



LA PSICLOCIBINA EN EL TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN RESISTENTE

Jose Víctor González Vallejo

Sara Bañón González

Jvictor04@yahoo.es

Psilocibina, Depresion

RESUMEN

Nuevos estudios que sugieren que la psilocibina, un alcaloide natural presente en los hongos alucinógenos, puede ser de utilidad para tratar diversas patologías psiquiátricas, entre ellos ansiedad, depresión resistente y depresión y ansiedad asociadas a patologías médicas graves como el cáncer.

La psilocibina tiene una fuerte afinidad por los receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A}, efectuando una modulación sobre los mismos responsable de sus efectos terapéuticos. Mecanismos de activación de segundos mensajeros y expresión génica estarían también implicados.

Recientes estudios doble ciego con pacientes diagnosticados de depresión resistente que recibieron dos dosis de psilocibina separadas en una semana demuestran una reducción significativa de síntomas, con buena tolerabilidad.

Estudios posteriores de neuroimagen con resonancia magnética funcional mostraron reducción de actividad en el cortex prefrontal medial, que presenta hiperactividad en la depresión activa. Así mismo se constató un mayor activación de la amígdala como reacción a las imágenes de rostros emocionales, otro indicador de buena respuesta a la depresión.

También hay evidencias de su utilidad en la ansiedad asociada a enfermedades graves como el cáncer y en cuidaos paliativos.

Existen también estudios recientes que indican beneficios en trastorno obsesivo compulsivo y adicciones

Aunque son necesarios más estudios, los resultados con esta sustancia parecen prometedores, pudiendo tratarse de una nueva diana terapéutica para el tratamiento de depresión resistente y trastornos de ansiedad.

LA PSICLOCIBINA EN EL TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN RESISTENTE

INTRODUCCIÓN

Se han encontrado unas 100 especies de hongos que contienen psilocibina, muchas pertenecientes al género *Psilocybe*. La psilocibina es un componente relativamente pequeño en la estructura de la triptamina. Es metabolizada in vivo por medio de desfosforilación a psilocina, que presumiblemente es el agente activo en el sistema nervioso central. Sus efectos, al igual que otros psicodélicos clásicos parecen mediados principalmente como agonista de los receptores de la 5-hidroxitriptamina (5HT_{2a}), si bien se piensa que debe de haber también otros implicados para explicar todos sus efectos. Se considera un compuesto con baja toxicidad a nivel fisiológico y bajo potencial de abuso, demostrado por los niveles marginales de administración voluntaria en estudios con animales

Numerosas sociedades indígenas han usado plantas con compuestos alucinógenos (por ejemplo, psilocibina, mescalina, dimetiltryptamina) durante siglos, con fines medicinales y en ceremonias religiosas. Arthur Heffter aisló la mescalina, principal componente psicoactivo del cactus peyote, en 1887. Pero fue después de la síntesis e identificación de los efectos psicoactivos de la dietilamida del ácido lisérgico (LSD) en 1943 por Albert Hoffman, cuando estos compuestos empiezan a llamar la atención de la comunidad científica. Se publicaron más de 1000 estudios en relación al uso de psicodélicos, involucrando a unos 40.000 pacientes entre los cincuenta y mediados de los sesenta del siglo pasado. Durante este periodo hubo evidencia de potencial terapéutico en dos áreas, adicciones y ansiedad relacionada cáncer terminal. Sin

embargo, la extensión de su uso fuera de un contexto médico, y la asociación del uso de psicodélicos con la contracultura emergente dieron paso a la prohibición del uso de los mismos, y las regulaciones hicieron muy difíciles la continuación de estudios científicos sobre el tema.

En los últimos años resurge el interés de nuevo por el uso de alucinógenos en psiquiatría, con nuevos estudios, tanto en ciencia básica como ensayos clínicos sobre sus propiedades y beneficios.

