (SMD) como métrica de tamaño de efecto, y un modelo de efectos aleatorios y máxima verosimilitud como método de estimación de heterogeneidad. Los resultados indican que el tratamiento con psilocibina fue significativamente efectivo, seguro y duradero. El efecto global corresponde a un valor de SMD de -2,39 (IC95%: -2,598 a -2,192), sin que haya sido identificada heterogeneidad ni sesgo de publicación significativos. Se sugiere que la psilocibina puede ser una opción efectiva para el tratamiento de la depresión, pero se requiere de más estudios para determinar su seguridad y eficacia a largo plazo, y el desarrollo de protocolos controlados y estandarizados.

Palabras Claves: Psilocibina; Trastorno depresivo mayor; Metaanálisis.

Abstract

Major depressive disorders are a highly prevalent health problem worldwide, which is why it is necessary to develop research in search of alternatives to classic antidepressants. Psilocybin, an alkaloid found in fungi of the genus *Psilocybe*, has demonstrated important effects in controlling this pathology as demonstrated in multiple trials. This systematic review with meta-analysis was carried out following the recommendations of the PRISMA statement, including 6 articles corresponding to accessible clinical trials that corresponded to the objective, published since 2019. For the meta-analysis, the standardized mean difference (SMD) was used as a size metric of effect, and a model of random effects and maximum likelihood as a method of estimating heterogeneity. The results indicate that the psilocybin treatment was significantly effective, safe and long-lasting. The overall effect corresponds to an SMD value of -2.39 (95% CI: -2.598 to -2.192), although heterogeneity has been identified in a significant publication period. It is suggested that psilocybin could be an effective

Eficacia de psilocibina en el tratamiento de trastornos depresivos mayores: metaanálisis

option for the treatment of depression, but more studies are required to determine its long-term safety and effectiveness, and the development of controlled and standardized protocols.

Keywords: Psilocybin; Major depressive disorder; Metaanalysis.

Resumo

Trastornos depresivos maiores são apresentados como um problema de saúde de alta prevalência em nível mundial, por isso é necessário desenvolver investigação em busca de alternativas aos antidepressivos clássicos. Psilocibina, alcaloide encontrado em muitos do gênero *Psilocybe*, demonstrou ter efeitos importantes no controle desta patologia, como é mostrado em vários ensaios. A presente revisão sistemática com metaanálise foi realizada seguindo as recomendações da declaração PRISMA, incluindo 6 artigos correspondentes a ensaios clínicos acessíveis que correspondem ao objetivo, publicados desde 2019. Para a metaanálisis foi utilizada a diferenciação de média padronizada (SMD) como métrica de tamanho de efeito, e um modelo de efeitos aleatórios e verossimilhança máxima como método de estimativa de heterogeneidade. Os resultados indicam que o tratamento com psilocibina foi significativamente eficaz, seguro e duradouro. O efeito global corresponde a um valor de SMD de -2,39 (IC95%: -2,598 a -2,192), embora tenha sido identificada heterogeneidade ou sessão de publicação significativa. Se você sugerir que a psilocibina pode ser uma opção efetiva para o tratamento da depressão, mas será necessário mais estudos para determinar sua segurança e eficácia a longo prazo, e o desenvolvimento de protocolos controlados e padronizados.

Palavras-chave: psilocibina; Trastorno depresivo; Metaanálise.

Introducción

Los trastornos depresivos mayores (TDM) se definen como alteraciones en el ámbito psicológico que se caracterizan por la presencia de tristeza profunda y pérdida de interés en las actividades que representaban fuente de motivación, junto con una amplia gama de síntomas emocionales, cognitivos, físicos y del comportamiento, que incluyen llanto, irritabilidad, retraimiento, falta de lívido, fatiga, sentimientos de culpa e inutilidad, así como carencia de disfrute (Pérez-Padilla et al., 2017). De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS), el 3,8% de la población mundial experimenta depresión, lo que corresponde al 5% de los adultos. Respecto al sexo, este trastorno se presenta en el 4% de los hombres y el 6% de las mujeres. Entre los adultos mayores de 60 años, la prevalencia corresponde a 5,7%, lo cual se traduce en aproximadamente 280 millones de personas a nivel mundial

Eficacia de psilocibina en el tratamiento de trastornos depresivos mayores: metaanálisis

(Organización Mundial de la Salud, 2023). En América Latina y el Caribe, la prevalencia de la depresión en la población adulta es del 5%, informándose además que 6 de cada 10 personas afectadas están subdiagnosticadas o no reciben tratamiento adecuado (Linn, 2012).

En el Ecuador, los trastornos depresivos se constituyen en una grave problemática, ya que el país ocupa el décimo primer puesto en América Latina en cuanto a su prevalencia, que corresponde a 4,6%, aunque se estima que para el año 2050 esta tasa se incrementará hasta el 22% (Erazo & Fors, 2018). Este trastorno va más allá de la propia enfermedad y sus manifestaciones clínicas, ya que se ha demostrado que puede incrementar el riesgo de desarrollo de enfermedades cardiovasculares, metabólicas, inflamatorias, autoinmunes y relacionadas al eje hipotálamo-hipófisis adrenal (Restrepo-Arango et al., 2017). Además, corresponden a la undécima causa de discapacidad y mortalidad a nivel mundial, al estar asociada a 291 enfermedades y tipos de lesiones (Piñar Sancho et al., 2020).

De acuerdo a los datos de la OMS, aunque actualmente existen tratamientos conocidos y eficaces para el manejo de la depresión, más del 75% de las personas afectadas entre los países de ingresos mediano a bajo, no reciben un tratamiento (Organización Mundial de la Salud, 2023). Las principales razones para ello son el déficit en la cobertura de los servicios de salud, especialmente en relación a la atención mental, el costo de los tratamientos farmacológicos junto con los efectos adversos asociados, y la falta de investigación y aplicación de tratamientos no farmacológicos. Es por ello que la búsqueda de opciones efectivas, seguras y accesibles a la población toma especial importancia. En este ámbito, existe la necesidad de realizar estudios sobre la efectividad de la psilocibina, un alcaloide de tipo triptamínico que se obtiene a partir de diferentes hongos del género *Psilocybe*. Se ha determinado que esta molécula tiene como diana farmacológica a los receptores serotoninérgicos, caracterizándose por su actividad como agonista del receptor postsináptico 5-HT₂ (Collantes & Navarro, 2021).

