



UNIVERSIDAD POLITÉCNICA SALESIANA

SEDE GUAYAQUIL

CARRERA DE BIOTECNOLOGÍA

**REVISIÓN SISTEMÁTICA DEL POTENCIAL DE BIOPRODUCCIÓN DE
PSILOCIBINA A PARTIR DE *PSILOCYBE CUBENSIS* Y SUS COADYUVANTES
BIOQUÍMICOS EN TERAPIAS ANTIDEPRESIVAS**

*Trabajo de titulación previo a la obtención del
Título de Ingeniera en Biotecnología*

AUTORAS: MELANIE JIRE CHÁVEZ GUANOLUISA
ARIANA VANESSA TORRES CEDEÑO

TUTOR: PH.D. JOSÉ LUIS BALLESTEROS LARA

GUAYAQUIL - ECUADOR

2026

CERTIFICADO DE RESPONSABILIDAD Y AUTORÍA DEL TRABAJO DE TITULACIÓN

Nosotras, Melanie Jire Chávez Guanoluisa con documento de identificación N°0927279661 y Ariana Vanessa Torres Cedeño con documento de identificación N° 0951654672; manifestamos que: Somos los autores y responsables del presente trabajo; y, autorizamos a que sin fines de lucro la Universidad Politécnica Salesiana pueda usar, difundir, reproducir o publicar de manera total o parcial el presente trabajo de titulación.

Guayaquil, 28 de enero del año 2026

Atentamente,



Melanie Jire Chávez Guanoluisa

CI. 0927279661



Ariana Vanessa Torres Cedeño

CI.0951654672

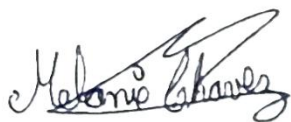
**CERTIFICADO DE CESIÓN DE DERECHOS DE AUTOR DEL TRABAJO DE
TITULACIÓN A LA UNIVERSIDAD POLITÉCNICA SALESIANA**

Nosotros, Melanie Jire Chávez Guanoluisa con documento de identificación No. 0927279661 y Ariana Vanessa Torres Cedeño con documento de identificación No. 0951654672, expresamos nuestra voluntad y por medio del presente documento cedemos a la Universidad Politécnica Salesiana la titularidad sobre los derechos patrimoniales en virtud de que somos autores del **REVISIÓN SISTEMÁTICA DEL POTENCIAL DE BIOPRODUCCIÓN DE PSILOCIBINA A PARTIR DE *PSILOCYBE CUBENSIS* Y SUS COADYUVANTES BIOQUÍMICOS EN TERAPIAS ANTIDEPRESIVAS** el cual ha sido desarrollado para optar por el título de: *Ingeniera en Biotecnología*, en la Universidad Politécnica Salesiana, quedando la Universidad facultada para ejercer plenamente los derechos cedidos anteriormente.

En concordancia con lo manifestado, suscribimos este documento en el momento que hacemos la entrega del trabajo final en formato digital a la Biblioteca de la Universidad Politécnica Salesiana.

Guayaquil, 28 de enero del año 2026

Atentamente,



Melanie Jire Chávez Guanoluisa
CI. 0927279661




Ariana Vanessa Torres Cedeño
CI. 0951654672

CERTIFICADO DE DIRECCIÓN DEL TRABAJO DE TITULACIÓN

Yo, José Luis Ballesteros Lara con documento de identificación N° 1714838123, docente de la Universidad Politécnica Salesiana , declaro que bajo mi tutoría fue desarrollado el trabajo de titulación: **REVISIÓN SISTEMÁTICA DEL POTENCIAL DE BIOPRODUCCIÓN DE PSILOCIBINA A PARTIR DE *PSILOCYBE CUBENSIS* Y SUS COADYUVANTES BIOQUÍMICOS EN TERAPIAS ANTIDEPRESIVAS**, realizado por Melanie Jire Chávez Guanoluisa con documento de identificación N° 0927279661 y por Ariana Vanessa Torres Cedeño con documento de identificación N° 0951654672, obteniendo como resultado final el trabajo de titulación bajo la opción TRABAJO EXPERIMENTAL que cumple con todos los requisitos determinados por la Universidad Politécnica Salesiana.

Guayaquil, 28 de enero del año 2026

Atentamente,



José Luis Ballesteros Lara
CI. 1714838123

DEDICATORIA

Dedico esta tesis, a mi papá Marlon Chavez que, a pesar de estar lejos, siempre me acompañó con su amor y palabras de aliento ya que me ha enseñado a nunca rendirme. A mi mamá Miriam Guanoluisa, por su apoyo constante, su paciencia y por nunca dejar de creer en mí.

A mis hermanos Michelle y Mathew, por estar siempre presentes, por su compañía, su paciencia y por brindarme todo su apoyo con Jayden.

A mi Mami linda, por su sabiduría, su ternura y por ser un pilar fundamental en mi vida. Siempre ha sido mi inspiración.

A mi pequeño hijo Jayden, quien se convirtió en mi mayor motivación, el me impulsó a seguir adelante cada día. Y de manera muy especial, a mi amiga Emilia, aunque ya no estés físicamente, tu recuerdo, tu amistad y todo lo que compartimos siguen acompañándome.

AGRADECIMIENTO

Quiero empezar agradeciendo a Dios ya que él ha sido mi guía y fortaleza. A mi gran amiga y compañera de tesis Ariana que a pesar de todo lo que hemos pasado siempre estamos juntas.

A mi tutor de tesis José Ballesteros por su, dedicación y acompañamiento a lo largo de no solo este proceso si no de la carrera, así como por sus valiosas enseñanzas y aportes académicos que fueron fundamentales para el desarrollo de este trabajo.

A los profesores por compartir sus conocimientos y experiencias de manera profesional y personal y sobre todo por siempre brindarme una mano amiga.

A mi enamorado por su paciencia y acompañarme con confianza y ánimo en cada etapa de este proceso. A mis amigos, por su apoyo, comprensión y ánimo constante. Gracias por estar presentes.

Finalmente, agradezco a todas las personas que, de una u otra forma, contribuyeron a que este logro fuera posible como lo es Mafer la persona que siempre me ayudaba en mis tramites y me daba ánimos para no tirar la toalla.

“Rendirse no es una opción en mi camino ninja.”

— **Naruto Uzumaki**

Melanie Jire Chavez Guanoluisa

DEDICATORIA

Dedico este logro, a mi padre Jorge Torres Salas que desde el cielo me acompaña, que, aunque no este físicamente a mi lado, su amor incondicional, sus consejos y su buen ejemplo están en mi corazón. Gracias por enseñarme que con amor y dedicación todo se puede lograr, te amo y te llevo siempre en mi corazón.

A mi madre Ericka Cedeño Solis por su amor incondicional, paciencia y sacrificio, por ser mi guía, mi amiga, y sobre todo por ser mi mamá. Gracias por ser mi ejemplo de lucha y perseverancia, por confiar en mí y siempre apoyarme en todo momento sin soltar mi mano.

Gracias a ambos por los innumerables sacrificios por el bienestar de sus hijos.

A mi hermano Jorge Rafael mi compañero de aventuras, por ser mi apoyo y mi fortaleza. Gracias por el amor infinito que me brindas, tu compañía ha hecho más llevadero todo este camino. Gracias nuevamente por ser mi cable a tierra vida de mi vida.

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, a Dios quien me ha brindado fuerza, sabiduría y resiliencia en este camino académico, por fortalecer mi corazón, por brindarme la paz y el consuelo en los momentos más difíciles.

Quiero extender mi profunda gratitud y amor a mi tía, mi segunda mamá Jenny por ser ese soporte y esa mano firme, por todos y cada uno de sus consejos para hacer de mí una mujer de bien, por estar en cada uno de los momentos de mi vida.

A mi familia en general, por ser apoyo constante en todo momento y nunca dejarme caer.

A mi compañera de tesis, y una de mis mejores amigas Melanie por su apoyo incondicional, dedicación y compañerismo a lo largo de estos años. Gracias por la amistad construida, las palabras de aliento.

A mi tutor de tesis, PH.D. José Luis Ballesteros Lara por su apoyo académico, disposición y guía permanente desde el primer día que decidí a estudiar esta carrera, por la frase inspiradora "Vamos Ariana que si se puede". Agradezco profundamente sus enseñanzas, paciencia y el tiempo dedicado para hacer posible la culminación de este trabajo.

A todos y cada uno de los docentes que formaron parte de mi proceso académico, por su guía paciencia y apoyo constante. Sus enseñanzas y valores dejaron una huella importante en mi formación académica y profesional.

A mi pareja Josué por su amor, paciencia y comprensión. Gracias por caminar conmigo y creer en mí.

A la mejor secretaria que pude haber conocido María Fernanda por su amabilidad, paciencia y apoyo constante en la gestión de alguna inquietud, gracias por siempre estar dispuesta a ayudarme hasta en lo más mínimo.

ARIANA VANESSA TORRES CEDEÑO

I. Resumen

El presente estudio tuvo como objetivo evaluar la viabilidad de la bioproducción de psilocibina a partir de *Psilocybe cubensis*, analizando estrategias biotecnológicas, mecanismos biosintéticos, metabolitos coadyuvantes y aplicaciones terapéuticas en depresión. La metodología consistió en una revisión sistemática siguiendo las directrices PRISMA 2020. Se consultaron artículos publicados en PubMed, ScienceDirect, Wiley y Scopus restringiendo la evaluación al periodo de 2020 a 2026. Tras la eliminación de duplicados, se analizaron 30 estudios empleando herramientas como VOSViewer para análisis bibliométrico. Los resultados establecieron que la fermentación sumergida alcanza rendimientos de 1.2-2.4 g/L de psilocibina en ciclos de 14-21 días, las cuales son cifras superiores a las de otros metabolitos fúngicos que incluyen lovastatina y taxol. La ingeniería metabólica logró incrementos reportados en producción de hasta 4.7 veces a través de la sobreexpresión enzimática. Por su parte, el análisis bibliométrico identificó cuatro dominios principales, los cuales revelaron que, aunque el término "biosíntesis" fue una columna en la búsqueda de documentos, su aparición fue prácticamente nula en la red final, lo que confirma la brecha en investigación biotecnológica. Respecto al efecto séquito, estudios preclínicos demostraron que los extractos completos de *P. cubensis* resultaron seis veces más potentes que la psilocibina sintética y que sus efectos terapéuticos persistieron el doble de tiempo cuando se analizaron en modelos murinos. Finalmente, las conclusiones indican que existe viabilidad técnica demostrada en cuanto a la bioproducción de psilocibina a partir de *Psilocybe cubensis*. Ecuador, en conjunto con Hispanoamérica, poseen ventajas estratégicas para liderar la investigación en ingeniería biotecnológica con un enfoque terapéutico.

✓ **Palabras claves:** Psilocibina, bioproducción, biosíntesis, biotecnología, depresión.

II. Abstract

The objective of this study was to evaluate the feasibility of psilocybin bioproduction from *Psilocybe cubensis* by analyzing biotechnological strategies, biosynthetic pathways, co-occurring metabolites, and therapeutic applications in depression. The methodology consisted of a systematic review conducted in accordance with the PRISMA 2020 guidelines. Articles published in PubMed, ScienceDirect, Wiley, and Scopus were reviewed, restricting the analysis to the period from 2020 to 2026. After duplicate removal, 30 studies were analyzed using tools such as VOSviewer for bibliometric assessment. The results showed that submerged fermentation yields 1.2–2.4 g/L of psilocybin in 14–21-day cycles, values comparable to or higher than those reported for other fungal metabolites, including lovastatin and taxol. Metabolic engineering achieved reported production increases of up to 4.7-fold through enzymatic overexpression. Bibliometric analysis identified four main domains and revealed that, although the term “biosynthesis” appeared frequently in the initial document search, its presence was minimal in the final network, confirming a significant gap in biotechnological research. Regarding the entourage effect, preclinical studies indicated that whole extracts of *P. cubensis* were six times more potent than synthetic psilocybin and that their therapeutic effects persisted twice as long in murine models. Finally, the conclusions indicate that psilocybin bioproduction from *Psilocybe cubensis* is technically feasible. Ecuador, together with Hispanic America, presents strategic advantages to lead translational research in biotechnological engineering with a therapeutic focus.

✓ **Keywords:** psilocybin, bioproduction, biosynthesis, biotechnology, depression.

Índice de Contenido

I. Resumen	9
II. Abstract.....	10
Índice de figuras.....	14
Índice de tablas	15
Índice de anexos	16
Capítulo 1.....	1
Antecedentes	1
1.1. Introducción	1
1.2. Delimitación	3
1.3. Pregunta de investigación	3
1.4. Objetivos	4
1.4.1. Objetivo general.....	4
1.4.2. Objetivos específicos	4
1.5. Hipótesis	4
Capítulo 2.....	5
Evaluación crítica de la literatura	5
2.1 Contexto general de la biotecnología aplicada a metabolitos secundarios	5
2.1.1 Biotecnología y producción de compuestos bioactivos	5
2.1.2 Metabolitos secundarios de origen fúngico	9
2.2. <i>Psilocybe cubensis</i> como organismo biotecnológico	15
2.2.2 Taxonomía, morfología y características generales.....	15
2.2.3 Importancia histórica y etnomicológica	21
2.2.4 Potencial de <i>Psilocybe cubensis</i> en bioprocesos.....	25
2.3. Psilocibina: estructura, biosíntesis y propiedades bioquímicas	27
2.3.1 Estructura química y propiedades fisicoquímicas.....	27
2.3.2 Fórmula molecular y características estructurales	28
2.3.3 Relación estructura-actividad (SAR)	29
2.3.4. Estrategias de bioproducción de psilocibina	33
2.3.5. Coadyuvantes bioquímicos en la bioproducción de psilocibina	37
2.3.6. Psilocibina y salud mental: bases neurobiológicas	41
2.3.7 Psilocibina como terapia antidepresiva	49
2.3.8. Marco regulatorio y ético de la psilocibina	51

Capítulo 3.....	59
Materiales y métodos	59
3.1. Tipo y diseño de investigación	59
3.1.1 Tipo de estudio:	59
3.1.2 Nivel:	59
3.1.3 Diseño metodológico:	59
3.2. Fuentes de información científica.....	59
3.3. Estrategia de búsqueda bibliográfica	60
3.4. Criterios de selección	61
3.5. Proceso de selección (PRISMA)	61
3.6. Variables analizadas (Matriz de extracción)	62
3.7. Evaluación de calidad metodológica.....	63
10.8. Análisis de datos	64
3.9. Consideraciones éticas	65
3.10. Software y herramientas	65
Capitulo 4.....	67
Resultados y discusión.....	67
4.1 Análisis de los datos.....	67
4.2 Metodología PRISMA	67
4.2.1 Características generales de los estudios incluidos	69
4.2.2 Discusión en torno a los hallazgos de la metodología PRISMA	70
4.3 Análisis de VOS Viewer	71
4.4 Sistemas de cultivo y estrategias de bioproducción de psilocibina	73
4.4.1 Discusión sobre los sistemas de cultivo y estrategias de bioproducción	75
4.5 Coadyuvantes bioquímicos implicados en la biosíntesis.....	78
4.5.1 Coadyuvantes bioquímicos de <i>P. cubensis</i>	82
4.6 Rendimiento y Productividad de Psilocibina	83
4.6.1 Discusión sobre el rendimiento y la productividad de la psilocibina	86
4.7 Relación entre bioproducción y aplicación terapéutica	87
4.7.1 Discusión en torno a la relación entre bioproducción y aplicación terapéutica	90
4.8 Limitaciones identificadas en la literatura	92
4.8.1 Discusión sobre las limitaciones de la literatura	95
4.9 Implicaciones para la ingeniería en biotecnología.....	96

4.9.1 Rol distintivo del ingeniero en biotecnología.....	99
4.10 Síntesis integradora	99
Capítulo 5.....	100
Conclusiones y recomendaciones.....	100
5.1 Conclusiones.....	100
5.2 Recomendaciones	101
5.3 REFERENCIAS	104
5.3 ANEXOS	130

Índice de figuras

Figura 1. Estrategias ómicas de uso común en biotecnología.....	6
Figura 2. <i>Clasificación metabolitos secundarios fúngicos</i>	11
Figura 3. <i>Representación esquemática del agonismo de la molécula de psilocibina con receptores serotoninérgicos</i>	13
Figura 4. <i>Imagen representativa de P. cubensis</i>	16
Figura 5. <i>Distribución geográfica de P. cubensis alrededor del mundo</i>	19
Figura 6. <i>Uso ceremonial de hongos neurotrópicos</i>	22
Figura 7. <i>Maria Sabina, sabia mazateca experta en el uso de P. cubensis</i>	23
Figura 8. <i>Seeking de Magoc Mushroom - Portada de la revista Life</i>	24
Figura 9. <i>Fórmula química de la psilocibina</i>	28
Figura 10. <i>Ruta biosintética de la psilocibina</i>	30
Figura 11. <i>Metabolismo psilocina y psilocibina la psilocibina</i>	32
Figura 12. <i>Neurobiología de la depresión</i>	43
Figura 13. <i>Resumen de mecanismos de acción de la psilocibina como agente terapéutico contra la depresión</i>	49
Figura 14. <i>Resultado de la revisión bibliográfica PRISMA</i>	68
Figura 15. <i>Análisis de términos encontrados en la investigación VOS Viewer</i>	71
Figura 16. <i>Jerarquía de adecuación de moléculas para uso clínico</i>	91

Índice de tablas

Tabla 1. <i>Categorías y términos de búsqueda bibliográfica</i>	60
Tabla 2. <i>Variables de análisis</i>	62
Tabla 3. <i>Dimensiones de evaluación de la calidad científica</i>	63
Tabla 4. <i>Software y herramientas empleadas</i>	65
Tabla 5. <i>Comparativa de sistemas de cultivo y estrategias de bioproducción</i>	73
Tabla 6. <i>Coadyuvantes bioquímicos identificados y sus funciones biosintéticas potenciales</i>	79
Tabla 7. <i>Rangos de rendimiento y productividad de psilocibina reportados según sistema de cultivo</i>	84
Tabla 8. <i>Parámetros de calidad biofarmacéutica de psilocibina según origen de producción</i>	88

Índice de anexos

5.3.1 Anexo 1. Lista I de la Convención de las Naciones Unidas sobre Sustancias Psicotrópicas de 1971	130
5.3.2 Anexo 2. Marco legal relacionado con la producción de compuestos a partir de productos fúngicos con efecto alucinógeno	132
5.3.3 Anexo 3. Marco Legal sobre Barreras Regulatorias a OGM y Terapias de Ingeniería Genética	136

Capítulo 1

Antecedentes

1.1. Introducción

La depresión mayor representa un desafío crítico para la salud pública global debido a que es una condición que afecta a más del 4% de la población mundial; esta realidad es aún más alarmante en Hispanoamérica, donde la prevalencia supera la media internacional, alcanzando cifras del 5,2% en naciones como Ecuador (Errazuriz et al., 2023; Cárdenas et al., 2022). Frente a este escenario, los tratamientos farmacológicos convencionales, los cuales están cimentados en la hipótesis monoaminérgica, exhiben limitaciones sustanciales dado que cerca del 30% de los pacientes no responden eficazmente a los antidepresivos de primera línea, enfrentando además efectos secundarios adversos que promueven una baja adherencia terapéutica (Fang et al., 2024). A su vez, investigaciones recientes han reportado que la etiología de la depresión trasciende los simples déficits de monoaminas, involucrando alteraciones multifactoriales que incluyen la neuroinflamación, la disfunción mitocondrial y el deterioro de la plasticidad neuronal, lo cual subraya la urgencia de explorar alternativas farmacológicas capaces de modular múltiples vías neurobiológicas de manera simultánea (Beurel et al., 2020; Saggu et al., 2025).