Aunque el LSD fue el psicodélico más estudiado con anterioridad, los estudios más recientes se centran en la psilocibina (farmacológicamente muy cercano al LSD) y sus potenciales beneficios en trastornos psiquiátricos como la depresión resistente, ansiedad asociada cáncer terminal, adicciones y trastorno obsesivo compulsivo. Estudios básicos parecen mostrar acciones positivas en neuromodulación y neurogénesis, con beneficios a nivel cognitivo.

LA PSICLOCIBINA EN EL TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN RESISTENTE

ENSAYOS EN DEPRESIÓN

Cuatro ensayos clínicos independientes han demostrado mejoras en síntomas depresivos tras administración controlada de psiclocibina. En el 2016 Carhart-Harris y colaboradores realizaron un estudio que fue publicado en el *Lancet Psychiatry* en el que el criterio de inclusión fue la Depresión Resistente. Mas recientemente, en 2018 presentan los resultados de otro estudio de seguimiento a 6 meses con el mismo criterio.

El último estudio se realizó con 20 pacientes, criterio de inclusión de depresión mayor unipolar de moderada a severa resistente a dos tratamientos con antidepresivos convencionales a dosis plenas. Los criterios de exclusión fueron psicosis (activa o previa) e historia familiar de psicosis

Se usaron dos dosis separadas de psiclocibina (10 y 25 mg) con siete días de diferencia. Los resultados mostraron mejorías sintomatológicas estadísticamente significativas testadas con el Quick Inventory of Depressive Symptoms (QIDS-SR16) tras una semana, cinco semanas, tres y seis meses de tratamiento; cuestionarios BDI (depresión) y STAI (ansiedad) a la semana, tres y seis meses; SHAP (anhedonia) a la semana y tres meses; HAM-D y GAF (funcionamiento global) a la semana (1).

Otro estudio con 17 pacientes diagnosticados de depresión refractaria mostró en tareas dinámicas de reconocimiento facial de expresión emocional, condición que fue testada con dos meses de diferencia. Previamente al tratamiento, los pacientes depresivos mostraban un déficit global en el procesamiento emocional facial en comparación con controles sanos, reflejado en aumento de tiempo de reacción para identificación de diferentes tipos de emoción. . Después del tratamiento se corrigió esta diferencia entre ambos grupos, con los pacientes obteniendo iguales resultados que los controles. Se ha observado una correlación positiva entre las mejoras en el reconocimiento emocional facial y las puntuaciones en anhedonia pos-tratamiento (3). La anhedonia (ausencia de placer o interés por actividades usualmente placenteras) es un componente central en la depresión, que con frecuencia no mejora con tratamientos antidepresivos convencionales. (Figura 1)

LA PSICLOCIBINA EN EL TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN RESISTENTE