De acuerdo a la evidencia actual, la psilocibina tiene un importante potencial terapéutico dada su capacidad para interactuar con el sistema nervioso central, expandiendo la conectividad neuronal e induciendo a experiencias trascendentales con profundo significado para el paciente, lo que tiene el potencial de motivar la reconfiguración de la perspectiva personal, con rectificación de las conductas individuales y la mejora en las manifestaciones de los trastornos depresivos (Hannon Oviés, 2021).

Debido a los resultados prometedores que se evidencian en estudios publicados al respecto, es necesario contar con revisiones sistemáticas actualizadas que justifiquen el desarrollo de

Eficacia de psilocibina en el tratamiento de trastornos depresivos mayores: metaanálisis

investigaciones a nivel clínico y la implementación de protocolos a base de psilocibina en los servicios de salud mental a nivel local y mundial. Es por ello que se presenta esta revisión actualizada junto con metaanálisis de publicaciones destacadas en este campo, centrándose en la efectividad del uso de psilocibina en el tratamiento de trastornos depresivos mayores, cuyo objetivo principal es proveer de evidencia acerca de su efectividad.

Materiales y métodos

Revisión sistemática:

Se ha realizado una revisión sistemática con metaanálisis, en base a la información más relevante y actualizada respecto a la efectividad de la psilocibina en el tratamiento de trastornos depresivos mayores.

La muestra estuvo constituida por artículos científicos originales que cumplieron los siguientes criterios de inclusión: artículos en los que se describen ensayos clínicos para comprobar la efectividad del uso de psilocibina en trastorno de depresión mayor, publicados en idioma inglés o español, entre los años 2019 y 2023. Fueron excluidos aquellos artículos a los que no se podía acceder al texto completo por necesidad de pago u otras razones, duplicados en varias bases de datos, o cuya información se exprese de forma poco clara, sin aportar al objetivo central de la revisión.

La búsqueda fue realizada en las bases de datos digitales PubMed, Scielo, BVS, Scopus y Google Académico, usando como palabras clave en español: “psilocibina”, “trastorno depresivo mayor”, “depresión mayor”, y en inglés: “psilocibin”, “major depressive disorder”, “major depression”, con los términos anexos: “efectividad” (effectiveness), “beneficios” (benefit), usando los conectores booleanos necesarios.

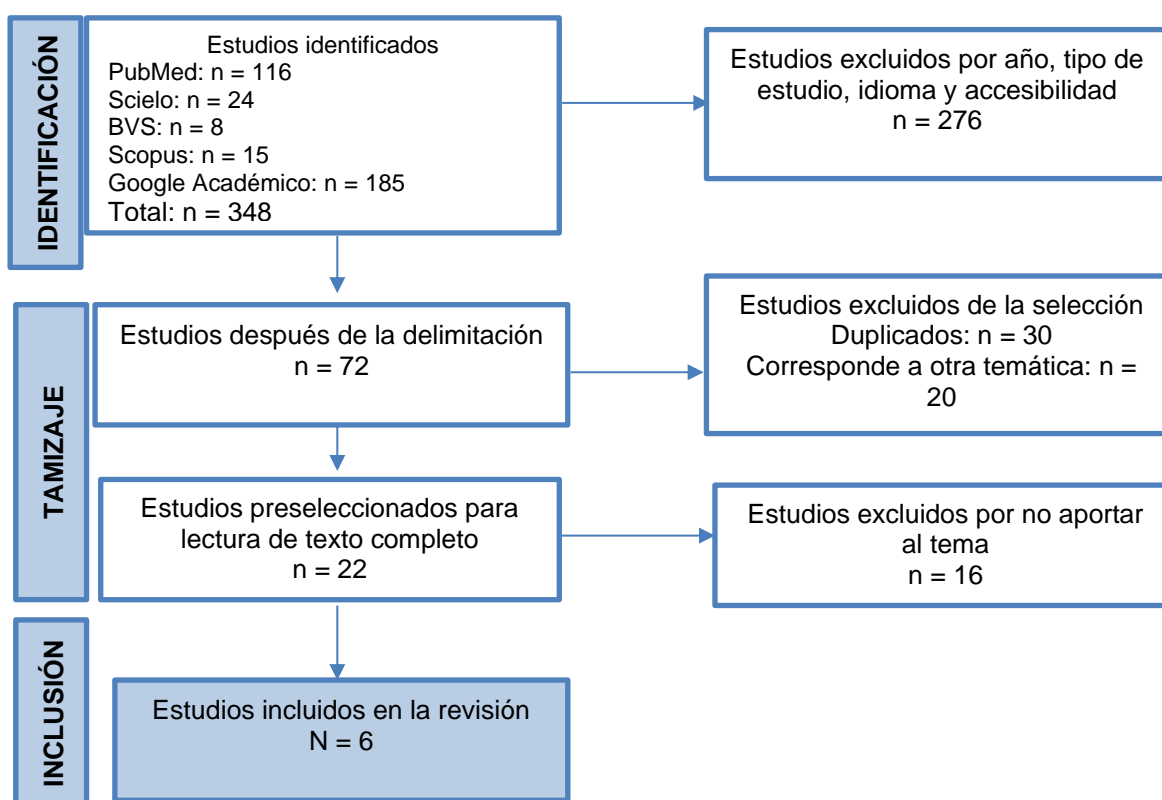
La revisión bibliográfica se realizó en cuatro etapas. En la primera, se hizo una búsqueda en las bases de datos mencionadas usando las palabras clave. En la segunda etapa se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión para el descarte de los artículos por año, tipo de estudio, idioma y accesibilidad. En la tercera etapa, se procedió a dar lectura de los títulos y resúmenes de las fuentes seleccionadas para verificar la duplicación entre bases de datos, y la relación con el objetivo de la revisión. En la cuarta etapa se realizó una lectura completa de las fuentes potenciales para verificar su aporte al objetivo.