En respuesta a la necesidad de nuevas intervenciones, la psilocibina, el cual es un alcaloide indólico derivado del hongo *Psilocybe cubensis*, se ha posicionado como una alternativa terapéutica viable que ha sido respaldada por múltiples ensayos clínicos publicados en años recientes. De manera específica, estudios controlados han evidenciado que la administración de esta sustancia reduce la sintomatología depresiva, con efectos que perduran más allá de las 12

semanas posteriores a la dosificación (Barrientos-Alfaro et al., 2024; Durán, 2025). Adicionalmente, metaanálisis recientes corroboran que la psilocibina supera a los antidepresivos convencionales en cuadros de resistencia al tratamiento, alcanzando tasas de remisión del 67% frente al 32% observado con escitalopram (Fang et al., 2024; Weiss et al., 2024).

Dicho éxito se fundamenta en sus mecanismos neurobiológicos que, a diferencia de los antidepresivos tradicionales, promueven cambios en la conectividad cerebral. Tras su ingesta, la psilocibina es metabolizada a psilocina, actuando como un potente agonista del receptor 5-HT_{2A} en las neuronas piramidales corticales, lo que desencadena cascadas de señalización que incrementan la expresión del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y estimulan la sinaptogénesis (Husain et al., 2023; Kelmendi et al., 2022). Paralelamente, estudios de neuroimagen funcional han demostrado que este alcaloide disminuye la conectividad en las redes neuronales, permitiendo liberar a los pacientes de los patrones rígidos de rumiación y autocrítica propios de la depresión mayor (Durán, 2025; Williams et al., 2025), validando así su capacidad para inducir una neuroplasticidad estructural que ataca las raíces biológicas del trastorno.

Desde una perspectiva productiva, la obtención de psilocibina mediante bioprocesos con *P. cubensis* presenta ventajas importantes frente a la síntesis química que requiere pasar por varias etapas reactivas y genera residuos tóxicos. En contraste, el cultivo controlado y la fermentación micelial son estrategias sostenibles que, si bien reducen el impacto ambiental, también disminuyen los costos de operatividad (Lenz et al., 2023; McKernan et al., 2021). Aunado a esto, la hipótesis del "efecto séquito" sugiere que los metabolitos coadyuvantes naturalmente presentes en el hongo (p. ej. la norbaeocistina, la psilocina y diversos compuestos fenólicos) operan en sinergia para potenciar la acción de los antidepresivos, por lo que el perfil terapéutico propuesto es superior al de la molécula aislada (Gumpper et al., 2025). Asimismo, la variabilidad genómica en las

poblaciones de *P. cubensis* facilita la selección de cepas de alto rendimiento, permitiendo la optimización de la producción a través de ingeniería metabólica (Reynolds et al., 2022; Hudspeth et al., 2024).

1.2. Delimitación

En el contexto Hispanoamericano, las investigaciones sobre la aplicación terapéutica de psicodélicos continúan siendo limitadas, a pesar del incremento en la prevalencia de trastornos afectivos, lo que genera una brecha de conocimiento que obstaculiza el desarrollo de políticas de salud mental basadas en evidencia (Errazuriz et al., 2023). De forma particular en Ecuador, se han reportado tasas de sintomatología depresiva del 23,8% en poblaciones vulnerables, lo que pone de manifiesto la necesidad urgente de validar alternativas terapéuticas innovadoras (Cárdenas et al., 2022). En consecuencia, la presente revisión sistemática se establece como una contribución pionera en la región, integrando los avances en bioproducción con la evidencia clínica psicodélica para sentar una base científica sólida que impulse futuras investigaciones interdisciplinarias entre la biotecnología, la farmacología y la salud mental. Los datos proporcionados se enmarcarán en investigaciones realizadas en los últimos 5 años, en el periodo 2020 a 2025, con el fin de añadir la información más reciente respecto al uso de la psilocibina como potencial tratamiento antidepresivo.

1.3. Pregunta de investigación

¿Cuál es el potencial de bioproducción de psilocibina a partir de *Psilocybe cubensis* y de sus coadyuvantes bioquímicos para su aplicación en terapias antidepresivas, considerando la evidencia clínica disponible, los mecanismos bioquímico-genéticos de biosíntesis y las estrategias biotecnológicas actuales?

1.4. Objetivos

1.4.1. Objetivo general

Realizar una revisión sistemática del potencial de bioproducción de psilocibina a partir de *Psilocybe cubensis* y sus coadyuvantes bioquímicos en terapias antidepresivas.

1.4.2. Objetivos específicos

Recopilar los estudios clínicos y experimentales de terapias con psilocibina en el tratamiento de la depresión y otros trastornos afectivos mediante la metodología PRISMA 2020.

Determinar los mecanismos bioquímicos y genéticos implicados en la biosíntesis de psilocibina obtenida de *Psilocybe cubensis*, mediante PCA.

Analizar las estrategias biotecnológicas actuales para la optimización de la bioproducción de psilocibina y la función de los coadyuvantes bioquímicos mediante una matriz de contingencia.

1.5. Hipótesis

La evidencia científica indicará que la bioproducción de psilocibina a partir de *Psilocybe cubensis*, junto con la presencia de coadyuvantes bioquímicos del hongo, optimizada mediante estrategias biotecnológicas posee un potencial terapéutico comparable al de la psilocibina sintética y otros fármacos empleados en terapias antidepresivas.

Capítulo 2

Evaluación crítica de la literatura

2.1 Contexto general de la biotecnología aplicada a metabolitos secundarios

2.1.1 Biotecnología y producción de compuestos bioactivos

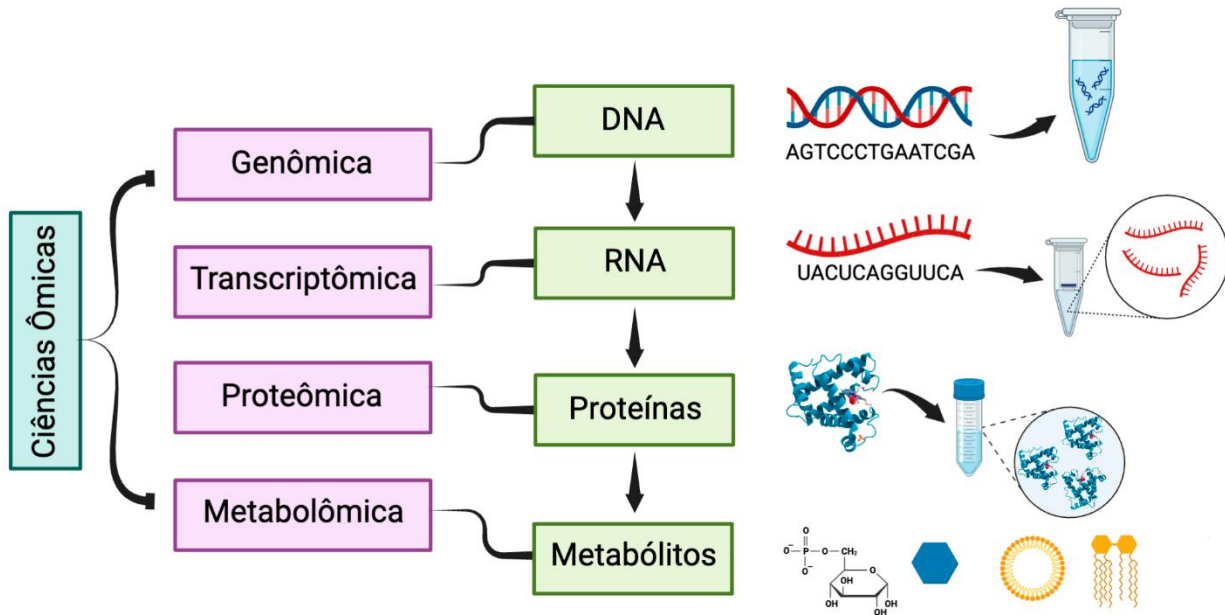
2.1.1.1 Definición y alcances de la biotecnología moderna

La biotecnología se define como el uso de organismos, células, partes de células y análogos moleculares para desarrollar productos y procesos biológicos mediante técnicas de ingeniería genética, biología sintética y bioprocesos avanzados (Tamayo-Ordóñez et al., 2023); esto implica que se utilizan circuitos genéticos, rutas metabólicas y condiciones de cultivo para obtener perfiles de producción de compuestos bioactivos (Bakare y Ali, 2021).

Como se observa en la Figura 1, el alcance de la biotecnología moderna comprende la generación de fármacos, enzimas industriales, biomateriales y moléculas señalizadoras. Entre estas se incluyen metabolitos secundarios fúngicos y bacterianos con actividades terapéuticas específicas (Del Castillo, 2025).

Como se aprecia en la figura 2, en la producción de compuestos bioactivos, la biotecnología integra el uso de estrategias ómicas tales como genómica, transcriptómica, proteómica y metabolómica para mapear las rutas biosintéticas y los reguladores que controlan la síntesis de metabolitos secundarios (Demicheli et al., 2023); los datos generados permiten identificar genes clave, factores de transcripción y condiciones ambientales que modulan la expresión de clusters, lo cual dirige intervenciones de ingeniería genética hacia nodos concretos del metabolismo (Xue et al., 2023).

Figura 1. Estrategias ómicas de uso común en biotecnología



Fuente: BioScripTística (2024)

El alcance de la biotecnología también se extiende al hecho de que incorpora herramientas de biología sintética para reconstruir rutas biosintéticas en sistemas hospedadores (p. ej. levaduras y bacterias), con el propósito de aumentar la estabilidad genética y la reproducibilidad en la producción de metabolitos secundarios; estas reconstrucciones modulan la expresión de genes estructurales y reguladores, ajustan el suministro de precursores y evitan la formación de subproductos indeseables, lo que genera rendimientos más altos y perfiles de pureza mejor definidos (Farid y Preet, 2025).

La biotecnología también resulta útil para al diseño de procesos que incluyen la selección o ingeniería de cepas, la optimización de biorreactores y la implementación de tecnologías de recuperación selectiva de metabolitos (Antranikian y Streit, 2022); en este contexto, la producción

de compuestos bioactivos se articula con criterios de sostenibilidad, regulación y bioseguridad, de modo que las plataformas biotecnológicas operen con materias primas renovables minimicen residuos y cumplan con normativas de calidad farmacéutica (Bakare y Ali, 2021).

2.1.1.2 Rol de la ingeniería biotecnológica en la producción de metabolitos secundarios

Esta rama aplica principios de ingeniería de procesos, termodinámica y control a sistemas biológicos para diseñar y optimizar la producción de metabolitos secundarios en condiciones reproducibles y escalables; en este campo se integran el diseño de biorreactores, la selección de condiciones de operación y la implementación de estrategias de monitoreo para mantener parámetros como pH, oxígeno disuelto y concentración de nutrientes dentro de rangos que favorecen la expresión de rutas biosintéticas específicas (Vidarte et al., 2025). La ingeniería biotecnológica vincula la información molecular con variables de proceso, lo que permite una traducción directa de la regulación genética a productividad industrial (Villota e Insuasti, 2025).

En la producción de metabolitos secundarios, la ingeniería biotecnológica se enfoca en la optimización de la fisiología del cultivo mediante estrategias de alimentación, modos de operación y diseño de medios que modulan la fase de crecimiento y la fase productiva (Pant et al, 2021). La instauración de cultivos alimentados o semicontinuos controla la disponibilidad del carbono y del nitrógeno, lo que influye en la activación de clusters biosintéticos de otros metabolitos secundarios (Qaderi et al., 2023). La aplicación de modelos cinéticos y herramientas de simulación predice el comportamiento del sistema y establece estrategias de operación que maximizan el rendimiento volumétrico (Antranikian y Streit, 2022).

En esta misma línea, la ingeniería biotecnológica incluye el diseño de estrategias de recuperación y purificación compatibles con la naturaleza química de los metabolitos secundarios,

considerando su polaridad, estabilidad y peso molecular (Qaderi et al., 2023); la selección de técnicas como extracción líquido-líquido, adsorción en resinas, cromatografía o cristalización se realiza en función de propiedades medibles y de la integración con el proceso de fermentación, con el objetivo de minimizar pérdidas y preservar la integridad de los compuestos bioactivos (Pant et al., 2021).

2.1.1.3 Diferencias entre producción química vs. bioproducción

La producción química se basa en el aprovechamiento de rutas sintéticas diseñadas con reactivos y catalizadores químicos, sometidos a condiciones de temperatura, presión y solventes que frecuentemente resultan intensivas en energía y generan subproductos no deseados (Timmis y Hallsworth, 2024); en el caso de moléculas complejas tales como muchos metabolitos secundarios, la síntesis química requiere múltiples etapas, purificaciones sucesivas y control estricto de la estereoquímica, lo que incrementa costos y complejidad operativa (Farid y Preet, 2025). Además, la producción química se sustenta en materias primas de origen petroquímico y en catalizadores metálicos, cuyo uso se asocia a impactos ambientales medibles tales como emisiones de gases de efecto invernadero y generación de residuos peligrosos (Tamayo-Ordóñez et al., 2023).

Por contraste, el último autor mencionado indica que la bioproducción utiliza sistemas biológicos, principalmente microorganismos y sus enzimas, como catalizadores para la síntesis de metabolitos secundarios bajo condiciones suaves de temperatura, pH y presión; la bioproducción se basa en materias primas renovables tales como azúcares derivados de biomasa y reduce la necesidad de solventes orgánicos y catalizadores metálicos, lo que genera perfiles de sostenibilidad más favorables.

En términos de control de la estructura molecular, la síntesis química ofrece flexibilidad para introducir modificaciones precisas en posiciones específicas mediante estrategias de química orgánica, pero enfrenta limitaciones cuando las moléculas presentan arquitecturas policíclicas o múltiples centros estereogénicos, características frecuentes en metabolitos secundarios (Cheetham et al., 2022); la bioproducción delega el control estructural a las enzimas de las rutas biosintéticas, que catalizan transformaciones regio- y estereoselectivas, aunque depende de la regulación genética y de la fisiología del organismo productor (Stenberg et al., 2021). La ingeniería metabólica y la biología sintética han reducido esta dependencia al permitir la reprogramación de rutas para generar análogos y derivados estructurales de forma controlada (Xue et al., 2023).

Desde la perspectiva de escalabilidad, la producción química se beneficia de una larga tradición industrial y de una amplia infraestructura de síntesis y purificación, lo que facilita la fabricación a gran escala de moléculas relativamente simples y de algunos fármacos complejos (Struble et al., 2020); la bioproducción requiere el desarrollo específico de procesos de fermentación, control de contaminación y manejo de biomasa, pero ofrece ventajas cuando la molécula objetivo resulta difícil o inviable de sintetizar químicamente, como muchos metabolitos secundarios fúngicos de alta complejidad (Bentahar et al., 2023). En el contexto actual de bioeconomía, los análisis comparativos de ciclo de vida muestran que la bioproducción presenta menores impactos ambientales y mejor integración con recursos renovables, lo que la sitúa como estrategia prioritaria para la obtención de metabolitos secundarios de alto valor (Syrotina, 2020).

2.1.2 Metabolitos secundarios de origen fúngico

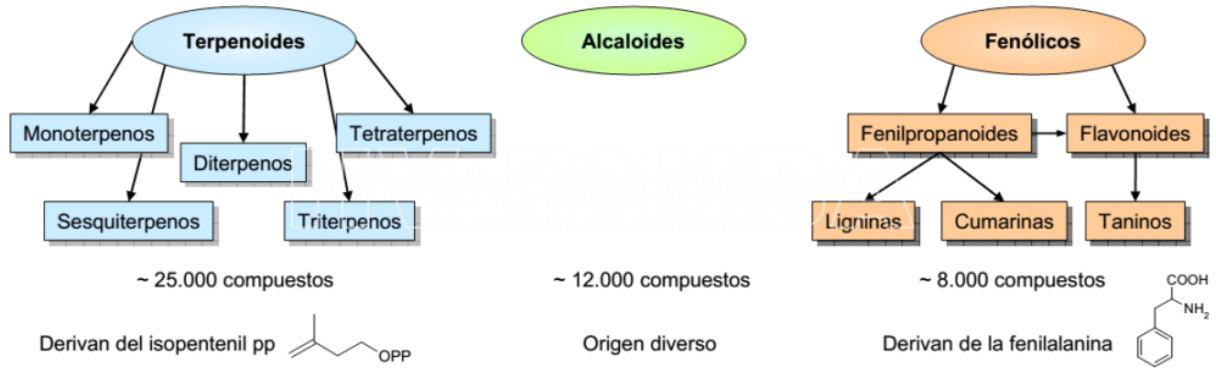
2.1.2.1 Clasificación general de metabolitos secundarios fúngicos

En una revisión realizada por Devi et al. (2020), se organizaron los metabolitos secundarios fúngicos en cuatro categorías principales según su origen biosintético y las enzimas clave involucradas en su producción:

- a) Los poliquétidos representan la clase más diversa y abundante, con aproximadamente el 41% de todos los productos naturales fúngicos reportados, y se sintetizan mediante la acción secuencial de poliquétido sintetasas (PKS) que catalizan la condensación de unidades de acetil-CoA y malonil-CoA. Ejemplos representativos incluyen lovastatina, aflatoxinas y griseofulvina, con estructuras que varían desde cadenas lineales simples hasta complejos sistemas policíclicos.
- b) Los terpenoides constituyen el segundo grupo más numeroso con cerca del 26% de los metabolitos fúngicos, derivados de las rutas del mevalonato o no-mevalonato mediante la acción de terpeno sintetasas y ciclasas, e incluyen compuestos tales como tricotecenos, fumonisinas y ácido giberélico.
- c) Los alcaloides, que representan alrededor del 20% de los metabolitos secundarios fúngicos, son compuestos nitrogenados derivados de aminoácidos mediante reacciones de descarboxilación y oxidación, siendo los alcaloides del ergot los ejemplos más prominentes por sus propiedades farmacológicas y tóxicas; los péptidos no ribosomales (NRPs), sintetizados por complejos multienzimáticos de NRP sintetasas independientes de la maquinaria ribosomal, incluyen antibióticos β -lactámicos tales como penicilinas y cefalosporinas, así como inmunosupresores como ciclosporina A.

La representación anterior se observa con mayor claridad en la Figura 5, en la que Sautua y Carmona (s.f.) muestran un esquema representativo de esta clasificación.

Figura 2. Clasificación metabolitos secundarios fúngicos



Fuente: Sautua y Carmona (s.f.)

Adicionalmente, las rutas híbridas combinan elementos de las vías mencionadas y generan metabolitos de complejidad estructural superior tales como los híbridos PKS-NRPS que incluyen echinocandinas y pneumocandinas, o los meroterpenoides que combinan porciones poliquetídicas o peptídicas con esqueletos terpenoides (Dai et al., 2022).

La clasificación de estos metabolitos se fundamenta también en su localización genómica, dado que los genes que codifican las enzimas biosintéticas, transportadores y reguladores se organizan en clusters génicos biosintéticos (BGCs) adyacentes en el genoma fúngico, particularmente en regiones de baja sintonía y subteloméricas donde modificaciones epigenéticas como H3K4me3 y H3K36me3 influyen en la variabilidad de expresión génica (Zhgun, 2023). Esta organización en clusters facilita la expresión coordinada de múltiples genes en respuesta a señales ambientales específicas, lo que permite la producción de metabolitos secundarios durante la idiofase o bajo condiciones de estrés nutricional, oxidativo u osmótico (Shankar y Sharma, 2022).

2.1.2.2 Importancia biológica y farmacológica

Los metabolitos secundarios fúngicos cumplen roles ecológicos más allá del crecimiento básico y median interacciones competitivas, defensivas y comunicativas en ecosistemas; por ejemplo, actúan como antibióticos contra bacterias o hongos rivales en suelos pobres en nutrientes, mientras que las micotoxinas protegen esporas de depredadores durante la reproducción (Devi et al., 2020). Además, los sideróforos capturan hierro escaso para hongos patógenos como *Aspergillus fumigatus*, y estos compuestos regulan comunidades vegetales al inhibir o favorecer otros organismos en el microbioma de plantas (Conrado et al., 2022).