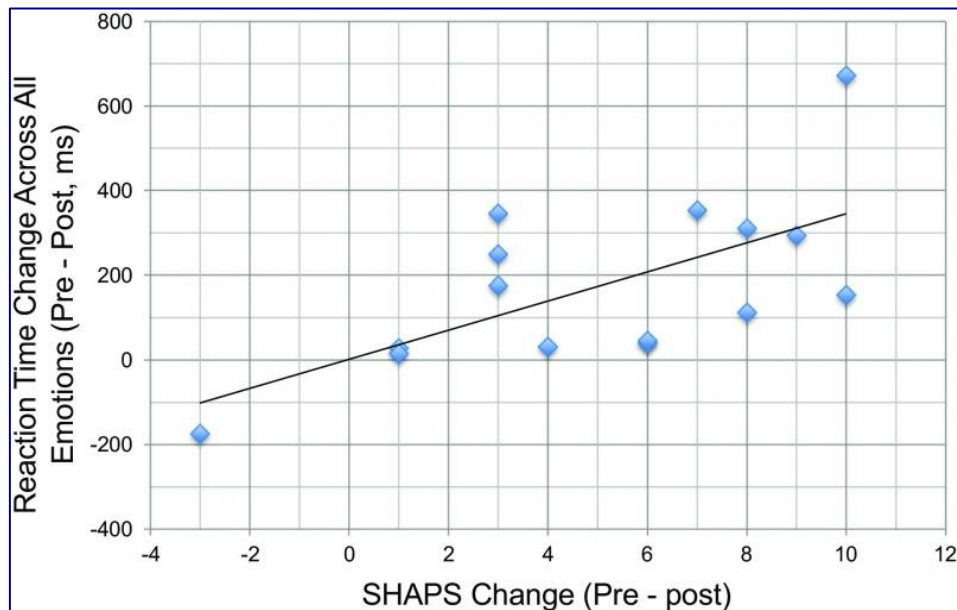


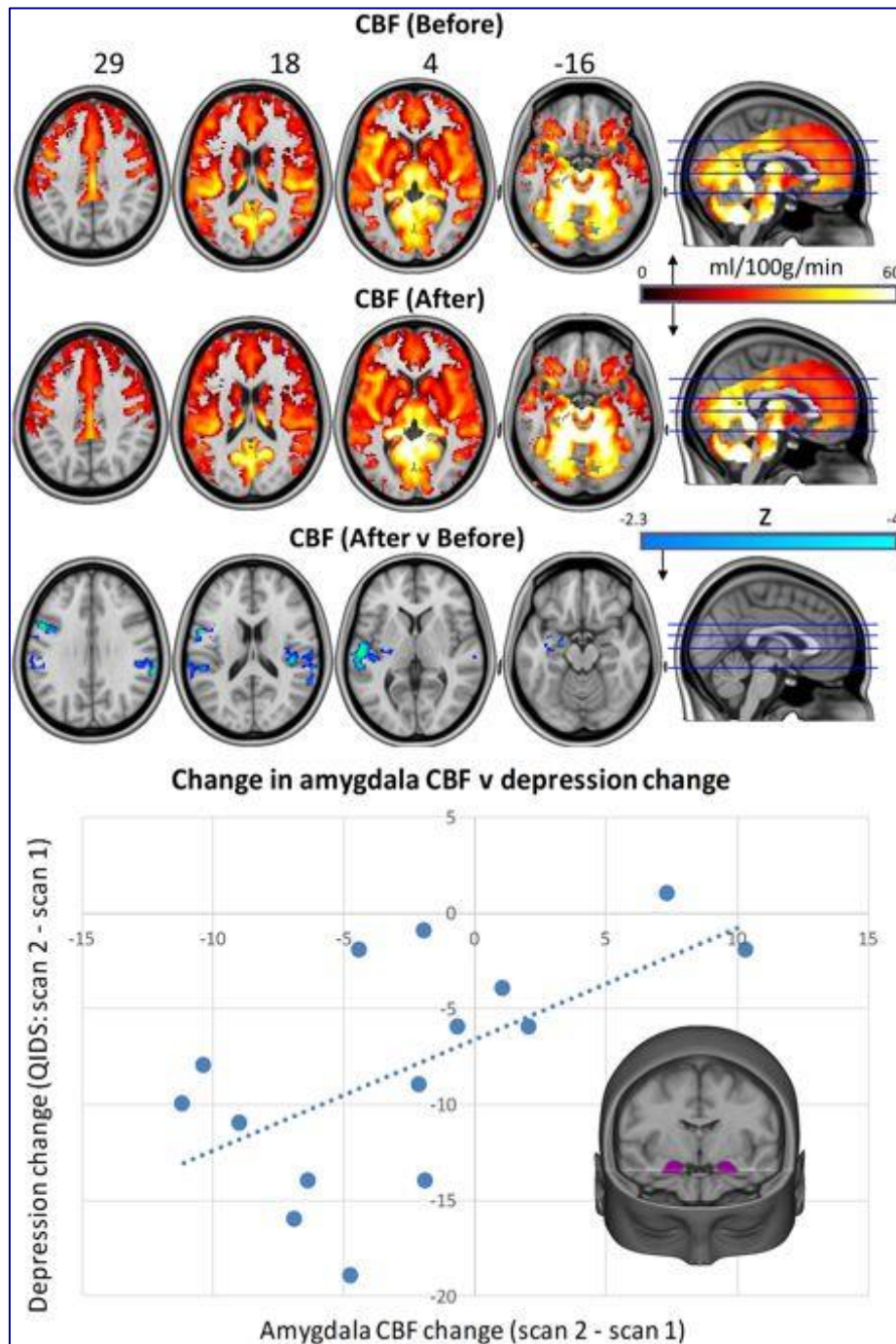
Figura 1

Change in reaction time to all emotions correlated with change in SHAPS score in depressed patients receiving psilocybin-based treatment ($r = .640, p = .010$). The larger the decrease in reaction time to detect emotional faces, the larger the reduction in anhedonia