Eficacia de psilocibina en el tratamiento de trastornos depresivos mayores: metaanálisis

Este desarrollo se llevó a cabo cumpliendo las recomendaciones de la declaración PRISMA, para obtener una revisión transparente y objetiva. El proceso de recolección de la información se ilustra en el diagrama PRISMA adjunto (Figura 1).

De manera conjunta, se recopiló información de revisiones sistemáticas anteriores para el conocimiento de aspectos teóricos importantes que aporten a la comprensión del mecanismo de acción de la terapia.

Figura 1 Diagrama de flujo PRISMA. Proceso de selección de fuentes para revisión sistemática



Metaanálisis

Para el metaanálisis, en cada uno de los artículos seleccionados se consideró únicamente el grupo tratado con psilocibina con una dosis media de 25 mg, analizando los puntajes obtenidos en los test utilizados para la evaluación de la depresión, antes y después del tratamiento, para obtener una valoración homogénea que permita la comparación del tamaño de efecto entre estudios. Se tomó esta decisión debido a la gran diferencia en los grupos control de los artículos seleccionados. Es así que,

Eficacia de psilocibina en el tratamiento de trastornos depresivos mayores: metaanálisis

para el análisis, se tomaron como valores de grupo control a los resultados antes de aplicar el tratamiento, y como valores del grupo experimental a los resultados después de aplicar el tratamiento. Para algunos de los estudios, se tomaron los datos correspondientes al resultado de la aplicación de varios tipos de test.

Los datos fueron analizados usando la diferencia de medias estandarizada (SMD) como métrica de tamaño de efecto, y un modelo de efectos aleatorios y máxima verosimilitud (Maximum Likelihood) como método de estimación de heterogeneidad. Los análisis estadísticos fueron desarrollados en el programa Jamovi 2.3.28.

Resultados

Revisión sistemática

Como se muestra en la figura 1, a través de la búsqueda bibliográfica se obtuvo un total de 348 artículos, de los cuales se descartaron 276 por no pertenecer al período de tiempo definido, encontrarse en un idioma diferente a español o inglés, no corresponder a ensayos clínicos, y no poder acceder al artículo. De este modo, fueron preseleccionados un total de 72 artículos. A partir de estos, se descartaron 30 fuentes por encontrarse duplicación en las bases de datos, y 20 por no guardar relación directa con el objetivo de la revisión. De este modo, se mantuvieron 22 artículos, que fueron analizados en su totalidad para determinar la pertinencia con la temática, de los cuales se excluyeron 16. Finalmente, se incluyeron 6 artículos en la revisión.

Los análisis de los ensayos incluidos se muestran en la tabla 1, en la que se menciona el autor, año de publicación, título del artículo, tipo de estudio y principales hallazgos relacionados con la efectividad de la psilocibina en el tratamiento de trastornos depresivos mayores.

Tabla 1. Ensayos clínicos seleccionados para revisión sistemática y metaanálisis

Número	Autor y año	Título	Tipo de estudio	Hallazgos
1	Carhart – Harris et al, 2021	Trial of Psilocybin versus Escitalopram	Ensayo clínico	Se produjo una respuesta de la sintomatología depresiva en el 70% de los pacientes del grupo de psilocibina y del 48% en el

Eficacia de psilocibina en el tratamiento de trastornos depresivos mayores: metaanálisis

		for Depression		grupo de escitalopram, lo que demuestra una diferencia de 22 puntos porcentuales. Se observó cambios desde el inicio hasta la semana 6
2	Davis et al, 2021	Effects of Psilocybin-Assisted Therapy on Major Depressive Disorder: A Randomized Clinical Trial	Ensayo clínico	La terapia asistida por psilocibina se considera eficaz ya que produjo un efecto significativo, oportuno y duradero en la reducción de la severidad del trastorno depresivo mayor. El test QIDS-SR documentó una rápida disminución en la puntuación de depresión que se mantuvo sostenida en el 6,3% hasta la semana 4. En 71% de los sujetos se redujo la depresión en la semana 1. En la semana 4 la reducción fue clínicamente significativa ($\geq 50\%$), y el 54% en la semana 4 se encontraba en remisión.
3	Goodwin et al, 2022	Single-Dose Psilocybin for a Treatment-Resistant Episode	Ensayo clínico	La puntuación media de depresión desde el inicio hasta la semana 3 se redujo en $-12,0$ para 25 mg, $-7,9$ para 10 mg y $-5,4$ para 1 mg.

Eficacia de psilocibina en el tratamiento de trastornos depresivos mayores: metaanálisis

		of Major Depression		<p>La diferencia entre el grupo de 25 mg y el grupo de 1 mg fue -6,6 y entre el grupo de 10 mg y el grupo de 1 mg fue -2,5.</p> <p>El cambio desde el inicio hasta la semana 3 en la puntuación total de MADRS (objetivo primario) fue significativamente mejor con una dosis de 25 mg que con una dosis de 1 mg</p>
4	Daws et al, 2022	Increased global integration in the brain after psilocybin therapy for depression	Ensayo clínico	<p>Se observaron reducciones rápidas, sustanciales y sostenidas en la gravedad de la depresión después del tratamiento con psilocibina en comparación con escitalopram (diferencia de 6,53 puntos), con diferencias favorecedoras a las 2, 4 y 6 semanas.</p> <p>Los efectos fueron evidentes a los 6 meses.</p> <p>La modularidad de la red cerebral se redujo significativamente 1 día después de la terapia con psilocibina con un aumento global de la conectividad funcional entre las principales redes intrínsecas del cerebro</p>

Eficacia de psilocibina en el tratamiento de trastornos depresivos mayores: metaanálisis

5	Gukasyan et al, 2022	Efficacy and safety of psilocybin-assisted treatment for major depressive disorder: Prospective 12-month follow-up	Ensayo clínico	<p>Se observaron grandes disminuciones desde el inicio en las puntuaciones de depresión en el seguimiento de 1, 3, 6 y 12 meses.</p> <p>La respuesta al tratamiento y la remisión fueron del 75% y el 58% respectivamente a los 12 meses.</p> <p>Las calificaciones de los participantes sobre el significado personal, la experiencia espiritual y mística después de las sesiones predijeron un mayor bienestar a los 12 meses.</p>
6	von Rotz et al, 2022	Single-dose psilocybin-assisted therapy in major depressive disorder: a placebo-controlled, double-blind, randomised clinical trial	Ensayo clínico	<p>La administración de psilocibina mostró una disminución absoluta en la gravedad de los síntomas depresivos en -13,0 puntos en comparación con el valor inicial y -13,2 puntos 14 días después de la intervención.</p> <p>Una dosis única y moderada de psilocibina reduce significativamente los síntomas depresivos en comparación con placebo en un periodo de dos semanas</p>