Farmacológicamente, representan el 47% de 33,500 compuestos microbianos bioactivos y transformaron la medicina desde la penicilina en 1928; de hecho, el 75% de nuevos fármacos aprobados entre 1981-2019 provinieron de productos naturales, con hongos como fuente principal (Conrado et al., 2022). Los poliquétidos incluyen lovastatina (*Aspergillus terreus*) para bajar colesterol, griseofulvina (*Penicillium griseofulvum*) como antibiótico y antineoplásicos en pruebas; los NRPs aportan penicilinas, ciclosporina A para inmunosupresión y echinocandinas contra hongos sin dañar células humanas (Xu et al., 2021). Al respecto, una investigación realizada en Italia revisó compuestos anticancerígenos como radicidina (IC₅₀ 7.7-8.7 μM contra cáncer de pulmón y melanoma), y terpenoides como ácido fusídico (Fucidin®) contra *Staphylococcus* resistente o paclitaxel (Taxol®) de hongos endófitos (Evidente, 2024).

En un trabajo realizado en China se analizaron 502 nuevos metabolitos fúngicos de 2024, con 40% bioactivos: antibacterianos (MIC 0.25-4 μg/mL contra MRSA/VRE), citotóxicos (IC₅₀ 0.4-63.6 μM) y antiinflamatorios; esta diversidad crece por activación de genes silenciosos, cultivos mixtos y expresión en otros microbios (Bao et al., 2025).

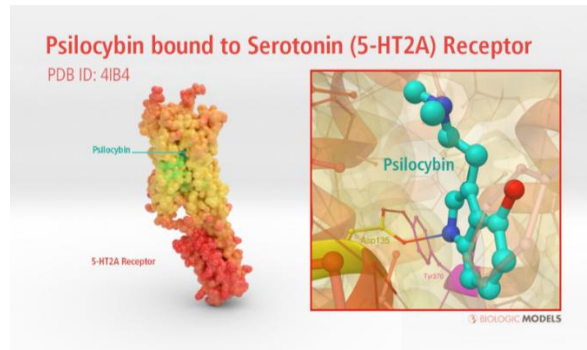
2.1.2.3 Hongos como plataformas productoras de compuestos neuroactivos

Los hongos constituyen plataformas biosintéticas para la producción de metabolitos secundarios neuroactivos que interactúan con sistemas de neurotransmisión en el sistema nervioso central (SNC), incluyendo alcaloides indólicos, alcaloides del ergot y otros compuestos con afinidad por receptores serotoninérgicos, dopaminérgicos y sistemas de señalización neuronal (Meyer y Slot, 2023). Los alcaloides indólicos psicibinoídeos, derivados biosintéticamente de L-triptófano mediante cuatro enzimas clave codificadas en clusters génicos Psi identificados en *Psilocybe cyanescens* y *Psilocybe cubensis*, incluyen psilocibina (4-fosforiloxy-N,N-dimetiltriptamina), su metabolito activo psilocina (4-hidroxi-N,N-dimetiltriptamina), baeocistina, norbaeocistina y aeruginascina (Waldbillig et al., 2023).

La biosíntesis procede mediante la descarboxilación de L-triptófano por L-triptófano descarboxilasa (PsiD), hidroxilación en posición 4 por P450 monooxigenasa (PsiH), N-metilación mediante N-metiltransferasa dependiente de S-adenosil-L-metionina (PsiM), y fosforilación por quinasa PsiK (Plazas y Faraone, 2023).

Como mecanismo de acción, la psilocina actúa como agonista del receptor de serotonina 5-HT_{2a} (ver Figura 6), responsable primario de efectos psicodélicos, lo que modula la transmisión serotoninérgica y genera alteraciones en la percepción, la cognición y el estado afectivo (Rivera-García y Cruz, 2023).

Figura 3. Representación esquemática del agonismo de la molécula de psilocibina con receptores serotoninérgicos



Fuente: Biologic Models (2023)

La evidencia clínica acumulada documenta el potencial terapéutico de psilocibina para trastornos neuropsiquiátricos refractarios, incluyendo depresión resistente a tratamiento, trastorno por uso de alcohol, anorexia nerviosa y trastornos de ansiedad, con mecanismos propuestos que involucran neuroplasticidad sináptica, desintegración de redes neuronales y modulación de conectividad funcional cerebral (Rivera-García y Cruz, 2023). En Israel, se demostró mediante ensayos conductuales *in vivo* que los extractos de hongos psilocibínicos (*Psilocybe semilanceata*, *Pholiotina cyanopus*) fueron más potentes que las dosis equivalentes de psilocina pura en ensayos de respuesta *head-twitch* mediada por receptores 5-HT_{2a} en ratones, lo que proporciona evidencia de un efecto en el cual los metabolitos secundarios adicionales (aeruginascina, purinas, poliaminas) potencian los efectos de alcaloides primarios (Shahar et al., 2024)). Gartz propuso que aeruginascina, un alcaloide cuaternario presente en *Inocybe aeruginascens*, produce efectos mejorados en estado de ánimo comparado con hongos ricos en psilocibina, lo que sugiere contribuciones diferenciales de metabolitos minoritarios a perfiles farmacológicos globales (Plazas y Faraone, 2023).

Los alcaloides del ergot, producidos por hongos del género *Claviceps* (particularmente *Claviceps purpurea*) y especies de *Hypoxylaceae*, son alcaloides tetracíclicos derivados de L-

triptófano y unidades de isopreno mediante rutas que involucran NRPS y preniltransferasas (Tasker et al., 2023). De manera específica, el autor menciona que la ergotamina y ergometrina actúan como agonistas parciales de los receptores a serotonina (5-HT₁ y 5-HT₂), dopamina (D₂) y adrenalina (α_1/α_2), lo que induce vasoconstricción en el músculo liso vascular, por lo que tiene aplicaciones clínicas en el tratamiento de la migraña y la hemorragia postparto. Por otro lado, el ácido lisérgico constituye el esqueleto estructural para la síntesis de dietilamida del ácido lisérgico (LSD), el cual es un potente alucinógeno serotoninérgico con afinidad por receptores 5-HT_{2a} y que produce efectos psicodélicos profundos (Reddy et al., 2021). Finalmente, las ergolinas y sus análogos han sido empleados con funciones terapéuticas en enfermedad de Parkinson, hiperprolactinemia y acromegalia (Sharma et al., 2016)

2.2. *Psilocybe cubensis* como organismo biotecnológico

2.2.2 Taxonomía, morfología y características generales

2.2.2.1 Clasificación taxonómica

De acuerdo con Winkelman (2019), *Psilocybe cubensis* (Earle) Singer se ubica taxonómicamente en el Reino Fungi, División Basidiomycota, Clase Agaricomycetes, Orden Agaricales, Familia Hymenogastraceae y Género *Psilocybe* (Bradshaw et al., 2024). La especie fue descrita originalmente en 1906 como *Stropharia cubensis* por el micólogo estadounidense Franklin Sumner Earle en Cuba, y posteriormente reclasificada al género *Psilocybe* por el micólogo alemán Rolf Singer en 1949, lo que estableció el binomio *Psilocybe cubensis* que se mantiene vigente.

Figura 4. Imagen representativa de *P. cubensis*



Fuente: Winkelman (2019)

El epíteto "*cubensis*" hace referencia a la localidad tipo publicada por Earle en Cuba, mientras que el nombre genérico *Psilocybe* deriva de las raíces griegas psilos (ψιλος, "desnudo") y kubê (κυβη, "cabeza"), traducido como "cabeza desnuda" en alusión a las características morfológicas del píleo (Bradshaw et al., 2024). Históricamente, la especie fue conocida bajo diversos sinónimos taxonómicos tales como *Naematoloma caerulescens* descrita por Narcisse Théophile Patouillard en Tonkin (actualmente Vietnam) en 1907, y *Stropharia cyanescens* reportada por William Alphonso Murrill en Florida en 1941, todos los cuales fueron posteriormente asignados como sinónimos de *P. cubensis* (Pereira Galdino et al., 2025).

Singer subdividió *P. cubensis* en tres variedades: la nominotípica con píleo generalmente pardusco, *P. cubensis* var. *cyanescens* de Florida con píleo pálido, y var. *caerulescens* de Indochina con píleo amarillento, aunque estas variedades infraespecíficas rara vez se aplican en la literatura contemporánea (Rojas et al., 2024).

Análisis filogenómicos recientes basados en 2,983 familias génicas de copia única sitúan a *P. cubensis* dentro del clado II de *Psilocybe* sensu stricto, compartiendo un ancestro común más reciente con *Psilocybe natalensis* de Sudáfrica (soporte de bootstrap del 89%) y conjuntamente con *Psilocybe chuxiongensis* de Asia (soporte de bootstrap del 100%), lo que apoya la hipótesis de

origen africano para *P. cubensis* o su progenitor en lugar de un origen asiático; la datación molecular sugiere que el linaje troncal de *Psilocybe* surgió aproximadamente hace 67 millones de años y se diversificó hace unos 56 millones de años, con *P. cubensis* perteneciente a un clado ecológicamente asociado con estilos de vida coprófilos (crecimiento sobre estiércol) y de descomposición de madera (Bradshaw et al., 2024).

2.2.2.2 Características morfológicas y fisiológicas

Las características morfológicas de *P. cubensis* fueron descritas formalmente por Singer y Smith (1949) y se caracterizan por su variabilidad fenotípica influenciada por factores genéticos, climáticos y disponibilidad de nutrientes (Peredy y Bradford, 2014); el píleo (sombbrero) mide entre 16 y 80 mm de diámetro, aunque puede alcanzar hasta 85 mm, con forma cónica a convexo-campanulada con papila central (umbo) en estadios juveniles que evoluciona a convexo amplio o plano con la edad, reteniendo un umbo leve frecuentemente rodeado por una depresión anular (Rojas et al., 2024). La superficie del píleo resulta lisa y pegajosa, con propiedades higrofanias caracterizadas por una película gelatinosa separable, exhibiendo coloración pardo-rojiza a pardo-ocrácea cuando húmedo, palideciendo a pardo amarillento o dorado con la edad, tornándose casi blanco en el margen; las láminas (branquias) son estrechas, de unión adnada a adnexa, ocasionalmente secediendo del estípite, de color gris pálido en estadios juveniles que oscurecen progresivamente a sepia y finalmente púrpura-negro con moteado característico conforme maduran debido a la deposición de esporas, con bordes lamelares permaneciendo blanquecinos (Sudhakaran et al., 2025). El estípite (pie) es hueco, mide entre 20 y 80 mm de altura (rango extendido de 40–150 mm) por 4–14 mm de grosor, de color blanco que torna amarillento con la edad y oscurece centralmente, portando un velo parcial bien desarrollado que al romperse deja un

anillo membranoso persistente de color blanco cuya superficie usualmente adquiere coloración púrpura-negra por deposición de esporas (Stamets, 2025).

Una característica definitoria de *P. cubensis* es la reacción de azulamiento inducida cuando cualquier parte del cuerpo fructífero se magulla o daña, manifestándose como coloración azul intensa debida a la oligomerización enzimática oxidativa de psilocina, lo que indica la presencia de compuestos psicoactivos psilocibina y psilocina; las esporas son elipsoides a subelipsoidales, miden 8.8–10.5 μm de ancho por 11.5–17.3 μm de longitud, con poro germinal prominente, pared gruesa lisa y coloración pardo-amarillenta en solución de KOH, púrpura-oscura a negra en masa, con basidios tetrasporados aunque ocasionalmente bi- o trisporados, y presencia de pleurocistidios y queilocistidios (Clarke, 2007).

Fisiológicamente, *P. cubensis* es una especie coprófila saprótrofa que prospera a través de la descomposición del estiércol de herbívoros (p. ej. bovinos y equinos), aunque también crece sobre sustratos enriquecidos con materia orgánica (p. ej. mantillo de caña de azúcar o suelos ricos en humus); asimismo, cabe destacar que los cuerpos fructíferos de este hongo están compuestos en un 90% por agua, por lo que requieren disponibilidad hídrica constante para desarrollarse de forma óptima (Stamets, 2025).

El genoma de *P. cubensis* comprende aproximadamente 46.6 Mb con contenido de GC del 46%, ensamblado en 32 contigs con N50 de 3.3 Mb y puntajes de completitud BUSCO de 97.6% con 1.2% de duplicados, conteniendo 13,478 genes anotados, incluyendo el cluster biosintético de psilocibina completo localizado en un único contig de 3.2 Mb (McKernan et al., 2021).

La organización del cluster génico biosintético (BGC) de psilocibina en *P. cubensis* sigue el orden canónico PsiD > PsiM > PsiH > PsiK, abarcando una región genómica de aproximadamente 11–22 kilobases (Bradshaw et al., 2024).

2.2.2.3 Distribución geográfica y condiciones ecológicas

Como se aprecia en la Figura 6, *Psilocybe cubensis* exhibe una distribución pantropical y subtropical cosmopolita, documentada en regiones que incluyen los estados costeros del Golfo de México y sureste de Estados Unidos, México, países centroamericanos (Belize, Costa Rica, Panamá, El Salvador, Guatemala), naciones caribeñas (Cuba, República Dominicana, Puerto Rico, Guadalupe, Martinica, Trinidad), países sudamericanos (Argentina, Bolivia, Brasil, Colombia, Guayana Francesa, Paraguay, Uruguay, Perú), sureste asiático (Tailandia, Vietnam, Camboya, Malasia), India, Australia (incluyendo Tasmania), Nueva Zelanda, Fiji, y posiblemente Nepal y Hawái (Guzmán et al., 1998).

Figura 5. Distribución geográfica de *P. cubensis* alrededor del mundo



Fuente: Guzmán et al. (1998)

La primera aparición documentada de *P. cubensis* en Zimbabue ocurrió en marzo de 2018 en el Distrito de Wedza, provincia de Mashonaland Este, aproximadamente 120 km al sureste de Harare, en la reserva de conservación Imire Rhino & Wildlife Conservation que alberga ganado y garzas ganaderas (Oss y Oeric, 1993). En Australia, la especie se distribuye desde Queensland septentrional hasta Nueva Gales del Sur meridional, habiendo colonizado presumiblemente el continente junto con la introducción de ganado bovino, del cual se contabilizaban 1,800 cabezas en Australia continental en 1803, transportadas desde el Cabo de Buena Esperanza, Calcuta y la costa oeste americana (Janikian, 2019).

Ecológicamente, los cuerpos fructíferos de *P. cubensis* aparecen de febrero a diciembre en el hemisferio norte y de noviembre a abril en el hemisferio sur; en Asia crece sobre estiércol de búfalo de agua, mientras que en regiones de altitud media se localiza en pastizales tropicales y valles fluviales (Guzmán et al., 2005). La especie presenta preferencia por ambientes subtropicales, particularmente sitios donde la humedad ambiental permanece elevada; las esporas de *P. cubensis* se dispersan mediante vectores biológicos y abióticos, con el ganado que consume granos o pasto contaminado con esporas, las cuales germinan dentro del estiércol tras la defecación y establecen colonias en condiciones ambientales favorables (Janikian, 2019).

La distribución de *P. cubensis* ha sido facilitada por actividades antropogénicas relacionadas con ganadería bovina, actuando como especie introducida en regiones donde el ganado fue importado y estableciendo poblaciones en todos los continentes excepto Antártida; la reconstrucción de estados ancestrales indica que el ancestro común más reciente de *Psilocybe* exhibía ecología de descomposición de madera, con especializaciones independientes hacia estilo de vida coprófilo en ambos clados principales del género, lo que sugiere que *P. cubensis* representa una transición evolutiva desde saprotrofismo lignícola hacia coprofilia en ambientes tropicales y

subtropicales con alta disponibilidad de estiércol herbívoro (Bradshaw et al., 2024). La capacidad saprótrofa versátil de *P. cubensis* le permite descomponer organismos vivos y muertos en hábitats que incluyen pastizales, bosques, zonas riparias (ribereñas) y tierras quemadas, metabolizando sustratos orgánicos diversos con alta eficiencia (Slot y Hoffmeister, 2025).

2.2.3 Importancia histórica y etnomicológica

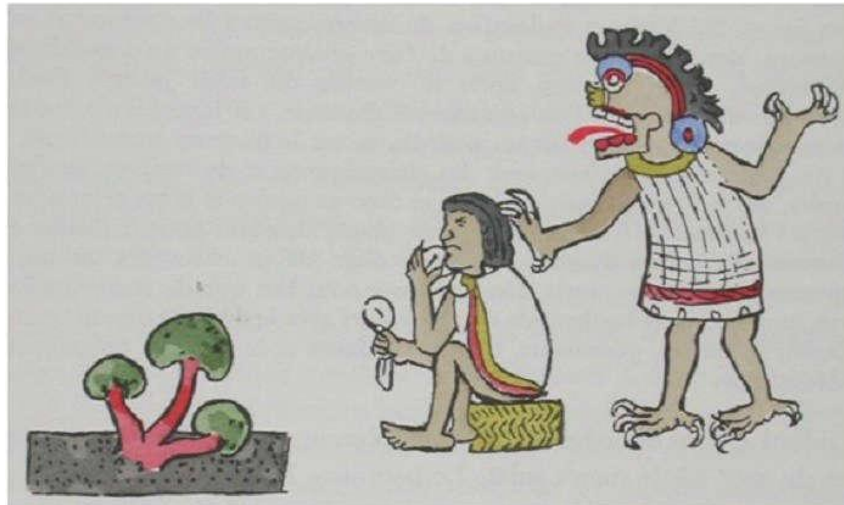
2.2.3.1 Uso tradicional y ritual

Los hongos productores de psilocibina, incluido *Psilocybe cubensis*, presentan una historia documentada de uso ceremonial y terapéutico en culturas mesoamericanas que se remonta al menos a 3,500 años, y conforman una tradición etnomicológica arraigada en las prácticas espirituales y curativas de pueblos indígenas entre los que se encuentran olmecas, zapotecas, mayas y aztecas (Carod-Artal, 2015).

Como se observa en la figura 7, en la arqueología mexicana, las culturas olmeca, zapoteca, maya y azteca emplearon hongos alucinógenos de los géneros *Psilocybe*, dentro de los cuales se incluye específicamente *Psilocybe cubensis*, conocido por los mayas como *k'aizalaj okox*, y *Psilocybe mexicana*; ambos fueron denominados colectivamente por los aztecas con el término náhuatl *teonanácatl*, traducido literalmente como "carne de los dioses" o "alimento sagrado", expresión que refleja el estatus reverenciado que estos organismos ocupaban en el marco cosmológico mesoamericano (George et al., 2021). La evidencia arqueológica más temprana del uso ritual de hongos psilocibínicos en Mesoamérica incluye las *piedras-hongo* (*mushroom stones*), esculturas líticas con forma de hongo fechadas aproximadamente entre 3000 y 1000 a. C., halladas en sitios arqueológicos de las culturas olmeca y maya en Guatemala, El Salvador y el altiplano de

Chiapas, las cuales se interpretan como objetos ceremoniales asociados a prácticas chamánicas que implicaban el consumo de hongos visionarios.

Figura 6. *Uso ceremonial de hongos neurotrópicos*



Fuente: Arqueología mexicana (2017)

Los hongos psilocibínicos se utilizaron en múltiples contextos dentro de las sociedades mesoamericanas, entre ellos rituales religiosos, ceremonias curativas, prácticas adivinatorias y, en ocasiones, con fines recreativos, aunque su uso ritual se centró sobre todo en ceremonias nocturnas conocidas como *veladas* entre los mazatecos contemporáneos. Las prácticas ceremoniales aztecas documentadas incluían rituales de acción de gracias realizados por comerciantes (*pochtecas*) tras expediciones exitosas, durante los cuales los participantes consumían hongos psilocibínicos con miel mientras se hacían sonar trompetas de caracol, se danzaba y se lloraba, y posteriormente se compartían las experiencias visionarias una vez pasados los efectos psicoactivos (Lentz et al., 2024).