Otro estudio midió el flujo sanguíneo cerebral, consumo de oxígeno y actividad cerebral funcional en estado de reposo mediante resonancia magnética funcional antes y después del tratamiento con psicocibina en una muestra de 19 pacientes con depresión resistente. Se observaron mejoras en la sintomatología depresiva en los 19 pacientes después de una semana y el 47% cumplieron criterios de respuesta al tratamiento cinco semanas después. Los análisis cerebrales mostraron disminución del flujo sanguíneo cerebral en el cortex temporal, incluida la amígdala. La reducción del flujo sanguíneo cerebral en la amígdala se asocia a reducción de síntomas depresivos (1).

Al analizar la actividad cerebral funcional en reposo se observaron incrementos en el córtex ventromedial prefrontal bilateral y córtex parietal lateral inferior en los respondedores al tratamiento después de cinco semanas, así como disminución de la misma en el córtex prefrontal-parahipocampal. Dichos cambios observados sugieren que los efectos terapéuticos de la psilocibina podrían funcionar como una especie de "reseteo" neuronal. (Figura 2)

LA PSICLOCIBINA EN EL TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN RESISTENTE



LA PSICLOCIBINA EN EL TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN RESISTENTE

Figura 2

El tratamiento fue en general bien tolerado y ni hubo efectos secundarios graves. Los más frecuentes fueron ansiedad transitoria, y cefalea que no duró mas de 1-2 días. Se reportaron estados de paranoia transitoria mientras duró el efecto de la sustancia, pero no se reportaron flashblacks ni alteraciones sensorceptivas duraderas.

La FDA ha aprobado recientemente la realización de un ensayo con psilocibina que se realizará entre Europa, Canadá y diferentes ciudades de Estados Unidos con una muestra de 216 pacientes con depresión refractaria., que comenzará en 2019.

ENSAYOS EN DEPRESIÓN Y ANSIEDAD ASOCIADA A CÁNCER

Alrededor del 40% de pacientes con cáncer desarrollan algún tipo de trastorno afectivo. La depresión y ansiedad en pacientes con cáncer se ha asociado a menor adherencia al tratamiento, hospitalizaciones más prolongadas, menor calidad de vida y aumento de suicidios.

Los antidepresivos clásicos y benzodiazepina se vienen usando en depresión asociada a cáncer, aunque la evidencia sobre su eficacia es limitada y las benzodiazepinas se recomiendan solo durante un periodo corto dado su potencial adictivo y síndrome de abstinencia.

Varios estudios recientes controlados doble-ciego en 2011 y 2014 con los alucinógenos clásicos psilocibina y LSD examinaron sus efectos en enfermos con enfermedad con riesgo vital, incluido cáncer. Ambos estudios mostraron resultados prometedores en la reducción del estrés psicológico.

En otro mas reciente en 2016 con 51 pacientes con cáncer grave tratados con dosis bajas de psilocibina, los resultados volvieron a mostrar reducción de ansiedad y depresión, efecto que se mantuvo en los 6 meses siguientes al tratamiento (3,5).

ENSAYOS EN ADICCIONES

Durante los años se realizaron estudios con LSD que mostraban beneficios en adicciones como la dependencia alcohólica. Se están comenzando de nuevo estudios sobre esta cuestión, aunque no están tan avanzados como los que existen sobre depresión y ansiedad.

Un reciente estudio sobre dependencia a la nicotina con 15 participantes fumadores resistentes a diversos tratamientos mostraron tasas de abstinencia del 80% hasta 6 meses después.

Así mismo, se ha realizado un estudio en el 2015 con una muestra de 10 pacientes alcohólicos que ha mostrado resultados prometedores (4).