Eficacia de psicocibina en el tratamiento de trastornos depresivos mayores: metaanálisis

Metaanálisis

En la tabla 2 se exponen los datos usados para realizar el metaanálisis, que corresponden a los autores y año, el tipo de test utilizado para evaluar el grado de depresión, el tamaño de la muestra en ensayo al final del estudio (n.f), la media de los valores obtenidos en el test respectivo al final del tratamiento (mean.f) con su desviación típica (sd.f), el tamaño de la muestra en ensayo al inicio del estudio (n.i), la media de los valores obtenidos en el test respectivo al inicio del tratamiento (mean.i) con su desviación típica (sd.i).

Tabla 2: Resultados de ensayos clínicos seleccionados para metaanálisis.

Número	Autor y año	Test	n.f	mean.f	sd.f	n.i	mean.i	sd.i
1	Carhart <i>et al</i> (2021)	HAM-D-17	30	8,7	5,19	30	19,2	2,3
1	Carhart <i>et al</i> (2021)	QIDS-SR-16	30	6,5	4,02	30	14,5	3,9
2	Davis <i>et al</i> (2021)	GRID-HAMD	13	8	7,1	13	22,9	3,6
3	Goodwin <i>et al</i> (2022)	MADRS	77	19,9	3,95	79	31,9	5,4
4	Daws <i>et al</i> (2022) (1)	BDI-1A	16	13,81	7,27	19	34,81	7,38
4	Daws <i>et al</i> (2022) (2)	BDI-1A	22	10,7	5,18	30	29,1	6,8
5	Gukasyan <i>et al</i> (2022)	GRID-HAMD	24	7,7	7,9	27	22,8	3,9
5	Gukasyan <i>et al</i> (2022)	QIDS-SR-16	24	5,9	5,8	27	16,7	5,8
5	Gukasyan <i>et al</i> (2022)	BDI-II	24	9,4	14,2	27	33,1	8,4

Eficacia de psilocibina en el tratamiento de trastornos depresivos mayores: metaanálisis

6	von Rotz <i>et al</i> (2022)	MADRS	26	11,3	3,66	26	24,3	5,07
6	von Rotz <i>et al</i> (2022)	BDI-1A	26	13,7	4,79	26	26,9	6,7

HAM-D-17: Hamilton Depression Rating Scale - 17 items. QIDS-SR-16: Quick Inventory of Depressive Symptomatology - Self-Report, 16 items. GRID-HAMD: GRID Hamilton Rating Scale for Depression. MADRS: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale. BDI-1A: Beck Depression Inventory-1A. BDI-II: Beck Depression Inventory - Second Edition. n.f: tamaño muestral al final del tratamiento. mean.f: media de puntaje al final del tratamiento. sd.f: desviación típica de media de puntaje al final del tratamiento. n.i: tamaño muestral al inicio del tratamiento. mean.i: media de puntaje al inicio del tratamiento. sd.i: desviación típica de media de puntaje al inicio del tratamiento. En la Tabla 3 se muestra el resultado de la estimación global del efecto. La Tabla 4 muestra las estadísticas de heterogeneidad del metaanálisis. En la tabla 5 se visualiza el resultado de la evaluación de sesgo por publicación. La Figura 1 corresponde al Forest Plot del metaanálisis, y la Figura 2 al respecto Funnel Plot.

Tabla 3: Modelo de efectos aleatorios (k=11)

	Estimación	Error estándar (SE)	Z	p	Límite inferior de IC	Límite superior de IC
Intercepto	-2,39	0,104	-23,1	<0,001	-2,598	-2,192

Tabla 4: Estadísticas de heterogeneidad

Tau	Tau ²	I ²	H ²	R ²	df	Q	p
0,000	0 (SE = 0,0443)	0%	1,000	-	10,000	10,662	0,388

Figura 1: Forest Plot

Eficacia de psicocibina en el tratamiento de trastornos depresivos mayores: metaanálisis