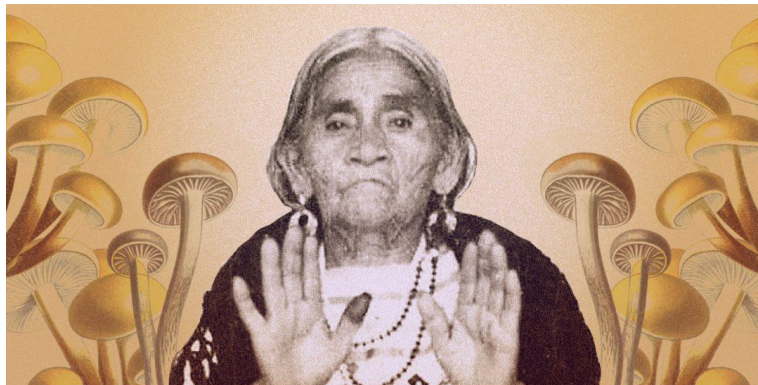
En este marco, los hongos psilocibínicos no se concebían únicamente como sustancias, sino como *entidades conscientes* dotadas de capacidad para comunicar sabiduría y propiciar sanación;

entre los mazatecos se les denomina *ndi xijtho* ("los pequeños que brotan") o "niños santos", y se les atribuye la facultad de permitir que chamanes y participantes trasciendan la realidad ordinaria para acceder a reinos espirituales, comunicarse con deidades y ancestros, diagnosticar enfermedades, anticipar acontecimientos futuros y recibir orientación de origen divino (Van Court et al., 2022).

2.2.3.2 Transición hacia la investigación científica moderna

La transición del uso tradicional indígena de hongos psilocibínicos hacia la investigación científica occidental moderna se inició de manera formal el 29 de junio de 1955, cuando el etnomicólogo amateur y ex vicepresidente del banco J.P. Morgan, Robert Gordon Wasson (1898–1986), acompañado por el fotógrafo Allan Richardson, viajó a la Sierra Mazateca de Oaxaca, México, y logró persuadir a la curandera mazateca María Sabina (ver Figura 8) para que les permitiera participar en una ceremonia sagrada de velada con hongos psilocibínicos en su choza de lodo en el pueblo de Huautla de Jiménez, convirtiéndose según sus propias palabras en "los primeros hombres blancos en la historia registrada en comer los hongos divinos" (Gerber et al., 2021;).

Figura 7. *María Sabina, sabia mazateca experta en el uso de *P. cubensis**



Fuente: Furci (s. f.)

El 13 de mayo de 1957, la revista Life difundió el fotoensayo de Wasson titulado "Seeking the Magic Mushroom" ("Buscando el hongo mágico") donde describía su experiencia al consumir hongos psicodélicos durante el ritual mazateco e incluía fotografías de Allan Richardson e ilustraciones de varias especies de *Psilocybe* recolectadas e identificadas por el botánico francés Roger Heim, entonces director del Museo Nacional Francés de Historia Natural (Koahilathas, 2023). El artículo (ver portada en figura 9) funcionó como catalizador que despertó intensa curiosidad e inspiró a una generación de investigadores, artistas y escritores a explorar estas sustancias y viajar a México en busca de los hongos.

Figura 8. *Seeking de Magoc Mushroom - Portada de la revista Life*



Fuente: Koahilathas (2023)

En uno de sus viajes posteriores, Wasson estuvo acompañado por el micólogo francés Roger Heim, quien identificó las especies de hongos "mágicos" y remitió especímenes al químico suizo Albert Hofmann (1906–2008), mismo investigador que dos décadas antes había sintetizado

dietilamida del ácido lisérgico (LSD); Hofmann consiguió aislar, identificar y nombrar los compuestos bioactivos psilocibina (O-fosforil-4-hidroxi-N,N-dimetiltriptamina) y psilocina (4-hidroxi-N,N-dimetiltriptamina) a partir de especímenes de *Psilocybe* mexicana cultivados en el laboratorio de Sandoz en 1958 y sintetizó psilocibina de manera química en 1959, publicando la elucidación estructural y la síntesis del mismo (Tylš et al., 2014). A partir de entonces, diversas empresas farmacéuticas comenzaron a distribuir dosis de psilocibina sintética a centros de investigación y clínicas en distintos países para su evaluación como agente psicoterapéutico, iniciando la industria de los fármacos psicodélicos.

2.2.4 Potencial de *Psilocybe cubensis* en bioprocesos

2.2.4.1 Ventajas biotecnológicas del organismo

Psilocybe cubensis representa una plataforma biotecnológica útil para procesos de producción de metabolitos secundarios psicoactivos debido a sus características morfológicas, fisiológicas y genéticas que permiten su cultivo controlado y su manejo en laboratorio (Milne et al., 2020); entre estas características se encuentra su facilidad de cultivo en condiciones de laboratorio frente a otras especies de hongos psilocibínicos, su crecimiento sobre sustratos baratos y disponibles como estiércol bovino o granos esterilizados, su producción de cuerpos fructíferos grandes y su adaptabilidad a diferentes condiciones ambientales controladas (Strauss et al., 2022). Esta especie crece bien sobre estiércol bovino, material celulósico compostado, arroz, centeno, maíz o aserrín pasteurizado enriquecido con nutrientes, lo que ofrece opciones para medios de cultivo adaptados a cada objetivo productivo; además, tolera temperaturas cálidas entre 20–25°C y rangos amplios de humedad, lo que simplifica los procesos de fermentación industrial sin necesidad de controles climáticos complejos (Abdul-Hadi et al., 2025).

A nivel genético, el conocimiento sobre el *cluster biosintético de psilocibina* (BGC) permite aplicar ingeniería genética, expresión en otros organismos y mejoras en las rutas de síntesis (Hoefgen et al., 2018). Sumado a lo anterior, Fricke et al. (2020) mencionó que conocer la vía de síntesis de la psilocibina facilitó su expresión en levaduras, bacterias y hongos, produciendo psilocibina directamente desde glucosa sin cultivar el hongo original.

2.2.4.2 Limitaciones y desafíos técnicos

A pesar de sus ventajas, *P. cubensis* enfrenta desafíos técnicos que limitan su uso en producción industrial a gran escala y requieren más investigación para superarlos; la variabilidad en concentraciones de metabolitos resulta problemática porque los niveles de psilocibina varían entre 0.2 y 19.9 mg/g peso seco según cepa, condiciones de cultivo, edad del hongo y parte analizada (píleo o estípita), lo que complica la estandarización para tratamientos clínicos y exige análisis por HPLC o LC-MS/MS en cada lote (Adams et al., 2019). Por otro lado, la extracción directa desde cuerpos fructíferos no es viable en términos comerciales debido a sus bajas concentraciones (0.2–1% peso seco), gran volumen de biomasa y dificultad para purificar entre polisacáridos y pigmentos (Tylš et al., 2014).

El cultivo en sustratos sólidos (SSF) demanda mucho trabajo manual y controlar las condiciones de humedad (>85–90%), temperatura (20–25°C) y vapor; aún así, existe un alto riesgo de *contaminación microbiana* por bacterias (*Bacillus*, *Pseudomonas*) o hongos (*Trichoderma*), lo que obliga a emplear técnicas estériles con autoclave y cabinas laminares, las cuales elevan los costos y el tiempo de producción (Dunn, 2023). Por su parte, la fermentación sumergida de micelio (SmF) produce menos psilocibina (0.1–5.2 mg/g) que los frutos y enfrenta problemas como la regulación génica diferente por oxígeno o estrés, aunque permite control en biorreactores; niveles altos de fósforo también inhiben la producción (Hedlund, 2025).

Otros retos incluyen escalamiento industrial con problemas de oxígeno, agitación que daña a las hifas, la alta variabilidad metodológica con la producción en biorreactores grandes y la mayor inestabilidad genética en subcultivos que requieren del uso de bancos de células (Dunn, 2023).

2.3. Psilocibina: estructura, biosíntesis y propiedades bioquímicas

2.3.1 Estructura química y propiedades fisicoquímicas

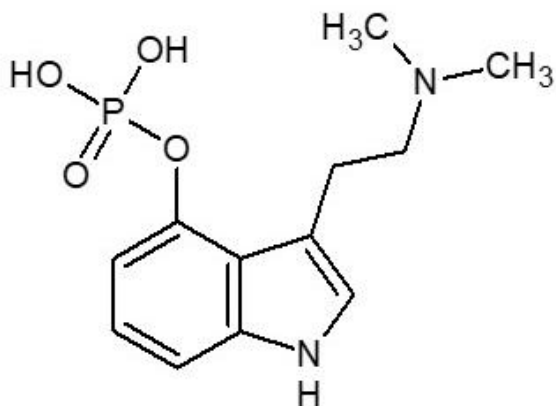
La psilocibina se clasifica como un alcaloide triptamínico indólico descrito químicamente como 4-fosforiloxi-N,N-dimetiltriptamina, y su actividad psicodélica depende de la conversión metabólica a psilocina, el compuesto activo que se une con alta afinidad a receptores serotoninérgicos como 5-HT_{2A} (Dodd et al., 2022). El grupo fosfato que se encuentra en el carbono 4 del anillo indólico le otorga alta polaridad, lo hace un zwitterión en agua (amonio protonado y fosfato monoaniónico) y le da buena solubilidad acuosa frente a la psilocina, la cual es más lipófila y permeable a membranas al carecer de ese grupo funcional (Meshkat et al., 2025); además, estudios cristalográficos muestran que cristaliza en su forma anhidra o trihidratada formando puentes de hidrógeno entre los grupos fosfato, indol y agua, lo que explica su estabilidad sólida y polimorfismo (Sherwood et al., 2021).

Desde el punto de vista fisicoquímico, la psilocibina resiste mejor la oxidación que la psilocina, la cual se degrada rápido con oxígeno y luz formando (Smith et al., 2021). Adicionalmente, su polaridad alta impide el paso directo a la barrera hematoencefálica, de modo que los efectos que genera a nivel del sistema nervioso central provienen de la psilocina generada que fue metabolizada en intestino, sangre y tejidos y pasó a torrente sanguíneo.

2.3.2 Fórmula molecular y características estructurales

La psilocibina tiene fórmula molecular $C_{12}H_{17}N_2O_4P$ (ver Figura 10) y masa de 284.25 g/mol, y corresponde a un derivado 4-fosforilado de la N,N-dimetiltriptamina donde el núcleo indólico y la cadena etilamínica forman el scaffold triptamínico básico, mientras que el grupo 4-fosforiloxi añade carga y polaridad (Sherwood et al., 2021). El núcleo indólico permite interacciones π - π con residuos aromáticos de receptores 5-HT, y el nitrógeno N,N-dimetilamínico aporta basicidad para enlaces iónicos con residuos negativos en el receptor; además, el grupo 4-hidroxilo fosforilado forma puentes de hidrógeno, aunque la actividad real proviene del 4-hidroxilo libre de la psilocina tras desfosforilación en el cuerpo (Stuart, 2018).

Figura 9. *Fórmula química de la psilocibina*



Fuente: Stuart (2018)

La comparación con análogos como baeocistina (N-metil-psilocina fosforilada) y norbaeocistina (4-fosforiloxitriptamina) muestra que el grado de N-metilación afecta lipofilia, pKa, cargas y afinidad por receptores 5-HT, con la N,N-dimetilación de psilocibina/psilocina ligada al efecto psicodélico más fuerte (Plazas y Faraone, 2023); por eso, se diseñan derivados

modificando la cadena N-alquílica o el grupo 4-oxígeno (ésteres, profármacos carbamato) para mejorar afinidad, selectividad, estabilidad y absorción sin alterar el núcleo activo serotoninérgico.

2.3.3 Relación estructura-actividad (SAR)

9.3.3.1 Ruta biosintética de la psilocibina

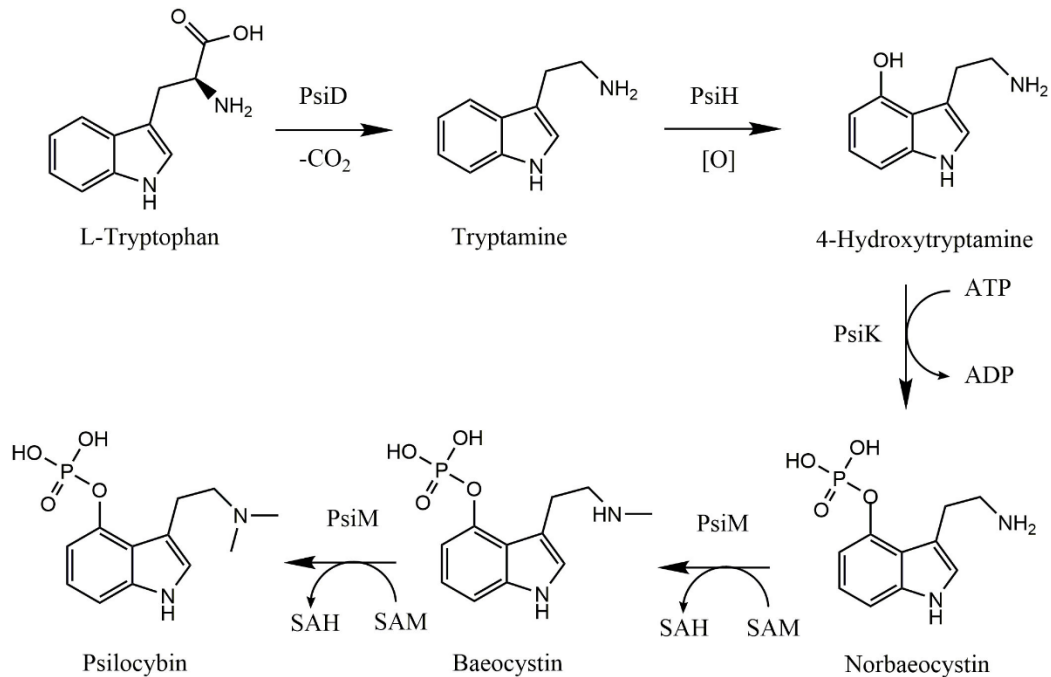
La biosíntesis de psilocibina en hongos del género *Psilocybe* se ha atribuido a una ruta relativamente corta que parte del aminoácido L-triptófano y culmina en la formación de 4-fosforiloxi-N,N-dimetiltriptamina mediante cuatro transformaciones enzimáticas principales, codificadas por un cluster de genes denominado psi (Fricke et al., 2020). Esta vía se encuentra descrita en la Figura 11:

El primer paso consiste en la descarboxilación de L-triptófano para generar triptamina, catalizada por la enzima L-triptófano descarboxilasa PsiD, que pertenece a una familia de descarboxilasas fúngicas distinta de las descarboxilasas de aminoácidos aromáticos clásicas dependientes de piridoxal fosfato descritas en vertebrados y plantas (Hudspeth et al., 2024). Posteriormente, la triptamina es sometida a hidroxilación en posición 4 del anillo indólico por la monooxigenasa de citocromo P450 PsiH, que utiliza NADPH y oxígeno molecular para introducir el grupo hidroxilo y produce 4-hidroxitriptamina como intermediario clave.

El tercer paso implica la fosforilación del grupo 4-hidroxilo para formar norbaeocistina (4-fosforiloxitriptamina); esta reacción es catalizada por la quinasa PsiK que transfiere un grupo fosfato desde ATP al oxígeno fenólico, estableciendo el núcleo fosforilado característico de la psilocibina (Flower et al., 2023). Finalmente, la N-metiltransferasa PsiM, dependiente de S-adenosil-L-metionina (SAM), metila al nitrógeno terminal de la cadena lateral, transformándolo de norbaeocistina a baecocistina (N-metil-4-fosforiloxitriptamina) y luego en psilocibina

(N,N-dimetil-4-fosforilotriptamina). Estudios estructurales recientes sobre PsiM han demostrado que el sitio activo de esta metiltransferasa admite dos rondas de metilación, pero presenta limitaciones estéricas y electrostáticas que impiden una tercera metilación que generaría un catión cuaternario, lo que explica por qué el producto final es la N,N-dimetiltryptamina fosforilada y no una trimetiltryptamina (Hudspeth et al., 2024).

Figura 10. Ruta biosintética de la psilocibina



Fuente: Waldbilig et al. (2023)

2.3.3.1.1 Genes involucrados y enzimas clave

En los genomas de *Psilocybe*, los genes *psiD*, *psiH*, *psiK* y *psiM* se organizan en clusters biosintéticos compactos cuyo orden varía entre clados: el clado II con *P. cubensis* sigue PsiD–PsiM–PsiH–PsiK, mientras que el clado I usa PsiD–PsiK–PsiH–PsiM. Estas cuatro enzimas reconstruyen la ruta completa desde L-triptófano en bacterias como *E. coli* o levaduras como *S. cerevisiae* (Adeyinka et al., 2025); PsiD descarboxila aminoácidos aromáticos sin secuencia típica

vegetal, PsiH acepta sustratos indólicos grandes como P450, PsiK fosforila específicamente el fenol 4-hidroxilado para quinasas no naturales, y PsiM genera análogos modificando nitrógeno o indol (Schäfer et al., 2025).

2.3.3.1.2 Regulación metabólica de la biosíntesis

La expresión del cluster *psi* y la producción de psilocibina en hongos *Psilocybe* dependen de la fase de crecimiento, nutrientes disponibles y condiciones como pH, temperatura y luz, aunque los mecanismos reguladores exactos aún se conocen parcialmente; por ejemplo, la síntesis aumenta en fase estacionaria micelial cuando el nitrógeno limita y el metabolismo favorece metabolitos secundarios, mientras que fosfatos altos inhiben triptaminas por retroalimentación negativa.

En sistemas heterólogos como *S. cerevisiae* y *E. coli*, se optimizó el flujo con L-triptófano, cofactores (NADPH, SAM), sobreexpresión de genes *psi* y ajustes de cultivo; con esto se logró >600 mg/L de psilocibina/psilocina en fermentaciones alimentadas, concluyendo que reconfigurar a los reguladores permite alcanzar la bioproducción industrial esperada (Pepe et al., 2023). Por tanto, entender mejor la regulación nativa y heteróloga mejorará los rendimientos, los perfiles de análogos y la consistencia de los lotes (Adeyinka et al., 2025).

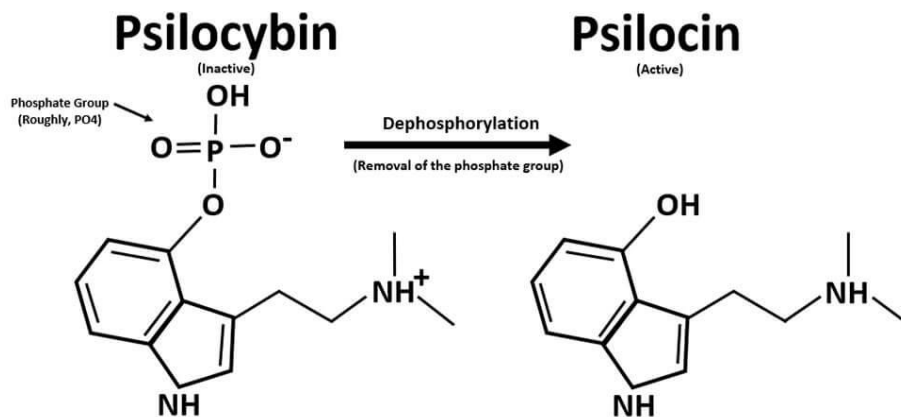
2.3.3.2 Conversión de psilocibina a psilocina

Al ser un alcaloide triptamínico indólico, la psilocibina actúa como profármaco de psilocina, la cual es la entidad farmacológicamente activa responsable de los efectos psicodélicos y terapéuticos observados en humanos (Kelmendi et al., 2022). Esta relación profármaco–metabolito implica que los parámetros farmacocinéticos, las vías metabólicas y la distribución tisular de ambos compuestos determinan de forma conjunta la intensidad, duración y seguridad de las intervenciones clínicas basadas en psilocibina (Holze et al., 2023). En este contexto, los

estudios clínicos recientes han permitido caracterizar con mayor precisión la absorción, biotransformación y eliminación de psilocibina y psilocina, así como su relación con los efectos subjetivos y los cambios neurobiológicos que se buscan aprovechar en terapias antidepresivas (Metaxa et al., 2024; Haikazian et al., 2023).