LA PSICLOCIBINA EN EL TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN RESISTENTE

ENSAYOS EN TRASTORNO OBSESIVO COMPULSIVO

Un estudio piloto examinó el efecto de la psiclocinina en 9 pacientes diagnosticados de trastorno obsesivo compulsivo. Todos los participantes mostraron reducción de síntomas después de una semana, y uno efectos duraderos después de 6 meses. Sin embargo, la mejora fue independiente de la dosis empleada (en algunos se usó una muy baja), por lo que no está claro si pudo mediar el efecto placebo en los resultados. Serán necesarios nuevos estudios doble ciego para esclarecer su utilidad en este trastorno (4).

OTROS ESTUDIOS

Estudios observacionales en pacientes con cefalea en racimos, una enfermedad usualmente resistente a tratamientos convencionales y que causa dolor invalidante parecen mostrar beneficios de los alucinógenos (4). Estos compuestos parecen tener acción antiinflamatoria, lo que podría tener beneficios en otras áreas de la medicina (8).

Así mismo, estudios en animales han mostrado mejorías a nivel cognitivo (7).

DISCUSIÓN

Aunque el empleo de drogas alucinógenas viene produciéndose desde los albores de la humanidad sus efectos fisiológicos han sido poco estudiados. En los últimos años ha resurgido el interés por esta cuestión con resultados muy interesantes en depresión, ansiedad y otros trastornos como las adicciones. Son necesarios mas estudios para conocer el verdadero potencial de estas sustancias, así como su forma de uso, indicaciones y contraindicaciones terapéuticas. Así mismo, las investigaciones en ciencia básica con alucinógenos ayudarán a comprender aspectos de la fisiología del sistema nervioso que todavía no han sido bien esclarecidos. También sería interesante explorar sus posibles beneficios en enfermedades no psiquiátricas.

Un estudio con una muestra amplia de pacientes y la participación de varios países se está llevando a cabo es este año 2019. Los resultados serán importantes de cara a dilucidar estas cuestiones.

LA PSICLOCIBINA EN EL TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN RESISTENTE

BIBLIOGRAFÍA

1. Carhart-Harris RL, Bolstridge M, Rucker J. Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study. *Lancet Psychiatry* 2016; 3: 619–27
2. Roseman L, Demetriou L, Wall MB, Nutt DJ, Carhart-Harris RL. Increased amygdala responses to emotional faces after psilocybin for treatment-resistant depression. *Neuropharmacology*. 2017 Dec 27. pii: S0028-3908(17)30639-1
3. Reiche S, Hermle L, Gutwinski S, Jungaberle H, Gasser P, Majić T. Serotonergic hallucinogens in the treatment of anxiety and depression in patients suffering from a life-threatening disease: A systematic review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2018 Feb 2;81:1-10
4. Johnson MW, Griffiths RR. Potential Therapeutic Effects of Psilocybin. *Neurotherapeutics*. 2017 Jul;14(3):734-740
5. Griffiths RR, Johnson MW, Carducci MA, Umbricht A. Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial. *J Psychopharmacol*. 2016 Dec;30(12):1181-1197
6. Mahapatra A, Gupta R. Role of psilocybin in the treatment of depression. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2017 Jan;7(1):54-56
7. GongliangZhangab12Herborg N.Ásgeirsdóttira1Sarah J.CohencAlcira H.Munchowa1Mercy P.Barreraa1Robert W.StackmanJr.acStimulation of serotonin 2A receptors facilitates consolidation and extinction of fear memory in C57BL/6J mice. *Neuropharmacology* Volume 64, January 2013, Pages 403-413
8. Attila Szabo, Attila Kovacs, Ede Frecska, # and Eva Rajnavolgyi Psychedelic N,N-Dimethyltryptamine and 5-Methoxy-N,N-Dimethyltryptamine Modulate Innate and Adaptive Inflammatory Responses through the Sigma-1 Receptor of Human Monocyte-Derived Dendritic Cells. *PLoS One*. 2014; 9(8): e106533.