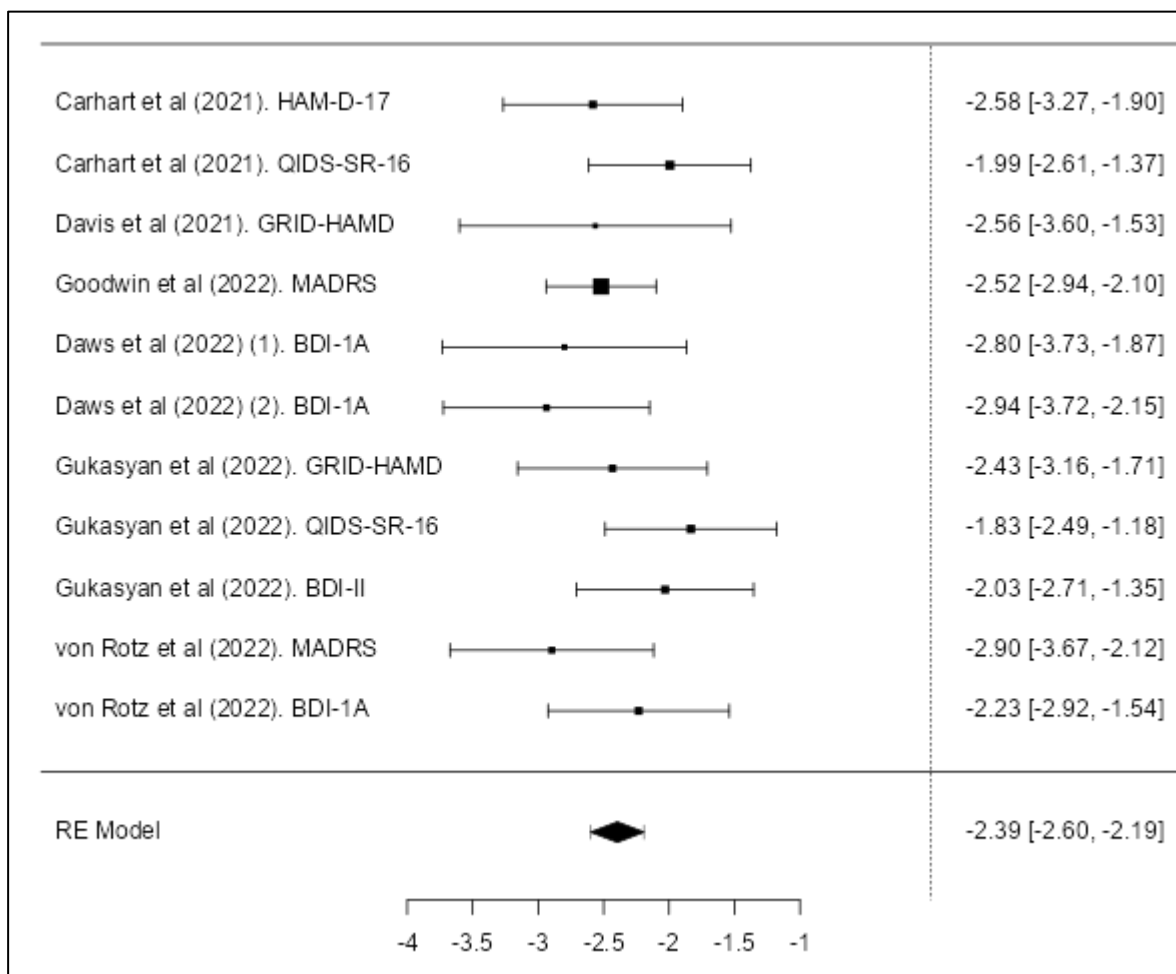


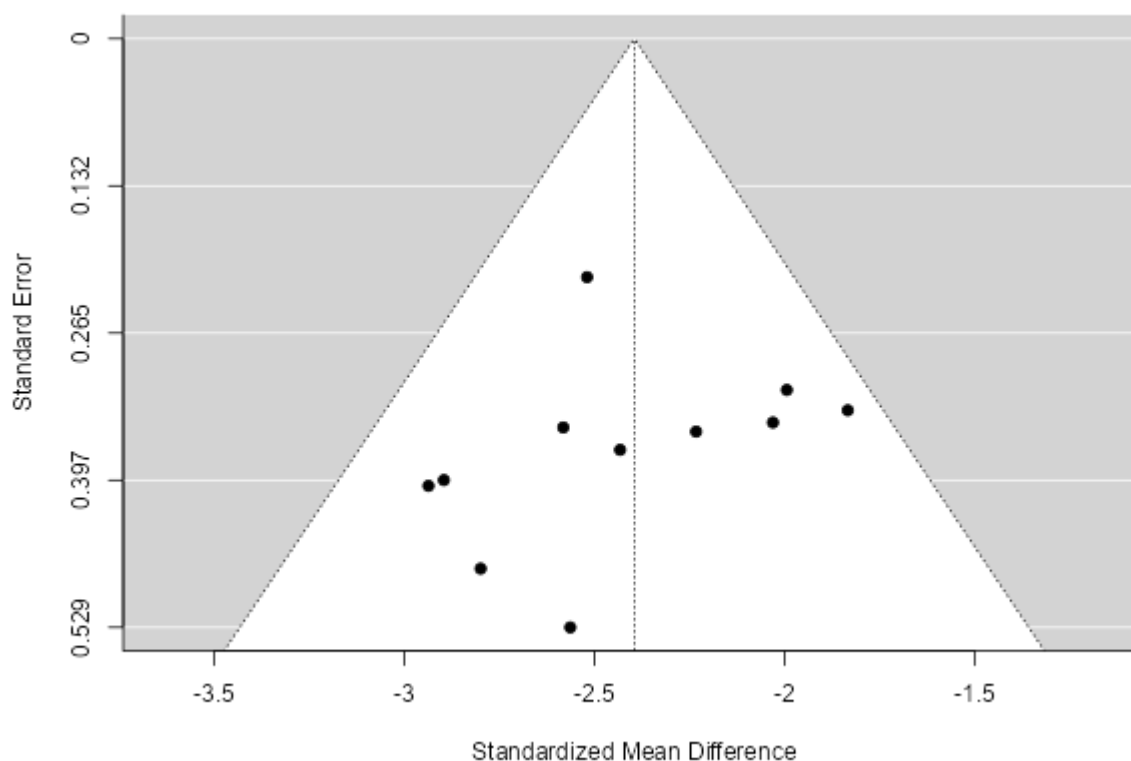
Tabla 5: Evaluación de sesgo de publicación

Test	valor	p
N de seguridad	2 070 000	<0,0001
Correlación de rangos de Begg y Mazumdar	-0,418	0,087
Regresión de Egger	0,700	0,484
Número de estudios para recorte y llenado	2,000	

Nota: Cálculo de N de seguridad utilizando el enfoque de Rosenthal

Figura 2: Funnel plot

Eficacia de psilocibina en el tratamiento de trastornos depresivos mayores: metaanálisis



Discusión

Los hallazgos generales de esta revisión demuestran que el tratamiento en base a psilocibina es una opción terapéutica prometedora para casos de depresión mayor. Según Damiani (2022), los pacientes con trastornos depresivos mayores presentan alteraciones en el funcionamiento neural, y la psilocibina produce un efecto capaz de conducir a cambios neuronales reflejados en una mejor integración cerebral asociada a una mayor flexibilidad cognitiva, con reducción de la conectividad funcional entre amígdala y corteza prefrontal ventro medial, lo que conlleva a una disminución de episodios de “rumiación mental”, es decir, la atención constante sobre los aspectos negativos de la vida diaria (Damiani, 2022). Del mismo modo, se ha asociado el uso de psilocibina con la disminución global de la modularidad de las redes cerebrales de alto orden, lo cual incrementa la comunicación con regiones alejadas del cerebro que en estado de vigilia no se interconectan. Por tanto, estos efectos parecen ser un componente clave del mecanismo de acción terapéutica de la mencionada sustancia. Desde la perspectiva de Muñafó et al (2022) la psilocibina actúa mejorando la estabilidad e integridad de las redes cerebrales involucradas en el manejo de diferentes aspectos de funciones cognitivas complejas. Además, se menciona que sus efectos están mediados de un modo que no corresponde al

Eficacia de psilocibina en el tratamiento de trastornos depresivos mayores: metaanálisis

mecanismo de acción de los fármacos antidepresivos que actúan sobre la serotonina, sino desencadenando en las neuronas pirámides de la capa V que expresan 5-HT_{2A}R, un aumento del glutamato considerado como relevante para manifestar sus efectos (Munafò et al., 2022).