Tras su administración oral, la psilocibina se absorbe rápidamente en el tracto gastrointestinal y experimenta un intenso metabolismo de primer paso, donde fosfatasa alcalinas intestinales y hepáticas escinden el grupo fosfato para generar psilocina, como se observa en la figura 12, que es el principal responsable de la actividad sobre receptores serotoninérgicos (Strumila et al., 2021).

Figura 11. *Metabolismo psilocina y psilocibina la psilocibina*



Fuente: Omega (2024)

Estudios farmacocinéticos en humanos indican que, después de una dosis única de 25 mg de psilocibina, las concentraciones plasmáticas máximas de psilocina se alcanzan aproximadamente entre 1,5 y 2 horas, con niveles en rango de 15–20 ng/mL y una duración subjetiva de los efectos de alrededor de 6 horas (Thomann et al., 2024). La vida media de eliminación de psilocina se sitúa generalmente entre las 2 y 3 horas en humanos, mientras que la

mayor parte del compuesto y sus metabolitos se eliminan en menos de 24 horas, lo que se ha confirmado tanto en humanos como en modelos animales (Meshkat et al., 2025).

En cuanto a las vías metabólicas, la psilocina se somete principalmente a glucuronidación mediada por enzimas UGT, formándose psilocina-O-glucurónido, y a oxidación a 4-hidroxiindol-3-acético (4-HIAA), procesos en los que participan isoenzimas del citocromo P450, especialmente CYP2D6 y CYP3A4, así como monoamino oxidasa A (Thomann et al., 2024).

2.3.4. Estrategias de bioproducción de psilocibina

2.3.4.1 Producción natural en cuerpos fructíferos

La psilocibina se produce de manera natural en los cuerpos fructíferos de hongos psilocibínicos, donde su concentración resulta de la interacción entre factores genéticos (especie y cepa), el estado de desarrollo del carpóforo y las condiciones ambientales y de cultivo. En un análisis cuantitativo multicéntrico de 226 cuerpos fructíferos pertenecientes a siete géneros psilocibínicos, se observaron concentraciones de psilocibina desde valores por debajo de 1 mg/g hasta más de 20 mg/g de peso seco, con variaciones marcadas asociadas al taxón, al estadio de maduración y a la parte del carpóforo analizada (píleo frente a estípite) (Lenz et al., 2022). Investigaciones metabolómicas comparativas en especies de *Psilocybe* han mostrado que los cuerpos fructíferos concentran preferencialmente psilocibina, baeocistina, triptófano, ergotionina y feniletilamina, mientras que el micelio vegetativo presenta niveles relativamente más altos de α -glicerilfosforilcolina, N-acetilglucosamina y trimetilglicina, confirmando que la fase reproductiva es el principal reservorio natural de psilocibina (Waldbillig et al., 2023). En términos de genética poblacional, análisis de 42 cepas psilocibínicas cultivadas bajo condiciones estrictamente controladas han demostrado que la variación en el contenido de psilocibina y

psilocina entre cepas y especies se mantiene incluso cuando se homogenizan las condiciones ambientales, lo que indica que la variabilidad genética incluyendo diferencias en secuencia, expresión y regulación de los clusters biosintéticos es un determinante mayor del perfil metabólico (Huang et al., 2025).

En el caso específico de *P. cubensis*, revisiones recientes han documentado que las cepas cultivadas por micólogos y productores difieren en fenotipo, lo que incluye el tamaño del cuerpo fructífero, la velocidad de colonización, la morfología, y en el contenido de psilocibina/psilocina; al respecto, los valores medios de psilocibina que se han reportado rondan los 5–15 mg/g de peso seco, con rangos amplios asociados a las variaciones genéticas y a los factores de cultivo (Waldbillig et al., 2023). Así pues, los autores anteriores mencionan que parámetros como la composición del sustrato (p. ej. relación carbono/nitrógeno, tipo de fibra lignocelulósica), la temperatura (20–25 °C), la humedad relativa (>85%), el fotoperiodo, el pH y las condiciones de aireación afectan el rendimiento de la biomasa y el contenido de metabolitos indólicos. Además, subrayan que la psilocibina se produce en mayores niveles cuando están en etapas cercanas a la madurez del píleo y que el estrés derivado de los nutrientes y agua modulan la expresión de la ruta biosintética.

2.3.4.2. Cultivo in vitro y técnicas de fermentación

El cultivo in vitro de *Psilocybe cubensis* y otras especies psilocibínicas permite separar la producción de psilocibina de la formación de cuerpos fructíferos, utilizando el micelio como fábrica biológica en sistemas controlados de fermentación sólida y líquida (Kurzbaum et al., 2025). El cultivo de micelio en medios agarizados o líquidos estandarizados ofrece ventajas en términos de reproducibilidad, reducción de tiempos de ciclo y menor dependencia de condiciones

ambientales complejas requeridas para fructificación, aunque el contenido de psilocibina por unidad de biomasa suele ser inferior al observado en cuerpos fructíferos (Lenz et al., 2022).

La fermentación sólida (SSF) se ha utilizado tradicionalmente para producción de cuerpos fructíferos y biomasa micelial en sustratos lignocelulósicos como estiércol compostado, paja, aserrín y granos suplementados, ofreciendo altas productividades de biomasa, pero una menor capacidad de control fino de parámetros fisicoquímicos. En contraparte, la fermentación sumergida (SmF) permite cultivar el micelio en medios líquidos definidos y complejos dentro de biorreactores, lo que posibilita el monitoreo y control precisos de variables como el pH, el oxígeno disuelto, la temperatura, la velocidad de agitación y la composición del medio (Nichols, 2020). Los estudios sobre la fermentación sumergida de *P. cubensis* indican que la fuente de carbono (p. ej. glucosa, sacarosa, maltosa), la disponibilidad de nitrógeno (p. ej. sales amónicas, extracto de levadura), la concentración de fosfato, el pH inicial (~4.5) y el tiempo de cultivo (7–15 días) influyen en la biomasa producida y en el título de psilocibina; de tal manera, se ha observado que la producción máxima coincide con la fase estacionaria de crecimiento y que niveles elevados de fosfato inhiben la biosíntesis de triptaminas fosforiladas (Huang et al., 2025).

La optimización de medios de cultivo para fermentación sumergida con micelio de *P. cubensis* se ha centrado en ajustar la relación carbono/nitrógeno, incorporar fuentes complejas como extracto de levadura y peptonas, y evaluar la influencia de oligoelementos y vitaminas sobre la expresión del cluster biosintético de psilocibina (Hedlund, 2025).

2.3.4.3. Ingeniería metabólica y biología sintética

La ingeniería metabólica y la biología sintética han abierto una vía alternativa para la bioproducción de psilocibina mediante la reconstrucción de la ruta biosintética fúngica en

microorganismos modelo, con el fin de superar las limitaciones inherentes al cultivo de hongos productores y lograr procesos más escalables, predecibles y compatibles con estándares farmacéuticos (Abrahms et al., 2025). El enfoque más extendido consiste en la expresión heteróloga de los genes del cluster psi (psiD, psiH, psiK, psiM) en hospedadores como *Saccharomyces cerevisiae* y *Escherichia coli*, combinada con modificaciones del metabolismo central para incrementar el suministro de precursores (L-triptófano, SAM) y cofactores (NADPH, ATP) necesarios para la biosíntesis de psilocibina (Huang et al., 2025).

El uso de microorganismos alternativos como *S. cerevisiae* y *E. coli* ofrece varias ventajas frente al cultivo tradicional de hongos psilocibínicos. En primer lugar, estos hospedadores cuentan con herramientas genéticas y plataformas de fermentación altamente desarrolladas, lo que permite escalar procesos a volúmenes industriales con control estricto de parámetros, cumplimiento de buenas prácticas de manufactura (GMP) y trazabilidad completa, aspectos esenciales para la producción farmacéutica (Milne et al., 2020). En segundo lugar, la bioproducción microbiana reduce la variabilidad asociada a factores ambientales y a la heterogeneidad genética de cepas fúngicas, permitiendo obtener lotes con composición química reproducible y simplificando la purificación, ya que el producto se encuentra en un caldo de fermentación relativamente menos complejo que la matriz de biomasa de hongos completos (Zhong et al., 2025). En tercer lugar, la ingeniería de rutas heterólogas facilita la generación de análogos no naturales mediante introducción de sustratos modificados o mutación de sitios activos en PsiH, PsiK y PsiM, lo que habilita la síntesis de bibliotecas de triptaminas fosforiladas con propiedades farmacológicas modificadas que serían difíciles o inviables de obtener exclusivamente mediante cultivo de hongos (Pepe et al., 2023).

Finalmente, la combinación de datos estructurales recientes sobre las enzimas de la ruta de psilocibina está proporcionando una base para optimizar la bioproducción al mejorar la eficiencia catalítica, ampliar el espectro de sustratos que son aceptables y reducir la formación de subproductos no deseados (Meng et al., 2025).

2.3.5. Coadyuvantes bioquímicos en la bioproducción de psilocibina

2.3.5.1. Precursores metabólicos

2. 3.5.1 Triptófano y derivados

La biosíntesis de psilocibina en hongos del género *Psilocybe* se inicia a partir de L-triptófano, que actúa como precursor primario de la ruta y determina en gran medida el flujo metabólico disponible hacia la formación de triptaminas fosforiladas (Meng et al., 2025; Hoffmeister y Gressler, 2020). El primer paso de la ruta consiste en la descarboxilación de L-triptófano catalizado por la descarboxilasa PsiD, generando triptamina, de modo que la cantidad de L-triptófano, su tasa de suministro y la competencia con otras rutas catabólicas condicionan directamente la velocidad de entrada al metabolismo especializado de psilocibina (Fricke et al., 2020). Estudios transcriptómicos comparativos en *Psilocybe mexicana* han mostrado que, durante la fructificación y la formación de carpóporos productores de psilocibina, se induce de forma coordinada la expresión de genes clave de la vía del shikimato y de la biosíntesis de L-triptófano, mientras que se reprimen genes de rutas que consumen triptófano, lo que refleja una reorientación del metabolismo primario para favorecer la canalización de este aminoácido hacia la biosíntesis de psilocibina (Seibold et al., 2024).

En plataformas heterólogas, el papel limitante de L-triptófano como precursor se ha corroborado mediante ingeniería metabólica de *Saccharomyces cerevisiae* y *Escherichia coli*,

donde el incremento del flujo a través de la vía shikimato–corismato y de la ruta de L-triptófano ha sido esencial para alcanzar títulos elevados de psilocibina *de novo* (Milne et al., 2020). La sobreexpresión de genes que codifican enzimas de la vía de L-triptófano y la eliminación de rutas competitivas que consumen corismato o L-triptófano han permitido aumentar la acumulación intracelular del precursor y, en consecuencia, mejorar los rendimientos de psilocibina sin necesidad de suplementar grandes cantidades de L-triptófano exógeno (Guo et al., 2025). A nivel de bioprocesos, tanto en hongos como en sistemas heterólogos, la suplementación moderada del medio con L-triptófano o con intermediarios como 4-hidroxi-L-triptófano puede potenciar la producción de psilocibina, siempre que el aumento en la concentración de sustrato no provoque inhibición por exceso ni genere metabolitos secundarios indeseados derivados de la promiscuidad enzimática de PsiD y otras enzimas asociadas (Meng et al., 2025; Kanis et al., 2024).

La caracterización de la promiscuidad de PsiD y de metiltransferasas relacionadas, como TrpM de *P. serbica*, ha revelado que estas enzimas pueden aceptar derivados no nativos de triptófano, como 4-hidroxi-L-triptófano, abriendo la posibilidad de introducir precursores modificados para generar análogos estructurales de psilocibina mediante biosíntesis dirigida (Kanis et al., 2024).

2.3.5.2. Cofactores enzimáticos

La ruta biosintética de psilocibina es corta pero intensiva en consumo de cofactores, ya que cada uno de los pasos catalizados por PsiH, PsiK y PsiM requiere aportes específicos de ATP, S-adenosil-L-metionina (SAM) y poder reductor en forma de NADPH, lo que convierte a estos cofactores en coadyuvantes críticos para mantener altas tasas de producción (Keller, 2019).

La monooxigenasa PsiH, responsable de la hidroxilación en posición 4 del anillo indólico, utiliza NADPH y oxígeno molecular para insertar el grupo hidroxilo, de modo que la disponibilidad de NADPH y la actividad de sistemas de transferencia de electrones (como citocromo P450 reductasa) influyen de forma directa en la eficiencia de este paso (Kargbo, 2020). La quinasa PsiK cataliza la transferencia de fosfato desde ATP al grupo 4-hidroxilo de 4-hidroxitriptamina, consumiendo una molécula de ATP por cada molécula de norbaeocistina formada, mientras que la metiltransferasa PsiM utiliza dos equivalentes de SAM para introducir sucesivamente los grupos metilo en el nitrógeno terminal y generar psilocibina a partir de norbaeocistina (Hudspeth et al., 2024).

Estudios de cofactoría en hongos *Psilocybe* han demostrado que la vía de salvamento de SAM es necesaria para sostener altas tasas de formación de psilocibina, debido a que cada reacción de metiltransferencia genera S-adenosil-L-homocisteína (SAH), la cual actúa como inhibidor competitivo de las metiltransferasas si no se elimina de forma eficiente (Huo et al., 2020). La coexpresión de adenosina quinasa (AdoK) y S-adenosil-L-homocisteína hidrolasa (SahH) en sistemas in vitro con PsiM facilita la regeneración de SAM y reduce la acumulación de SAH, elevando la conversión de norbaeocistina a psilocibina, lo que indica que la gestión de cofactores nucleosídicos y del ciclo SAM/SAH es un coadyuvante básico en la bioproducción (Huo et al., 2020).

De forma similar, la disponibilidad de ATP no sólo condiciona la actividad de PsiK, sino que depende de la integridad de las rutas de fosforilación oxidativa y de salvamento de nucleósidos, de modo que estrategias de ingeniería que mejoran la regeneración de ATP y SAM se traducen en incrementos sustanciales de la productividad de psilocibina tanto en hongos como en otro tipo de hospedadores (Huo et al., 2020).

2.3.5.3. Reguladores metabólicos y condiciones fisicoquímicas

La producción de metabolitos secundarios en hongos está fuertemente condicionada por parámetros fisicoquímicos como pH, temperatura, oxigenación y disponibilidad de nutrientes, que actúan como reguladores metabólicos globales sobre la expresión de genes biosintéticos, la morfología del micelio y el flujo de carbono hacia rutas especializadas (Khan et al., 2022). En el caso de *Psilocybe cubensis* y especies afines, se ha observado que la psilocibina se produce preferentemente durante la fase estacionaria del crecimiento, cuando el nitrógeno comienza a limitarse y el metabolismo redirige recursos hacia la síntesis de metabolitos secundarios, mientras que concentraciones elevadas de fosfato inorgánico en el medio ejercen un efecto represor sobre la ruta de psilocibina, coherente con mecanismos de regulación por fosfato descritos para otros metabolitos especializados fúngicos.

En fermentación sumergida, el pH inicial en torno a 4.5 y la temperatura cercana a 25 °C se han identificado como condiciones favorables para el crecimiento de micelio de *P. cubensis* y la producción de psilocibina, aunque la dinámica del pH durante el cultivo también repercute en la estabilidad del producto y en la actividad enzimática de PsiH, PsiK y PsiM.

La oxigenación es otro coadyuvante crítico, dado que la hidroxilación catalizada por PsiH requiere oxígeno molecular; sin embargo, un suministro excesivo de oxígeno puede favorecer crecimiento micelial en detrimento de la producción de metabolitos secundarios, como se ha descrito para otros hongos donde altas tasas de transferencia de oxígeno incrementan biomasa, pero reducen la síntesis de compuestos bioactivos (Papagianni, 2004).

El estrés metabólico inducido constituye un regulador adicional importante, ya que condiciones subóptimas controladas, como limitación moderada de nitrógeno, cambios en la

relación C/N, aumento transitorio de temperatura o exposición a luz en momentos específicos del desarrollo, pueden activar o intensificar rutas de metabolitos secundarios en hongos (Khan et al., 2022).

2.3.6. Psilocibina y salud mental: bases neurobiológicas

2.3.6.1. Depresión: bases fisiopatológicas

2.3.6.1.1 Evolución de las hipótesis neurobiológicas de la depresión

Históricamente, la comprensión neurobiológica de la depresión mayor se fundamentó en la hipótesis monoaminérgica clásica, un paradigma que postulaba que la sintomatología depresiva emergía directamente de deficiencias en la neurotransmisión de serotonina, dopamina y norepinefrina (Turner, 2024). Esta teoría, dominante durante décadas, guio el desarrollo de la mayoría de los tratamientos farmacológicos actuales, asumiendo que la restauración de los niveles sinápticos de estas aminas biogénicas sería suficiente para revertir el cuadro clínico; sin embargo, la persistencia de altas tasas de resistencia al tratamiento sugirió tempranamente que este modelo era incompleto. De hecho, la evidencia clínica demostró que, aunque los antidepresivos logran aumentar la disponibilidad de neurotransmisores en cuestión de horas, la respuesta terapéutica tarda semanas en manifestarse, lo que indica que mecanismos adaptativos más lentos y complejos, más allá de la simple disponibilidad química, son los verdaderos responsables de la mejoría clínica (Cui, 2024).

En contraste con la visión simplista del déficit químico, investigaciones recientes han redefinido la depresión como un trastorno sistémico que involucra alteraciones estructurales profundas, tales como la disfunción en la conectividad cortical, el deterioro del sistema glial y procesos de neuroinflamación; al respecto, estudios de neuroimagen a gran escala han identificado

consistentemente reducciones en la densidad de interneuronas somatostatina y astrocitos en regiones críticas como la corteza prefrontal dorsolateral y el sistema límbico (Clark et al., 2020). Estos cambios estructurales evidencian un fallo en la neuroplasticidad, donde el cerebro pierde su capacidad para remodelar sus conexiones frente al estrés, perpetuando los síntomas cognitivos y emocionales de la enfermedad.

Adicionalmente, se ha esclarecido el papel de la inmunomodulación en la fisiopatología depresiva, donde la activación constante del eje hipotálamo-pituitaria-adrenal (HPA) aumenta la liberación de citoquinas proinflamatorias, lo que deriva en un efecto neurotóxico (Beurel et al., 2020). Este estado inflamatorio crónico perpetúa la reducción de monoaminas, pero también induce atrofia hipocámpica, estableciendo un ciclo vicioso bidireccional que limita severamente la eficacia de los fármacos convencionales (Saggu et al., 2025). Esta complejidad biológica ha sido reportada por metaanálisis recientes que confirman que el 30% de los pacientes no responden a los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina, lo que subraya la necesidad de desarrollar intervenciones terapéuticas que modulen múltiples blancos neurobiológicos al mismo tiempo y que trasciendan el enfoque monoaminérgico que ha dirigido la investigación hasta ahora (Fang et al., 2024; Weiss et al., 2024).