De modo similar, Acosta (2020) menciona que la psilocibina tiene una elevada afinidad por los receptores postneuronales 5-HT_{2A}R y también con el resto de los receptores de la familia 5HT, debido a la presencia de un ciclo de tipo triptófano en su estructura, similar a la de la serotonina. De este modo, la molécula se une el receptor de triptamina que no está ocupado por serotonina, dado que en la mayoría de casos de trastornos depresivos existe una excesiva recaptación de este neurotransmisor hacia los receptores presinápticos. Dentro de este marco, se aclara que la afinidad de la psilocibina por los receptores 5HT inducen a la drástica reducción de los efectos en otras zonas del cerebro, aunque en ocasiones ocupa sectores de la amígdala, causa de la sensación de disolución del ego que, de modo indirecto, también provoca un efecto positivo para el control de la depresión (Acosta, 2020).

Los efectos terapéuticos de psilocibina que se han mencionado, han sido ampliamente corroborados por las investigaciones analizadas en esta revisión, en las cuales se destaca su efectividad incluso por sobre otros fármacos antidepresivos, como se demostró en la investigación de Carhart-Harris et al (2021), en la que tras compararse el efecto de psilocibina frente a escitalopram, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, durante un período de 6 semanas en un grupo de 60 pacientes con trastorno depresivo mayor de moderado a grave de larga duración, se identificaron cambios desde el inicio hasta la semana 6, y siendo más evidentes en el grupo de psilocibina, en el que la reducción media de la puntuación de sintomatología depresiva fue de 8 puntos en el test QIDS-SR-16 (Quick Inventory of Depressive Symptomatology - Self-Report, 16 items), mientras que con escitalopram fue de 6 puntos, existiendo además remisión en un 57% para psilocibina y un 28% para escitalopram. También se tomaron los resultados de la aplicación del test HAM-D-17 (Hamilton Depression Rating Scale - 17 items) (Carhart-Harris et al., 2021).

Estos resultados son reafirmados por el estudio realizado por Daws et al (2022) en la que se evaluó el impacto subagudo de psilocibina en la función cerebral en dos ensayos clínicos relacionados a depresión, donde se encontró una eficacia superior de la terapia con psilocibina frente a escitalopram, con una diferencia de 6,53 puntos en el test BDI-1A. Las comparaciones por pares a las dos semanas fueron de -8,73 para psilocibina frente a -3,66 con escitalopram, a las 4 semanas -7,79 frente a -2,69 y a las 6 semanas -8,78 frente a -2,61. Además, con la administración de psilocibina, las

Eficacia de psilocibina en el tratamiento de trastornos depresivos mayores: metaanálisis

disminuciones posteriores al tratamiento en la modularidad de la red cerebral se correlacionaron significativamente con mejoras en la gravedad de los síntomas de depresión. Se tomaron en consideración los resultados de la aplicación del test BDI-1A (Beck Depression Inventory-1A) (Daws et al., 2022).

Von Rotz et al (2023) también apoyan lo expuesto tras comparar psilocibina frente a placebo en un grupo de 52 participantes diagnosticados con trastorno depresivo mayor. Se encontró que psilocibina provocó una disminución absoluta en la gravedad de los síntomas de $-13,0$ puntos en el test de MADRS (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale), en comparación con el valor inicial y fue significativamente mayor que el efecto del placebo. Además, el 54% de los participantes cumplieron con los criterios de remisión tras la administración de psilocibina. También se consideraron los resultados de la aplicación del test BDI-1A (von Rotz et al., 2023).

La evidencia presentada demuestra que la psilocibina produce reducciones rápidas y sustanciales en la sintomatología depresiva incluso con pequeñas dosis, lo que se menciona en el ensayo clínico de Goodwin et al (2022), en el que participaron adultos con diagnóstico de depresión resistente al tratamiento. Los resultados demostraron que una dosis de 1 mg reduce $-5,5$ puntos en la escala de MADRS, con 10 mg la reducción es de $-7,9$ y con 25 mg de $-12,0$. En base a estos resultados, los autores recomiendan utilizar psilocibina en una dosis única de 25 mg para reducir las puntuaciones de depresión significativamente en un período de 3 semanas (Goodwin et al., 2022).

Similares resultados se obtuvieron en la investigación de Davis et al (2021), en la que participaron 24 personas con trastorno depresivo mayor, hallándose que el 71% de los participantes demostraron cambios significativos en la semana 1 y la semana 4, incluso con remisión en el 58% en la semana 1, y en el 54% en la semana 4, lo cual sugiere una acción rápida. Se tomaron en cuenta los resultados de la aplicación del test GRID-HAMD (GRID Hamilton Rating Scale for Depression) (Davis et al., 2021).

En el ensayo clínico de Gukasyan et al (2022) en la que participaron 27 pacientes de 21 a 75 años con depresión unipolar de moderada a grave en la escala de GRID-HAMD, se observaron grandes disminuciones desde el inicio en las puntuaciones de depresión, y en posteriores seguimientos a los 1, 3, 6 y 12 meses, además la respuesta al tratamiento y la remisión fueron del 75% y el 58% respectivamente a los 12 meses. Se tomaron en cuenta además los resultados de la aplicación de los test QIDS-SR-16 y BDI-II (Gukasyan et al., 2022).

Eficacia de psilocibina en el tratamiento de trastornos depresivos mayores: metaanálisis

Información recabada en estudios complementarios a esta revisión, permiten identificar otras características identificadas en el tratamiento mencionado. Así, al parecer la efectividad de la psilocibina no solo está dada por su rápido accionar, sino además porque su efecto se mantiene en el tiempo y permite remisión de la depresión. Respecto a ello, en el estudio de Dawood et al (2023), los resultados mostraron una reducción significativa de los síntomas depresivos después del tratamiento con una o dos dosis de psilocibina, la mejoría sintomática fue inmediata en algunos casos, mostrando resultados significativos al día y una semana después de la segunda dosis. El efecto se mantuvo entre los dos y los 12 meses (Dawood Hristova & Pérez-Jover, 2023).

Un beneficio añadido a los expuestos lo constituye su buena tolerancia y baja incidencia de efectos adversos. En la investigación de Galvao et al. (2021) por ejemplo, se expone que la psilocibina tiene un efecto altamente significativo en la reducción de síntomas depresivos, que se considera tolerable y seguro, puesto que los efectos adversos incluyen episodios leves de ansiedad, lagrimeo o llanto, náuseas, vómito, dolor de cabeza, ligero aumento de la presión arterial, frecuencia cardíaca y tamaño de la pupila, reacciones para las cuales no se requiere intervención farmacológica adicional. Además, no se han notificado episodios de ansiedad persistente, crisis suicida o estado psicótico a largo plazo. Estas razones sugieren que su administración es confiable siguiendo protocolos definidos, ya que el beneficio supera a los escasos efectos adversos que pudiesen presentarse (Galvão-Coelho et al., 2021).

La seguridad de la psilocibina también es apoyada por Acosta (2020), quien refiere que en comparación con otros psicotrópicos y medicamentos que alteran el estado de consciencia, la psilocibina presenta menor dependencia, mayor efecto serotoninérgico con una baja cantidad de complejo activo, pues la eliminación es consistente en las primeras 6 horas de la toma, con presencia de trazas hasta las 72 horas posteriores. Es excretada por vía urinaria y un 20% por vía fecal. A los 3 días de su consumo no se encuentran rastros mayores al 1% en el cuerpo incluso cuando se ingiere una macrodosis (>1000 mg), por lo que los remanentes no generan daño hepático, renal, gástrico o neuronal. Los efectos adversos de la psilocibina son mínimos y solo se han detectado en alrededor del 2% de los pacientes tratados, están más relacionados con el padecimiento de otras patologías y trastornos adicionales a los depresivos. Principalmente se ha identificado alteración en la presión arterial, incremento del ritmo cardíaco y saturación de oxígeno (Acosta, 2020).

Metaanálisis

Eficacia de psilocibina en el tratamiento de trastornos depresivos mayores: metaanálisis

De acuerdo a los resultados obtenidos en el metaanálisis, la estimación del efecto global de psilocibina en el tratamiento de trastornos de depresión mayor, es de -2.39, siendo estadísticamente significativo ($p < 0,001$, IC95%: -2,598 a -2,192) (Tabla 3).

Se proporcionan estadísticas de heterogeneidad para evaluar la variabilidad entre los estudios individuales (Tabla 4). El valor de tau corresponde a 0,00, lo que indica que la variabilidad real entre los resultados de los estudios es muy baja. I^2 , que indica la proporción de variabilidad total que se debe a la heterogeneidad en lugar de al azar, es del 0%. El valor de Q es de 10,662 ($p = 0,388$), lo que indica que no se cuenta con evidencia significativa para afirmar que exista heterogeneidad entre los estudios. Esto sugiere que existe homogeneidad en términos de resultados y que el tamaño del efecto global es representativo de la población. Esto puede ser observado en el gráfico de Forest Plot respectivo (Figura 1).

Para la evaluación un posible sesgo de publicación, se utilizó el gráfico de Funnel Plot (Figura 2), y se calculó la correlación de rangos de Begg y Mazumdar y la regresión de Egger, para determinar la asimetría en el gráfico (Tabla 5). El Funnel Plot muestra una distribución simétrica de los estudios individuales alrededor del tamaño del efecto global en el metaanálisis. Tanto los valores de correlación de rangos de Begg y Mazumdar (-0,418, $p = 0,087$), como de la regresión de Egger (0,70, $p = 0,484$) indican que no hay evidencia de asimetría en el Funnel Plot, lo que sugiere que no existe sesgo de publicación en los estudios incluidos en el metaanálisis. El valor de N de seguridad, que se usa para evaluar los resultados del metaanálisis frente al sesgo de publicación, es de 2 070 000 ($p < 0,001$), es decir, se necesitaría un número de estudios no publicados mayor a este valor, y con efectos nulos, para que los resultados del metaanálisis no sean estadísticamente significativos.

Por tanto, la influencia de un posible sesgo de publicación es poco probable, aunque esta evaluación puede estar limitada por la disponibilidad de datos y la calidad de los estudios incluidos.

Conclusiones

A través de este metaanálisis, se concluye que existe una fuerte evidencia que apoya la terapia con psilocibina en el tratamiento de trastornos de depresión mayor, a través de mecanismos de acción que difieran de los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina clásicos, e incluso con mayor efectividad que estos. Se destaca como ventajas además la rapidez de su acción y el mantenimiento a lo largo del tiempo, junto a la baja dosis necesaria que en ocasiones requiere una única administración, baja frecuencia de efectos adversos graves y alta tolerabilidad. Los resultados se muestran

Eficacia de psilocibina en el tratamiento de trastornos depresivos mayores: metaanálisis

homogéneos entre estudios y con gran robustez. En base a esto, es necesario que se desarrolle un mayor número de investigaciones al respecto a fin de contar con un protocolo efectivo y seguro a implementarse en los servicios relacionados con la salud mental, para evitar el uso inadecuado de esta sustancia y reducir la prevalencia de los trastornos depresivos en la población.