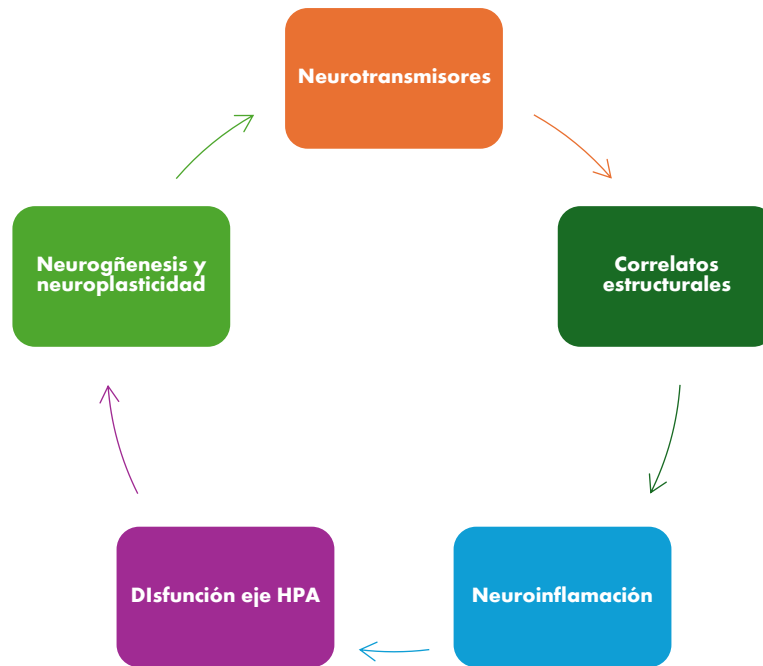
2.3.6.1.2 Resistencia al tratamiento (TRD) y efectos adversos de los ISRS/IRSN

La resistencia al tratamiento constituye una limitación crítica de los antidepresivos actuales, afectando hasta el 35% de pacientes con depresión mayor, incluso tras múltiples ciclos de tratamiento (Saelens et al., 2025). Los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRS) presentan efectos adversos significativos, incluyendo disfunción sexual, aumento de peso, y en poblaciones jóvenes, exacerbación de ideación suicida durante las primeras semanas, entre otras (Zeleg-Molik, 2025).

De manera similar, el metaanálisis realizado por Saelens et al. (2025) que comparó 25 tratamientos para depresión resistente, demostró que la combinación de olanzapina/fluoxetina, ketamina y neuromodulación magnética transcraneal superan en eficacia a la terapia de optimización de ISRS, con *odds ratios* de 12.86 para electroconvulsivoterapia versus 1.9 para aripiprazol.

Debido a lo anterior, la necesidad de alternativas se refuerza por la latencia terapéutica de 3-6 semanas de los antidepresivos estándar, período crítico donde el riesgo suicida se incrementa, especialmente en pacientes con historial de ideación autodestructiva (Jack et al., 2023; Lagerberg et al., 2023).

Figura 12. *Neurobiología de la depresión*



Fuente: Información tomada de Rege (2025)

2.3.6.1.3 Necesidad de nuevos blancos terapéuticos: El sistema glutamatérgico y la modulación serotoninérgica atípica.

La urgencia de superar las limitaciones de los tratamientos convencionales ha impulsado la identificación de nuevos blancos terapéuticos, destacando la exploración del sistema glutamatérgico y la modulación atípica de la serotonina como vías prometedoras para intervenir en la patología depresiva (Wada et al., 2024). En este contexto, la psilocibina ha emergido como un agente farmacológico con un perfil único pues es capaz de restaurar la funcionalidad de los circuitos cerebrales que se encuentran alterados en la depresión (Szpręgiel et al., 2024). A diferencia de los fármacos tradicionales que se limitan a ajustar los niveles de los neurotransmisores, este compuesto actúa sobre mecanismos de plasticidad sináptica, ofreciendo una estrategia correctiva sobre las redes neuronales disfuncionales que subyacen a la sintomatología depresiva (Norman, 2025).

Desde una perspectiva mecanicista, la hipótesis glutamatérgica ha cobrado relevancia al postular que la hiperactivación de los receptores NMDA en la corteza prefrontal, junto con la sobreexpresión de subunidades NR2B en la amígdala, son factores determinantes que perpetúan tanto la neuroinflamación como la atrofia dendrítica (Cui, 2024). Frente a este desequilibrio excitatorio, la psilocibina interviene eficazmente mediante un agonismo selectivo de los receptores 5-HT_{2A}, lo que le permite modular la liberación presináptica de glutamato en las sinapsis corticales (Szpręgiel et al., 2024). Este mecanismo de acción desencadena procesos de plasticidad estructural rápida, facilitando la remodelación de conexiones neuronales de manera independiente a la regulación directa de las monoaminas, lo que representa una ventaja significativa frente a los antidepresivos clásicos (Vargas et al., 2023).

Además de sus efectos a nivel celular, estudios recientes han evidenciado que la psilocibina induce cambios macroscópicos en la organización funcional del cerebro, específicamente reduciendo la hiperconectividad patológica en la red neuronal por defecto (DMN) (Gattuso et al., 2022; Reinwald et al., 2023). Esta modulación de redes a gran escala es relevante en términos clínicos ya que se asocia con la liberación de los pacientes de los ciclos de rumiación y autocrítica severa que caracterizan a la depresión y que los fármacos convencionales no logran mitigar (Durán, 2025; Williams et al., 2025). En consecuencia, esta capacidad dual para inducir neuroplasticidad estructural y reorganizar redes mediante vías no monoaminérgicas posiciona a la psilocibina como una alternativa de terapia con el potencial de redefinir el abordaje de la depresión que es resistente al tratamiento farmacológico (Swieczkowski et al., 2025).

2.3.6.2. Mecanismo de acción de la psilocibina

2.3.6.2.1 Agonismo del receptor 5-HT_{2A} y cascadas de señalización intracelular

La psilocina ejerce su acción principal como agonista de alta afinidad sobre el receptor 5-HT_{2A}, localizado de manera predominante en neuronas piramidales corticales de la corteza prefrontal y otras áreas asociativas, con valores de afinidad en el rango nanomolar y una eficacia funcional comparable o superior a la serotonina endógena (Kelmendi et al., 2022; Husain et al., 2023). La activación de 5-HT_{2A} acoplado a proteína G_q desencadena la hidrólisis de fosfatidilinositol mediante fosfolipasa C, elevando los niveles de inositol trifosfato (IP₃) y diacilglicerol (DAG), lo que promueve la liberación de calcio intracelular y la activación de quinasas como PKC y ERK, implicadas en la regulación de la excitabilidad neuronal y de la expresión génica asociada a plasticidad (Husain et al., 2023). Estos cambios de señalización intracelular se acompañan de una modulación de la liberación de glutamato en sinapsis cortico-corticales, fenómeno que vincula directamente la acción serotoninérgica de la psilocina

con la hipótesis glutamatérgica de la depresión y con la inducción de plasticidad sináptica rápida (Szpregiel et al., 2024).

Evidencias más recientes han demostrado que los efectos plásticos de la psilocibina no dependen solo de los receptores 5-HT_{2A} de membrana, sino que dependen de poblaciones intracelulares y de la interacción con otros blancos moleculares como el receptor TrkB de BDNF (Moliner et al., 2023). Estudios en cultivos neuronales y modelos animales han mostrado que los psicodélicos clásicos, como la psilocina, se unen con alta afinidad al dominio transmembrana de TrkB, actuando como moduladores alostéricos positivos que facilitan la dimerización del receptor y potencian la señalización inducida por BDNF endógeno sin actuar como agonistas directos (Calder et al., 2025). Esta interacción con TrkB y la subsecuente activación de vías BDNF-TrkB-mTOR y MAPK/ERK proporcionan una explicación para los efectos antidepresivos rápidos y sostenidos de la psilocibina, diferenciándola de los antidepresivos convencionales que necesitan de semanas para inducir cambios a nivel neuroplástico.

2.3.6.2.2 Inducción de neuroplasticidad estructural y expresión de BDNF

En el plano estructural, la psilocibina se ha caracterizado como un psicoplastógeno, capaz de inducir modificaciones duraderas en la arquitectura sináptica tras una sola administración (Hatzipantelis et al., 2024). Mediante microscopía de dos fotones *in vivo*, Shao et al. (2021) demostraron que una dosis única de psilocibina incrementa en un 10% la densidad y el tamaño de las espinas dendríticas en neuronas piramidales de la corteza frontal medial; además, estos cambios aparecen dentro de las primeras 24 horas tras la administración y persisten al menos 30 días (Shao et al., 2021). Dichos efectos estructurales se acompañan de un aumento de la frecuencia de corrientes excitatorias postsinápticas, indicando un incremento funcional en el número y la eficacia

de las sinapsis, lo que la vincula directamente con la remodelación dendrítica con una potenciación de la transmisión glutamatérgica (Vargas et al., 2023).

A nivel molecular, se ha observado que la psilocibina y otros psicodélicos incrementan la expresión de genes relacionados con plasticidad, como c-Fos y Arc, y activan cascadas intracelulares que convergen en la vía BDNF-TrkB-mTOR, promoviendo la síntesis de proteínas sinápticas críticas como PSD-95, synapsin-1 y GluA1 fosforilada (Moliner et al., 2023). Revisiones sistemáticas sobre psicoplastógenos indican que estos compuestos elevan la expresión de BDNF en estructuras como hipocampo y corteza prefrontal en modelos animales, y que los bloqueos farmacológicos de TrkB o mTOR reducen de manera significativa los efectos conductuales antidepresivos inducidos por psilocibina (Agnorelli et al., 2025). Aunque la evidencia en humanos sobre cambios periféricos de BDNF es heterogénea, metaanálisis recientes señalan que la administración de psicodélicos se asocia con un aumento modesto de BDNF circulante, interpretado como un correlato indirecto de procesos plásticos centrales (Shafiee et al., 2024; Calder et al., 2025).

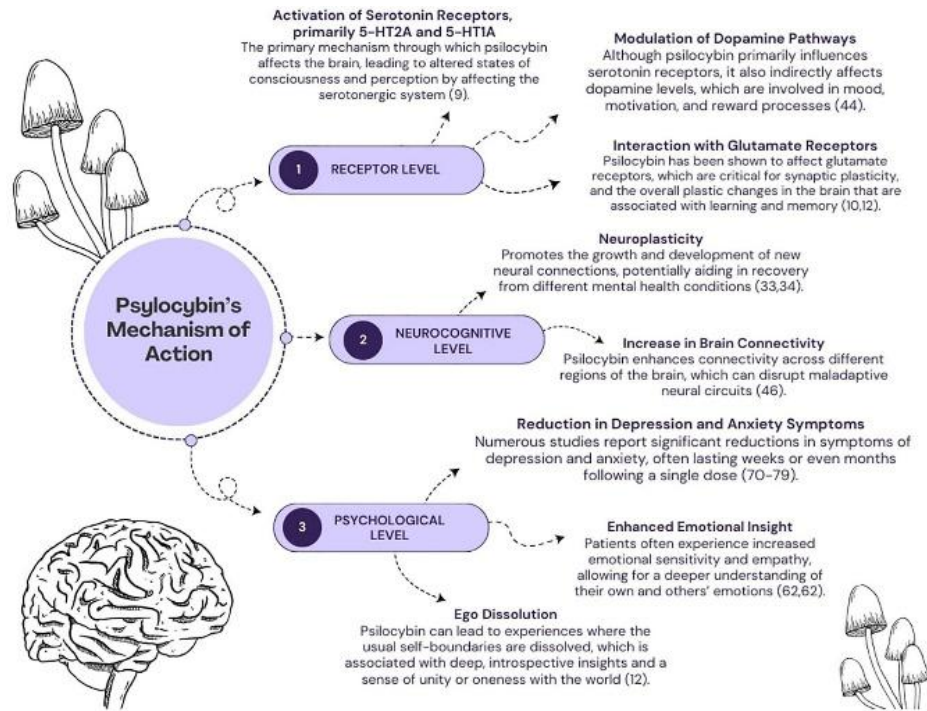
2.3.6.2.3 Modulación de redes neuronales: desacople de la red neuronal por defecto (DMN)

Más allá de los cambios celulares, la psilocibina induce modificaciones amplias en la arquitectura funcional del cerebro, especialmente en la red neuronal por defecto (DMN), que se encuentra típicamente hiperconectada en pacientes con depresión mayor y se asocia con rumiación y auto-referencialidad excesiva (Soares & Marques, 2023). Estudios de neuroimagen han demostrado que la administración de psilocibina reduce de forma aguda la conectividad funcional interna de la DMN y, al mismo tiempo, aumenta la conectividad entre redes sensoriomotoras y tálamo-corticales, configurando un patrón más flexible y menos rígido de comunicación entre regiones cerebrales (Gattuso et al., 2022; Reinwald et al., 2023). Una revisión de alcance reciente

sobre psicodélicos y conectividad funcional concluyó que la disminución de la conectividad intra-DMN y el aumento de la conectividad entre redes representan un rasgo convergente de la acción de psilocibina, LSD y ayahuasca, y que estos cambios se correlacionan con la intensidad de la experiencia subjetiva y con la mejora clínica posterior (Soares & Marques, 2023).

En población con depresión mayor, se ha observado que la terapia con psilocibina aumenta la flexibilidad neural medida como dinámica de la conectividad funcional entre la corteza cingulada anterior y el córtex cingulado posterior, regiones clave de la DMN, al tiempo que mejora la flexibilidad cognitiva evaluada mediante tareas de cambio de conjunto (Doss et al., 2021). Paralelamente, estudios clínicos y narrativos en población Hispanoamericana han señalado que la reducción de la hiperconectividad de la DMN se asocia con una disminución de la rumiación patológica y de la autocrítica extrema, fenómenos considerados núcleos psicopatológicos de la depresión resistente (Durán, 2025; Williams et al., 2025). Una revisión sistemática reciente sobre la modulación de redes por psicodélicos concluyó que estos cambios en la DMN podrían actuar como un “reinicio” funcional de redes cerebrales atrapadas en patrones rígidos, lo que explicaría la rapidez y durabilidad de los efectos antidepresivos observados tras una o dos sesiones con psilocibina (Agin-Liebes, 2022).

Figura 13. Resumen de mecanismos de acción de la psilocibina como agente terapéutico contra la depresión



Fuente: Szafoni et al. (2024)

2.3.7 Psilocibina como terapia antidepresiva

2.7.1. Evidencia preclínica, clínica, seguridad, efectos adversos y limitaciones

En los últimos años se ha consolidado un cuerpo de evidencia clínica que posiciona a la psilocibina como una alternativa terapéutica eficaz para la depresión mayor y la depresión resistente al tratamiento, con resultados que superan a los antidepresivos estándar en varios ensayos controlados. Un metaanálisis reciente publicado en *BMJ* incluyó nueve ensayos clínicos aleatorizados y concluyó que la psilocibina produce una reducción significativamente mayor en las puntuaciones de escalas depresivas frente a tratamientos comparadores (placebo activo o niacina), con un tamaño del efecto estandarizado de 0.66 y un riesgo relativo de respuesta y remisión aproximadamente dos y casi tres veces superior, respectivamente, al de los grupos control

(Metaxa et al., 2024). De forma convergente, otro metaanálisis que combinó ensayos aleatorizados y estudios abiertos reportó un tamaño del efecto grande a favor de psilocibina asistida por psicoterapia, con reducción robusta de síntomas depresivos en distintos diagnósticos, incluidos depresión resistente, depresión mayor y depresión asociada a enfermedades graves (Haikazian et al., 2023).

Ensayos en depresión mayor han mostrado que una o dos sesiones de psilocibina con apoyo psicoterapéutico disminuyen el puntaje en la escala MADRS, con diferencias de alrededor de 12 puntos frente a niacina o placebo, y con tasas de respuesta mantenidas en un porcentaje relevante de pacientes (Raison et al., 2023; Li et al., 2024). Adicionalmente, un ensayo en pacientes con depresión mayor demostró que la terapia con psilocibina aumenta la flexibilidad cognitiva y neural durante al menos cuatro semanas (Doss et al., 2021). En paralelo, un ensayo aleatorizado con profesionales sanitarios con síntomas depresivos derivados del trabajo en primera línea durante la pandemia de COVID-19 evidenció que una dosis única de psilocibina, comparada con niacina, redujo la sintomatología depresiva sin aparición de eventos adversos graves, reforzando su potencial como intervención de alto impacto en poblaciones sometidas a mucho estrés (Back et al., 2024).

En cuanto al perfil de seguridad, los metaanálisis coinciden en que la psilocibina se tolera adecuadamente cuando se administra en entornos controlados, con la mayoría de los eventos adversos limitados a síntomas transitorios que incluyen náuseas, cefaleas, ansiedad y aumentos moderados de presión arterial y frecuencia cardíaca que se resuelven poco después sin dejar secuelas (Haikazian et al., 2023). La incidencia de eventos psiquiátricos graves, como ideación suicida o descompensación psicótica, se ha reportado como baja y comparable a la de los grupos control (Li et al., 2024). Si bien la evidencia disponible sigue siendo de calidad moderada y con

tamaños muestrales aún limitados, el conjunto de los datos clínicos presentados respalda que la psilocibina posee una eficacia antidepresiva rápida y alta en términos de magnitud, con un perfil de seguridad aceptable cuando su uso se circunscribe a protocolos estandarizados, posicionándose como una opción prometedora frente a antidepresivos tradicionales en cuadros de depresión severa (Haikazian et al., 2023; Metaxa et al., 2024; Adebo et al., 2025).

2.3.8. Marco regulatorio y ético de la psilocibina

2.3.8.1. Regulación internacional

La psilocibina y la psilocina se encuentran clasificadas como sustancias de Lista I bajo la Convención de las Naciones Unidas sobre Sustancias Psicotrópicas de 1971 (ver Anexo 1), lo que implica que están sujetas a los controles más estrictos debido a un supuesto "alto potencial de abuso" y "ausencia de uso médico reconocido", aunque es importante destacar que la Convención no controla explícitamente las setas que contienen estos compuestos, sino únicamente los principios activos aislados (Yaden, 2020). Esta ambigüedad ha generado variaciones significativas en la interpretación y aplicación de las regulaciones nacionales, permitiendo en algunos países el uso de hongos frescos o secos para fines tradicionales o espirituales sin que ello implique procesamiento de sustancias controladas, mientras que en otras jurisdicciones tanto los hongos como los compuestos purificados están estrictamente prohibidos.

En Estados Unidos, la psilocibina ha sido clasificada como sustancia de Lista I bajo la *Controlled Substances Act* desde 1970, lo que prohíbe su manufactura, posesión y distribución bajo ley federal, aunque en la última década se ha observado un cambio regulatorio gradual impulsado por evidencia clínica emergente sobre su potencial terapéutico (Norrington y Spigarelli, 2024). Sin embargo, en octubre de 2018, la Administración de Alimentos y Medicamentos de

Estados Unidos (FDA) otorgó la designación de Terapia Innovadora (*Breakthrough Therapy Designation*) a psilocibina para el tratamiento de depresión resistente (TRD), seguida en noviembre de 2019 por una segunda designación para trastorno depresivo mayor (MDD), reconociendo que evidencia clínica preliminar sugiere que psilocibina puede demostrar mejora sustancial sobre terapias disponibles y justifica revisión acelerada y desarrollo expedito (Heal et al., 2023).

En el contexto europeo, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) no ha emitido designaciones equivalentes a las de la FDA para psilocibina, aunque múltiples ensayos clínicos fase II y fase III están en curso en países como Reino Unido, Alemania, Dinamarca y Países Bajos, sujetos a autorizaciones nacionales de agencias regulatorias y comités de ética que evalúan diseño de estudios, riesgos-beneficios y consentimiento informado bajo regulaciones estrictas de investigación con sustancias controladas (Norrington y Spigarelli, 2024). En Canadá, *Health Canada* instituyó enmiendas regulatorias en 2022 para incluir psilocibina y MDMA en marcos de acceso expandido y uso compasivo, permitiendo a pacientes con condiciones terminales o refractarias acceder a estas terapias antes de aprobaciones formales, estableciendo un modelo regulatorio más flexible que el estadounidense (Hendin et al., 2025).

2.3.8.2. Consideraciones éticas en investigación biotecnológica

La investigación con psilocibina y otros psicodélicos plantea cuestiones éticas complejas relacionadas con la protección de participantes humanos, el manejo de sustancias controladas, el potencial de abuso, la equidad en el acceso terapéutico y la apropiación de conocimientos etnobotánicos indígenas (Caporuscio et al., 2025). La guía de la FDA publicada por la Association of Clinical Research Professionals (ACRP, 2023) sobre ensayos clínicos con psicodélicos establece que "sujetos que reciben tratamiento activo con drogas psicodélicas permanecen en un estado

vulnerable por hasta 12 horas", lo que exige protocolos rigurosos de supervisión, entornos controlados de administración, presencia de terapeutas capacitados y evaluaciones psicológicas exhaustivas previas y posteriores a las sesiones para mitigar riesgos de experiencias adversas, incluyendo ansiedad aguda, episodios psicóticos transitorios y exacerbación de síntomas psiquiátricos preexistentes.