Referencias

- Acosta, D. (2020). Psilocibina como tratamiento para el trastorno de depresión mayor [Trabajo de fin de grado]. Universidad de los Andes.
- Carhart-Harris, R., Giribaldi, B., Watts, R., Baker-Jones, M., Murphy-Beiner, A., Murphy, R., Martell, J., Blemings, A., Erritzoe, D., & Nutt, D. J. (2021). Trial of Psilocybin versus Escitalopram for Depression. *The New England journal of medicine*, 384(15), 1402–1411. <https://doi.org/10.1056/NEJMOA2032994>
- Collantes, L., & Navarro, J. F. (2021). Potencial terapéutico de los alucinógenos en las cefaleas: una revisión teórica. *Escritos de Psicología*, 14(1), 30–44. <https://doi.org/10.24310/ESPSIESCPSI.V14I1.12726>
- Damiani, S. (2022). La Psilocibina como posible tratamiento para el trastorno depresivo mayor y la depresión mayor resistente [Trabajo final de grado]. Universidad de la República.
- Davis, A. K., Barrett, F. S., May, D. G., Cosimano, M. P., Sepeda, N. D., Johnson, M. W., Finan, P. H., & Griffiths, R. R. (2021). Effects of Psilocybin-Assisted Therapy on Major Depressive Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*, 78(5), 1. <https://doi.org/10.1001/JAMAPSYCHIATRY.2020.3285>
- Dawood Hristova, J. J., & Pérez-Jover, V. (2023). Psychotherapy with Psilocybin for Depression: Systematic Review. *Behavioral Sciences*, 13(4). <https://doi.org/10.3390/BS13040297>
- Daws, R. E., Timmermann, C., Giribaldi, B., Sexton, J. D., Wall, M. B., Erritzoe, D., Roseman, L., Nutt, D., & Carhart-Harris, R. (2022). Increased global integration in the brain after psilocybin therapy for depression. *Nature Medicine*, 28(4), 844–851. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01744-z>
- Erazo, M., & Fors, M. (2018). Depresión: Una experiencia del Hospital del Adulto mayor, Quito, Ecuador, 2018. *Revista Bionatura*, 5(3), 1230–1236.
- Galvão-Coelho, N. L., Marx, W., Gonzalez, M., Sinclair, J., de Manincor, M., Perkins, D., & Sarris, J. (2021). Classic serotonergic psychedelics for mood and depressive symptoms: a meta-

Eficacia de psilocibina en el tratamiento de trastornos depresivos mayores: metaanálisis

analysis of mood disorder patients and healthy participants. *Psychopharmacology*, 238(2), 341. <https://doi.org/10.1007/S00213-020-05719-1>

Goodwin, G. M., Aaronson, S. T., Alvarez, O., Arden, P. C., Baker, A., Bennett, J. C., Bird, C., Blom, R. E., Brennan, C., Bruschi, D., Burke, L., Campbell-Coker, K., Carhart-Harris, R., Cattell, J., Daniel, A., DeBattista, C., Dunlop, B. W., Eisen, K., Feifel, D., ... Malievskaia, E. (2022). Single-Dose Psilocybin for a Treatment-Resistant Episode of Major Depression. *New England Journal of Medicine*, 387(18), 1637–1648.

https://doi.org/10.1056/NEJMOA2206443/SUPPL_FILE/NEJMOA2206443_DATA-SHARING.PDF

Gukasyan, N., Davis, A. K., Barrett, F. S., Cosimano, M. P., Sepeda, N. D., Johnson, M. W., & Griffiths, R. R. (2022). Efficacy and safety of psilocybin-assisted treatment for major depressive disorder: Prospective 12-month follow-up. *Journal of Psychopharmacology*, 36(2), 151–158.

https://doi.org/10.1177/02698811211073759/ASSET/IMAGES/LARGE/10.1177_02698811211073759-FIG2.JPEG

Hannon Ovies, D. (2021). Hongos psilocibios como patrimonio biocultural y su potencial para el desarrollo local en la Sierra Mazateca de Oaxaca. *Perspectiva Geográfica*, 26(2), 37–53.

<https://doi.org/10.19053/01233769.12400>

Linn, L. (2012). Día Mundial de la Salud Mental: la depresión es el trastorno mental más frecuente. Organización Panamericana de la Salud.

https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=7305:2012-día-mundial-salud-mental-depresion-trastorno-mental-mas-frecuente&Itemid=0&lang=es#gsc.tab=0

Munafò, A., Arillotta, D., Mannaioni, G., Schifano, F., Bernardini, R., & Cantarella, G. (2022). Psilocybin for Depression: From Credibility to Feasibility, What's Missing?

Pharmaceuticals 2023, Vol. 16, Page 68, 16(1), 68. <https://doi.org/10.3390/PH16010068>

Organización Mundial de la Salud. (2023). Depresión. Sitio web oficial.

<https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/depression>

Pérez-Padilla, E. A., Cervantes-Ramírez, V. M., Hijuelos-García, N. A., Pineda-Cortés, J. C., Salgado-Burgos, H., Pérez-Padilla, E. A., Cervantes-Ramírez, V. M., Hijuelos-García, N. A., Pineda-Cortés, J. C., & Salgado-Burgos, H. (2017). Prevalencia, causas y tratamiento de

Eficacia de psilocibina en el tratamiento de trastornos depresivos mayores: metaanálisis

la depresión Mayor. *Revista biomédica*, 28(2), 73–98.

<https://doi.org/10.32776/REVBIMED.V28I2.557>

Piñar Sancho, G., Suárez Brenes, G., & De La Cruz Villalobos, N. (2020). Actualización sobre el trastorno depresivo mayor. *Revista Medica Sinergia*, 5(12), e610.

<https://doi.org/10.31434/rms.v5i12.610>

Restrepo-Arango, M., Sánchez-Díaz, E., Vélez-Peláez, M. C., Marín-Cárdenas, J. S., Martínez-Sánchez, L. M., Gallego-González, D., Restrepo-Arango, M., Sánchez-Díaz, E., Vélez-Peláez, M. C., Marín-Cárdenas, J. S., Martínez-Sánchez, L. M., & Gallego-González, D. (2017). Trastorno depresivo mayor: una mirada genética. *Diversitas: Perspectivas en Psicología*, 13(2), 279–294. <https://doi.org/10.15332/S1794-9998.2017.0002.11>

von Rotz, R., Schindowski, E. M., Jungwirth, J., Schuldt, A., Rieser, N. M., Zahoranszky, K., Seifritz, E., Nowak, A., Nowak, P., Jäncke, L., Preller, K. H., & Vollenweider, F. X. (2023). Single-dose psilocybin-assisted therapy in major depressive disorder: A placebo-controlled, double-blind, randomised clinical trial. *eClinicalMedicine*, 56, 101809.

<https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101809>

©2024 por los autores. Este artículo es de acceso abierto y distribuido según los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0) (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).