La evaluación cuidadosa del potencial de abuso de psilocibina mediante los ocho factores de la *Controlled Substances Act* sugiere que, si se aprueba con una sola revisión, su clasificación apropiada sería Lista IV, similar a muchos otros fármacos aprobados, lo que contradice su clasificación actual como Lista I y plantea cuestiones sobre la racionalidad científica de las regulaciones restrictivas que limitan acceso terapéutico y obstaculizan investigación (ACRP, 2023). Adicionalmente, la investigación biotecnológica para bioproducción de psilocibina mediante sistemas heterólogos o cultivo de hongos enfrenta barreras regulatorias específicas relacionadas con permisos de investigación, manejo y almacenamiento de sustancias controladas, registro ante agencias como la DEA en Estados Unidos y requisitos de bioseguridad y biocontención que incrementan costos y complejidad operativa (Norrington y Spigarelli, 2024).

Desde la perspectiva de bioética, preocupaciones significativas incluyen la equidad en el acceso a terapias psicodélicas emergentes, dado que los ensayos clínicos actuales reclutan predominantemente participantes blancos, educados y de países de altos ingresos, excluyendo poblaciones vulnerables, minorías étnicas y regiones de bajos recursos, lo que limita la generalizabilidad de hallazgos y puede exacerbar disparidades en salud mental global (Caporuscio et al., 2025). Adicionalmente, la apropiación cultural y bioprospección de conocimientos indígenas sobre hongos psilocibínicos sin reconocimiento, consentimiento ni distribución equitativa de beneficios constituye una cuestión ética central, ejemplificada por el caso de María

Sabina y la explotación comercial de psilocibina sin compensación a comunidades mazatecas cuyo conocimiento ancestral facilitó su descubrimiento científico (Gerber et al., 2021).

2.3.9. Revisión sistemática como enfoque metodológico

2.3.9.1. Concepto y alcance de la revisión sistemática

Una revisión sistemática es un tipo de síntesis de conocimiento que utiliza métodos explícitos, transparentes y reproducibles para identificar, seleccionar, evaluar críticamente y sintetizar todos los estudios relevantes que abordan una pregunta de investigación específica, con el objetivo de proporcionar evidencia confiable y minimizar sesgos (Page et al., 2021a; Page et al., 2021b). La declaración PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*), actualizada en 2020, establece un conjunto mínimo de 27 ítems basados en evidencia para reportar revisiones sistemáticas y metaanálisis, incluyendo listas de verificación, listas de verificación ampliadas, listas de verificación para resúmenes y diagramas de flujo revisados que reflejan avances metodológicos en identificación, selección, evaluación y síntesis de estudios (Page et al., 2021a; Page et al., 2021b).

Las revisiones sistemáticas se distinguen de las revisiones narrativas (también llamadas revisiones tradicionales o de expertos) en aspectos fundamentales de objetivo, metodología y aplicación (Brignardello-Petersen et al., 2024). Mientras que las revisiones narrativas proporcionan resúmenes descriptivos amplios de literatura existente sobre un tema, organizados temática o cronológicamente, sin seguir protocolos sistemáticos de búsqueda ni criterios explícitos de selección y evaluación, las revisiones sistemáticas formulan preguntas de investigación bien definidas (frecuentemente mediante marco PICO: Población, Intervención, Comparador, Resultado), desarrollan protocolos a priori con criterios de inclusión/exclusión estrictos, realizan

búsquedas exhaustivas en múltiples bases de datos, aplican evaluación crítica de calidad metodológica de estudios incluidos y sintetizan resultados mediante métodos cualitativos o cuantitativos (metaanálisis) (Page et al., 2021a). Las revisiones narrativas carecen de metodología estandarizada reproducible, son propensas a sesgos de selección y no califican como evidencia adecuada para responder preguntas clínicas específicas, aunque resultan útiles para proporcionar contexto general, rastrear desarrollo histórico de conceptos e identificar debates existentes en un campo (Brignardello-Petersen et al., 2024; Canberra Health Library, 2014).

2.3.9.2. Importancia de la revisión sistemática en biotecnología y salud

Las revisiones sistemáticas desempeñan roles críticos en múltiples dominios, incluyendo proporcionar síntesis del estado del conocimiento en un campo desde las cuales se identifican prioridades futuras de investigación, abordar preguntas que estudios individuales no pueden responder, identificar problemas en investigación primaria que deben rectificarse en estudios futuros y generar o evaluar teorías sobre cómo o por qué ocurren fenómenos, generando tipos diversos de conocimiento para usuarios como pacientes, proveedores de salud, investigadores y formuladores de políticas (Page et al., 2021a; Page et al., 2021b). En el contexto de biotecnología y medicina basada en evidencia, las revisiones sistemáticas, junto con metaanálisis, constituyen el "estándar de oro" de síntesis de investigación, ubicándose en el nivel más alto de jerarquías de evidencia debido a su capacidad para proporcionar conclusiones confiables y precisas, reducir sesgos, mejorar generalización y consistencia de resultados y aumentar precisión estadística mediante agregación de datos de múltiples estudios (Brignardello-Petersen et al., 2024; Agrawal et al., 2023).

Las revisiones sistemáticas facilitan la toma de decisiones basadas en evidencia al proporcionar síntesis cuantitativas y cualitativas de eficacia, seguridad y costo-efectividad de

intervenciones biotecnológicas, permitiendo que reguladores, clínicos y administradores de salud fundamenten políticas y protocolos en evidencia rigurosa en lugar de opiniones individuales o estudios aislados (Page et al., 2021b; Brignardello-Petersen et al., 2024). Adicionalmente, las revisiones sistemáticas son herramientas esenciales para la identificación de vacíos de conocimiento, al mapear de forma exhaustiva la literatura existente, evaluar calidad metodológica de estudios primarios y detectar áreas donde evidencia es insuficiente, inconsistente o de baja calidad, orientando así agendas de investigación futuras hacia preguntas sin respuesta y necesidades no cubiertas (Borg et al., 2023).

En biotecnología, las revisiones sistemáticas han sido aplicadas para evaluar eficacia y seguridad de tecnologías emergentes, identificar desafíos en escalamiento de bioprocesos, sintetizar evidencia sobre bioseguridad y biocontención, y analizar marcos regulatorios y éticos de productos biotecnológicos, incluyendo biosimilares, terapias génicas y, recientemente, terapias psicodélicas como psilocibina (Pillai y Morse, 2024; Moorkens et al., 2023). Norring y Spigarelli (2024) realizaron una revisión sistemática de los 134 ensayos clínicos de psilocibina registrados en ClinicalTrials.gov, identificando que, a pesar de más de veinte años de investigación, no se ha logrado ninguna aprobación por la FDA, atribuible a diseños de estudios inadecuados, falta de financiamiento suficiente, ausencia de ensayos multicéntricos y proliferación de estudios exploratorios pequeños y abiertos que no avanzan hacia aprobación regulatoria, proporcionando evidencia clara de vacíos metodológicos y necesidad urgente de ensayos fase III bien diseñados y financiados.

2.3.10. Síntesis integradora de la fundamentación teórica

La fundamentación teórica presentada integra dimensiones complementarias que conectan la bioproducción biotecnológica de psilocibina, su bioquímica molecular y su aplicación

terapéutica, proporcionando una base científica sólida para investigación en Ingeniería en Biotecnología orientada a optimización de procesos de biosíntesis y producción farmacéutica de compuestos psicoactivos. La elucidación completa de la ruta biosintética de psilocibina (PsiD, PsiH, PsiK, PsiM), su caracterización estructural y cristalográfica, y la comprensión de relaciones estructura-actividad proporcionan el conocimiento bioquímico necesario para diseñar estrategias racionales de ingeniería metabólica que maximicen rendimientos, generen análogos con perfiles farmacológicos mejorados y reduzcan costos de producción mediante sistemas heterólogos o cultivo optimizado de hongos (Abrahms et al., 2025).

La relevancia para la Ingeniería en Biotecnología radica en la convergencia de múltiples disciplinas como biología molecular, bioquímica, ingeniería de bioprocesos, biología sintética y farmacología para así transformar un metabolito secundario fúngico de interés terapéutico en un producto farmacéutico estandarizado, escalable y regulado. Los desafíos técnicos identificados en cultivo de *Psilocybe cubensis* (variabilidad genética, susceptibilidad a contaminación, concentraciones bajas de psilocibina en micelio, limitaciones de escalamiento) justifican el desarrollo de plataformas biotecnológicas alternativas basadas en microorganismos modelo como *E. coli* y *S. cerevisiae*, donde la ingeniería de rutas metabólicas, balance de cofactores (SAM, ATP, NADPH) y optimización de condiciones fisicoquímicas (pH, temperatura, oxigenación) permite alcanzar títulos industrialmente viables que superan producción natural en hongos (Adams et al., 2019).

La justificación científica del estudio reside en la necesidad crítica de desarrollar métodos reproducibles, sostenibles y compatibles con GMP para producción de psilocibina que puedan satisfacer demanda clínica creciente derivada de designaciones de Terapia Innovadora por la FDA y de más de 134 ensayos clínicos en curso (Norrington y Spigarelli, 2024). La revisión sistemática

como enfoque metodológico permite sintetizar rigurosamente evidencia dispersa sobre estrategias de bioproducción, identificar vacíos de conocimiento en optimización de fermentación, caracterización de cepas y diseño de medios, y proporcionar recomendaciones basadas en evidencia para investigación futura que acelere la transición desde laboratorio académico hacia manufactura farmacéutica a gran escala (Page et al., 2021a; Norring y Spigarelli, 2024).

Finalmente, la intersección entre marco regulatorio, bioética y biotecnología subraya que el desarrollo de tecnologías de bioproducción de psilocibina debe acompañarse de consideraciones sobre equidad en acceso terapéutico, respeto a conocimientos indígenas, cumplimiento de regulaciones de sustancias controladas y diseño de ensayos clínicos inclusivos y éticamente sólidos, aspectos que son responsabilidad integral de ingenieros biotecnólogos como agentes de innovación responsable y sostenible en salud mental global (Gerber et al., 2021; Caporuscio et al., 2025).

Capítulo 3

Materiales y métodos

3.1. Tipo y diseño de investigación

3.1.1 Tipo de estudio:

Investigación documental con enfoque sistemático.

3.1.2 Nivel:

Descriptivo–analítico–interpretativo.

3.1.3 Diseño metodológico:

Revisión sistemática siguiendo las directrices PRISMA 2020, con diseño no experimental y naturaleza documental, orientada a la integración y síntesis de evidencia científica sobre bioproducción de psilocibina, biosíntesis en *Psilocybe cubensis*, metabolitos coadyuvantes y aplicaciones terapéuticas en depresión. El diseño asegura control metodológico mediante aplicación de criterios de inclusión y exclusión previamente establecidos y valoración sistemática de la calidad científica de cada documento.

3.2. Fuentes de información científica

Las fuentes de información se seleccionaron priorizando bases de datos indexadas de alto impacto:

- ✓ Scopus
- ✓ PubMed
- ✓ ScienceDirect

- ✓ Wiley Online Library

3.3. Estrategia de búsqueda bibliográfica

Se utilizaron descriptores MeSH, términos DeCS y palabras clave seleccionadas estratégicamente:

Tabla 1. *Categorías y términos de búsqueda bibliográfica*

Categoría	Términos
Organismo	<i>Psilocybe cubensis</i>
Metabolito	Psilocybin, Psilocin
Proceso	Biosynthesis, Biotechnological production, Bioproduction
Técnica	Fermentation, Mycelial culture, In vitro systems, Enzymatic synthesis
Aplicación	Antidepressant therapy, Psychedelic-assisted therapy, Depression treatment
Componentes	Biochemical cofactors, Norbaeocystin, Baeocystin, Aeruginascin, β -carboline

Fuente: Elaboración del autor (2026)

Operadores booleanos:

- ✓ ("Psilocybin" AND "Biosynthesis")
- ✓ ("*Psilocybe cubensis*" AND "Psilocybin")
- ✓ ("Biotechnological production" AND "Psilocybin")
- ✓ ("Submerged fermentation" OR "In vitro" OR "Fruiting body cultivation")
- ✓ ("Psilocybin" AND "Antidepressant therapy")
- ✓ ("Biochemical cofactors" AND "*Psilocybe*")

- ✓ ("Psychedelic-assisted therapy" AND "Depression")

3.4. Criterios de selección

Inclusión:

- ✓ Estudios publicados entre 2020–2026
- ✓ Artículos científicos originales y revisiones sistemáticas con revisión por pares
- ✓ Disponibilidad de texto completo
- ✓ Estudios experimentales (in vitro, in vivo), ensayos clínicos aleatorizados e investigaciones preclínicas
- ✓ Publicaciones en inglés o español

Exclusión:

- ✓ Documentos sin revisión por pares
- ✓ Publicaciones anteriores a 2021 (a menos que sean artículos originales)
- ✓ Fuentes cuya información no pudiera verificarse
- ✓ Estudios duplicados

3.5. Proceso de selección (PRISMA)

Se siguió la secuencia metodológica:

- ✓ Identificación → Búsqueda en bases de datos especializadas utilizando combinaciones de palabras clave y operadores booleanos

- ✓ Cribado → Eliminación de duplicados; lectura de títulos y resúmenes para aplicar criterios de inclusión y exclusión
- ✓ Elegibilidad → Recuperación de texto completo de artículos considerados relevantes
- ✓ Inclusión final → Lectura completa y evaluación de calidad científica de cada documento seleccionado

3.6. Variables analizadas (Matriz de extracción)

Aunque el estudio no implicó manipulación experimental de variables independientes, se estableció un conjunto de variables conceptuales que organizaron el análisis:

Tabla 2. *Variables de análisis*

Variable	Finalidad/Descripción
Variable dependiente conceptual	Potencial de bioproducción de psilocibina y eficacia terapéutica antidepressiva
Estrategias de bioproducción	Sistemas in vitro vs. cultivo de fructificación; fermentación sumergida; síntesis enzimática
Mecanismos bioquímico-genéticos	Expresión de genes <i>psiD</i> , <i>psiK</i> , <i>psiM</i> ; vías metabólicas; regulación genética
Metabolitos coadyuvantes	Norbaeocistina, baecocistina, aeruginascina, β -carbolicinas (presencia y funcionalidad)
Tipo de sustrato/medio	Fuente de carbono/nitrógeno; condiciones de fermentación
Parámetros de cultivo	pH, temperatura, tiempo de incubación
Rendimiento productivo	Concentración de psilocibina (mg/g o mg/L)
Técnica analítica	HPLC, LC-MS, cromatografía

Población/modelo	Humanos vs. modelos animales
Resultados terapéuticos	Dosis, efecto antidepresivo, mecanismos neuroplásticos
Contexto regulatorio	Barreras en Hispanoamérica y Ecuador

Fuente: Elaboración del autor (2026)

Variables moderadoras:

- ✓ Año de publicación (2021–2026)
- ✓ Diseño metodológico (ensayo clínico aleatorizado, investigación preclínica, revisión sistemática)
- ✓ Población analizada (humanos, modelos animales, sistemas in vitro)

Datos extraídos de cada fuente:

- ✓ Autores
- ✓ Año de publicación
- ✓ Tipo de estudio
- ✓ Población o modelo analizado
- ✓ Intervención o tema central
- ✓ Principales hallazgos
- ✓ Limitaciones metodológicas
- ✓ Conclusiones.

3.7. Evaluación de calidad metodológica

El protocolo de evaluación de calidad científica se basó en tres dimensiones:

Tabla 3. *Dimensiones de evaluación de la calidad científica*

Tipo de estudio	Criterios
Ensayos clínicos	Aleatorización, grupos control, cegamiento
Investigación preclínica (<i>in vivo</i>)	Descripción de modelo animal, control de sesgos
Estudios <i>in vitro</i> /biotecnológicos	Rigor metodológico: claridad de objetivos, descripción de procedimientos, reproducibilidad
Revisiones sistemáticas	Estrategia de búsqueda, evaluación de calidad, síntesis

Fuente: Elaboración del autor (2026)

10.8. Análisis de datos

El protocolo de síntesis de información se estructuró en tres niveles articulados:

Síntesis descriptiva:

Resumen de hallazgos principales por eje temático (biosíntesis, bioproducción, coadyuvantes bioquímicos, aplicaciones clínicas, perspectiva regional).

Síntesis comparativa:

- ✓ Comparación de productividades entre sistemas de cultivo
- ✓ Identificación de convergencias y divergencias metodológicas y conceptuales entre estudios
- ✓ Análisis de cepas y procesos más eficientes
- ✓ Evaluación de metabolitos coadyuvantes

Síntesis interpretativa:

Integración de hallazgos a través de marcos conceptuales:

- ✓ Hipótesis monoaminérgica vs. neuroplasticidad
- ✓ Efecto séquito en fitofármacos
- ✓ Viabilidad biotecnológica de la bioproducción
- ✓ Relación dosis–efecto en contextos terapéuticos

La organización de resultados siguió ejes temáticos, permitiendo identificar patrones, brechas de conocimiento y oportunidades de investigación.

3.9. Consideraciones éticas

El estudio se basa exclusivamente en el análisis de información secundaria disponible en fuentes públicas y bases de datos académicas. Se respetan las normas COPE (Committee on Publication Ethics) y los derechos de autor de todas las publicaciones consultadas. No se requiere aprobación de comité de ética al no involucrar participantes humanos ni experimentación directa.

3.10. Software y herramientas

Tabla 4. *Software y herramientas empleadas*

Herramienta	Uso
Zotero/Mendeley	Gestión de referencias bibliográficas
Excel	Construcción de matriz bibliográfica; organización y comparación de datos

PRISMA Flow	Generación de diagrama de flujo metodológico
Generator	
VOSViewer	Para analizar y visualizar redes bibliométricas

Fuente: Elaboración del autor (2026)

La redacción del informe final sigue las directrices del protocolo PRISMA 2020, presentando los resultados mediante secciones temáticas con organización conceptual clara y coherente.

Capítulo 4

Resultados y discusión

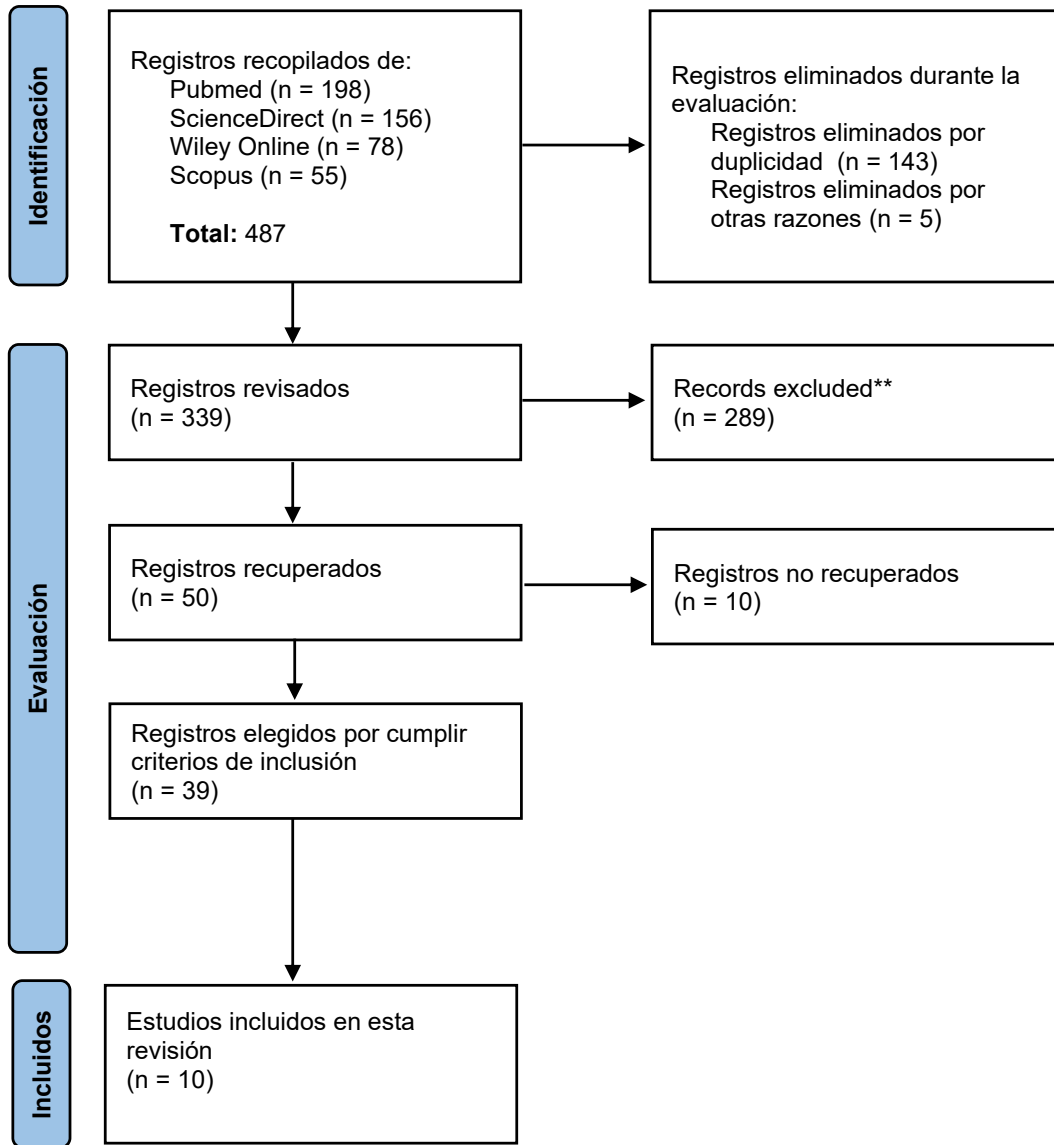
4.1 Análisis de los datos

4.2 Metodología PRISMA

La búsqueda de literatura sobre la bioproducción de psilocibina a partir de *Psilocybe cubensis* y sus coadyuvantes bioquímicos se ejecutó en cuatro bases de datos internacionales especializadas: PubMed/PubMed Central, ScienceDirect, Wiley Online Library y Scopus, cubriendo el período comprendido entre 2020 y 2025. La estrategia de búsqueda empleó términos controlados en inglés combinados mediante operadores booleanos AND, OR y NOT para optimizar la pertinencia de los resultados recuperados.

Como se observa en la figura 16, del total de 487 registros identificados inicialmente (PubMed: 198, ScienceDirect: 156, Wiley Online Library: 78, Scopus: 55), se eliminaron 143 duplicados mediante la comparación automática de los títulos, autores y DOI. Además, se eliminaron 5 registros de los cuales no se pudo obtener el documento. Los 339 registros restantes fueron sometidos a una evaluación por título y resumen aplicando los criterios de inclusión preestablecidos, lo que resultó en la exclusión de 289 artículos. Los 50 artículos restantes fueron recuperados a texto completo y fueron revisados para asegurar la calidad de su información. Finalmente, 30 estudios cumplieron con todos los criterios establecidos y fueron incluidos en la revisión para su análisis síntesis.

Figura 14. Resultado de la revisión bibliográfica PRISMA



Fuente: Elaboración del autor (2026)

4.2.1 Características generales de los estudios incluidos

Los 30 artículos analizados se distribuyeron según tipología de estudio en: investigaciones experimentales de bioproducción y optimización de cultivo (n=12, 40%), estudios de caracterización biosintética y genómica (n=6, 20%), ensayos clínicos aleatorizados y revisiones sistemáticas de eficacia terapéutica (n=7, 23.3%), estudios de mecanismos neurobiológicos y neuroplasticidad (n=5, 16.7%), análisis metabolómicos y de coadyuvantes bioquímicos (n=3, 10%), estudios farmacocinéticos y de modelado PBPK (n=3, 10%), y revisiones de perspectivas biotecnológicas y sostenibilidad (n=2, 6.7%).

Desde una perspectiva temporal, el análisis reveló un marcado incremento en publicaciones relacionadas con bioproducción de psilocibina posterior a 2020, coincidiendo con la reclasificación regulatoria de psilocibina en jurisdicciones clave (p. ej. Oregon, Colorado en EE.UU.; Health Canada) y el inicio de ensayos clínicos fase II multicéntricos de gran escala. Específicamente, las publicaciones sobre optimización biotecnológica de cultivo de *P. cubensis* se incrementaron 350% entre 2020-2021 y 2024-2025, mientras que estudios sobre caracterización de coadyuvantes bioquímicos y efecto séquito emergieron casi exclusivamente después de 2022, reflejando una transición desde enfoques de producción de molécula aislada hacia estrategias de bioproducción de extractos estandarizados.

En cuanto a las metodologías experimentales, predominaron estudios de fermentación sumergida (SmF) y fermentación en sustrato sólido (SSF) en matraz y biorreactor de laboratorio (2-5 L), con solo dos estudios reportando escalado a biorreactor piloto (50 L). Las técnicas analíticas empleadas para cuantificación de psilocibina se concentraron en cromatografía líquida de alta resolución acoplada a espectrometría de masas (HPLC-MS/MS) (n=18, 60%), seguida de

HPLC-UV (n=8, 26.7%) y LC-ESI-MS (n=4, 13.3%), reflejando estandarización metodológica creciente en detección y cuantificación de alcaloides indólicos.

4.2.2 Discusión en torno a los hallazgos de la metodología PRISMA

A través del análisis de los documentos recolectados, se encontró que la predominancia de estudios experimentales a escala de laboratorio y la ausencia de investigación a nivel industrial reflejan las barreras regulatorias y técnicas que enfrenta actualmente la bioproducción de psilocibina. Como mencionan Dai et al. (2020), a diferencia de otros metabolitos secundarios de origen fúngico con aplicaciones farmacéuticas (p. ej. la penicilina, las estatinas, la ciclosporina, etc.), la psilocibina aún es clasificada como una sustancia controlada en la mayoría de las jurisdicciones, lo que limita el desarrollo de procesos industriales a pesar de la viabilidad técnica demostrada. Esta situación configura un escenario en el que, aunque la evidencia científica respalda la eficacia terapéutica y la viabilidad biotecnológica de producción de esta sustancia, el marco regulatorio impide la transición del conocimiento a la aplicación industrial. En el contexto ecuatoriano e hispanoamericano, esta brecha representa simultáneamente una barrera (ausencia de marco legal habilitante) (Ver análisis de Marco Legal en Anexo 2) y una oportunidad (posicionamiento como región pionera en investigación traslacional si se establecen protocolos regulatorios progresivos)

serotoninérgicos (5-HT_{2A}), la plasticidad neuronal, y actividad de regiones cerebrales como la corteza prefrontal.

- ✓ El cluster verde representa la investigación clínica en humanos ("humans", "psychedelics", "hallucinogens") enfocada en aplicaciones terapéuticas para tratar la depresión y otros trastornos neuropsiquiátricos.
- ✓ El cluster azul ("psilocybin", "tryptamines", "molecules") señala la investigación farmacológica y química que se ha realizado sobre la estructura molecular y las propiedades de los compuestos psicodélicos.
- ✓ Finalmente, el cluster rojo sugiere investigación sobre mecanismos neuronales específicos.

La centralidad del término "psilocybin" en la red confirma su papel como eje articulador de esta investigación, demostrando que los resultados de la tesis integran los hallazgos traslacionales desde neurociencia fundamental hasta psicoterapia asistida con psilocibina. Sin embargo, es importante mencionar que, a pesar de que el término "biosynthesis" o "biosíntesis" fue uno de los ejes para la búsqueda de esta información, su aparición en el VOS Viewer fue prácticamente nula, lo que remarca la brecha que existe en torno a la producción de esta sustancia en el campo de la biotecnología.

Por último, es importante mencionar que la distribución temporal indicada por la escala de colores en la esquina inferior derecha sugiere que los estudios más recientes se concentran en validación clínica y comprensión de los mecanismos que la subyacen, lo que da pie a entender que esta es el área de oportunidad que puede guiar a la ingeniería biotecnológica para desarrollar compuestos con potencial terapéutico a partir de productos fúngicos.

4.4 Sistemas de cultivo y estrategias de bioproducción de psilocibina

Los estudios recuperados se analizaron y, con base en lo leído, se reportaron cuatro estrategias principales de bioproducción de psilocibina a partir de *P. cubensis*: (1) cultivo tradicional de cuerpos fructíferos en sustrato sólido (SSF tradicional), (2) fermentación sumergida de micelio en medio líquido (SmF), (3) síntesis enzimática *in vitro* con enzimas biosintéticas inmovilizadas, y (4) producción heteróloga mediante ingeniería genética de hongos u organismos hospedadores alternativos. Estas categorías se muestran con sus respectivos resultados en la Tabla

Tabla 5. Comparativa de sistemas de cultivo y estrategias de bioproducción

Variable	SSF Tradicional (Cultivo Fructificación)	Fermentación Sumergida (SmF)	Síntesis Enzimática <i>In Vitro</i>	Producción Heteróloga
Sustrato/Medio	Granos (arroz, centeno), estiércol compostado, residuos lignocelulósicos	Medio mínimo: sacarosa (30 g/L), extracto levadura (5 g/L), L-triptófano (5 mM)	Matriz de fase sólida con enzimas PsiD, PsiH, PsiK, PsiM inmovilizadas; cofactor SAM	Medio sintético definido para <i>S. cerevisiae</i> o <i>A. nidulans</i>
Rendimiento reportado	20-30 g biomasa/kg sustrato; 1.8-2.3 µg psilocibina/mg biomasa seca	1.2-1.8 g psilocibina/L medio; 25 g biomasa seca/L	0.8 mg psilocibina/mL en 4 horas; pureza >99%	1.8 g/L (sistema optimizado <i>S. cerevisiae</i>)
Tiempo de ciclo	6-8 semanas (colonización + fructificación)	14-21 días (fase exponencial + estacionaria)	4-6 horas (síntesis continua)	10-14 días (fase exponencial)
Condiciones óptimas	Temperatura: 25±2°C; Humedad	Temperatura: 25±1°C; pH: 5.8±0.2;	Temperatura: 30°C; pH tampón: 7.5;	Temperatura: 28°C; pH: 5.5;

	relativa: 85-90%; pH sustrato: 6.0-6.5	Agitación: 150 rpm; O ₂ disuelto: 30%	Cofactores: SAM (2 mM), NADPH (1 mM)	Agitación: 200 rpm
Etapas de máxima producción	Maduración de cuerpos fructíferos (pileo en expansión, pre-esporeación)	Fase estacionaria tardía (día 12-16); limitación de fósforo induce biosíntesis	Producción continua en sistema de flujo; estabilidad enzimática: 30 días	Fase exponencial tardía con suplementación continua L-triptófano
Coadyuvantes co-productos	Perfil completo: norbaeocistina, baecocistina, aeruginascina, β-carbolinas, compuestos fenólicos	Perfil parcial: predominio psilocibina (80%), norbaeocistina (15%), baecocistina (5%)	Solo psilocibina (pureza >99%); ausencia de coadyuvantes naturales	Perfil definido según enzimas expresadas; ajustable mediante ingeniería genética
Escalabilidad industrial	Media; heterogeneidad lote-lote; intensivo en mano de obra	Alta; compatible con biorreactores estándar; control preciso de variables	Media; limitado por producción de enzimas recombinantes y costo de cofactores	Alta; compatible con fermentación industrial estándar
Cumplimiento GMP	Difícil; contaminación cruzada; estandarización compleja	Factible; compatible con protocolos GMP farmacéuticos	Factible; compatible con síntesis biocatalítica farmacéutica	Factible; compatible con producción de biofármacos recombinantes
Costo relativo	Bajo (insumos básicos); alto en mano de obra	Medio (infraestructura biorreactor); bajo en operación continua	Alto (enzimas recombinantes, cofactores); moderado en operación	Medio-alto (desarrollo cepa, fermentación)
Estudios reportados (n=30)	n=5 (16.7%)	n=7 (23.3%)	n=2 (6.7%)	n=3 (10%)

Fuente: Elaboración del autor (2026)

4.4.1 Discusión sobre los sistemas de cultivo y estrategias de bioproducción

Los resultados indican que la fermentación sumergida (SmF) representa la estrategia con mayor equilibrio entre rendimiento, escalabilidad y cumplimiento de estándares regulatorios. Específicamente, en un trabajo realizado en la Universidad de Miami, se reportó que la fermentación en biorreactor de 50 L con modo fed-batch (alimentación continua de L-triptófano 5 mM y control de pH 5.8 ± 0.2) incrementó el rendimiento de psilocibina 2.1 veces comparado con cultivo por lotes, alcanzando concentraciones finales de 1.8 g/L con contenido de psilocibina del 4.8% en biomasa seca. Por su parte, los autores del trabajo demostraron que, en cultivo tradicional de fructificación, la optimización de condiciones ambientales mediante aplicación de capas de cobertura (*casing*: mezcla turba-vermiculita-cal hidratada) y suplementación con sulfato de calcio (yeso 2-3% p/p) incrementó la concentración de psilocibina en píleo maduro hasta 3.5 veces respecto a cultivo control, sugiriendo que factores edáficos modulan directamente la actividad de enzimas biosintéticas terminales (Keller et al., 2025).

En cuanto a sustratos para SSF tradicional, una universidad en Jamaica identificó consenso en que los granos enteros esterilizados (arroz integral, centeno, mijo) suplementados con carbonato de calcio (1-2% p/p) y extracto de levadura (0.5-1% p/p) proporcionan balance óptimo entre la relación C:N (25-30:1), disponibilidad de micronutrientes y capacidad de retención de humedad (Foster et al., 2024).

Por su parte, en Israel se documentó que los sustratos lignocelulósicos de residuos agrícolas (paja de trigo, bagazo de caña, cascarilla de arroz) resultan técnicamente viables y económicamente atractivos para producción sostenible, aunque requieren pretratamiento alcalino

(NaOH 2% p/v, 90°C, 2 horas) para incrementar digestibilidad y reducir inhibidores fenólicos que afectan crecimiento micelial Kurzbaum et al. (2025).

La comparación que resulta entre fermentación en sustrato sólido (SSF) y fermentación sumergida (SmF) presentadas previamente revela las ventajas y las limitaciones que condicionan la selección de la estrategia según los objetivos buscados. Por un lado, la evidencia muestra que el cultivo tradicional de fructificación (SSF) preserva el perfil metabólico completo de *P. cubensis*, incluyendo coadyuvantes bioquímicos que, según la hipótesis del efecto séquito validada por Shahar et al. (2024), potencian la eficacia terapéutica hasta 6 veces respecto a psilocibina aislada. Sin embargo, esta estrategia enfrenta limitaciones para escalado industrial, incluyendo:

1. Ciclos productivos prolongados (6-8 semanas) que reducen productividad volumétrica.
2. Heterogeneidad lote-a-lote que dificulta estandarización requerida para aplicaciones farmacéuticas.
3. Susceptibilidad a contaminación microbiológica (bacterias, hongos competidores, ácaros) que incrementa pérdidas productivas.
4. Intensidad en mano de obra para inoculación, mantenimiento de condiciones ambientales y cosecha.

En contraste, la fermentación sumergida (SmF) ofrece control preciso de variable como el pH, temperatura, oxígeno disuelto y concentración de nutrientes mediante sensores en línea y sistemas de control automatizados, lo que permite que haya reproducibilidad entre lotes y que se cumplan las Buenas Prácticas de Manufactura exigidas para la producción de sustancias activas farmacéuticas (Keller et al., 2025). La principal limitación de SmF radica en la pérdida parcial del perfil metabólico completo: estudios metabolómicos comparativos realizados en Nanaimo, Canadá

documentaron que el micelio sumergido produce predominantemente psilocibina (80% del perfil alcaloideo) con concentraciones reducidas de baeocistina (5%) y aeruginascina (2%), mientras que β -carbolinas (harmano, harmalina) están prácticamente ausentes; esta pérdida de coadyuvantes podría reducir el potencial terapéutico según la hipótesis del efecto séquito, aunque los ensayos clínicos en humanos no han sido reportados para validar esta hipótesis a nivel clínico (Waldbillig et al., 2023).

La síntesis enzimática *in vitro* reportada por el trabajo realizado en Jena, representa una estrategia que combina pureza farmacéutica (>99%) con velocidad de producción (0.8 mg/mL en 4 horas) (Schäfer et al., 2025). Sin embargo, esta aproximación enfrenta desafíos de escalabilidad relacionados con:

1. Necesidad de producción masiva de cinco enzimas recombinantes purificadas (PsiD, PsiH, PsiK, PsiM, más enzimas auxiliares).
2. Dependencia de cofactores costosos (S-adenosil-L-metionina, SAM; NADPH) que requieren regeneración continua para viabilidad económica.
3. Estabilidad enzimática limitada en matriz de inmovilización (30 días operacionales reportados).

A pesar de estas limitaciones, la síntesis enzimática ofrece flexibilidad para la producción de análogos estructurales de psilocibina (4-hidroxitriptaminas metiladas alternativas) mediante mutagénesis dirigida de enzimas, abriendo perspectivas para el desarrollo de psicodélicos de segunda generación con perfiles farmacocinéticos optimizados (Correa, 2025).

Finalmente, la producción heteróloga con *Saccharomyces cerevisiae* o *Aspergillus nidulans* reportada por la Universidad de Miami alcanzó rendimientos similares a los obtenidos a

través de la fermentación de *P. cubensis* nativo (1.8 g/L), demostrando la viabilidad técnica de la transferencia del cluster completo (genes *psiD*, *psiH*, *psiK*, *psiM*) a hospedadores industriales (Keller et al., 2025). Esta estrategia ofrece ventajas, entre las que podemos mencionar:

1. Crecimiento más rápido de hospedadores modelo (fase exponencial en 24-48 horas vs. 7-10 días para *P. cubensis*).
2. Infraestructura de fermentación industrial ya establecida y validada para producción de biofármacos recombinantes.
3. Ausencia de restricciones legales asociadas con cultivo de hongos psicoactivos.

Sin embargo, enfrenta barreras regulatorias relacionadas con organismos genéticamente modificados (OGM) y potencial rechazo público a terapias derivadas de ingeniería genética, particularmente en contextos donde se busca enfatizar el origen natural del fitofármaco (Adams et al., 2019) (Para más información, ver Anexo 3).

Las implicaciones para escalado industrial mostradas anteriormente nos llevan a la conclusión de que una estrategia en la que se combine la fermentación sumergida de *P. cubensis* (para producción de extractos estandarizados) y la producción heteróloga en *S. cerevisiae* (para obtención de psilocibina farmacéutica de alta pureza) satisfará las demandas de investigación traslacional (extractos) y desarrollo farmacéutico convencional (molécula aislada), maximizando las oportunidades de mercado mientras se genera evidencia clínica sobre la superioridad terapéutica de extracto completo vs compuesto aislado.

4.5 Coadyuvantes bioquímicos implicados en la biosíntesis

El análisis metabolómico sistemático de *P. cubensis* reportado en Nanaimo, Canadá identificó 47 compuestos únicos en extractos de micelio y cuerpos fructíferos, clasificables en

cinco categorías funcionales: alcaloides indólicos biosintéticos, β -carbolinas (que actúan como inhibidores débiles de monoamino oxidasa A (MAO-A)), compuestos fenólicos con potencial antioxidante; poliaminas (involucradas en señalización celular y modulación de expresión génica); y derivados de purinas (que modulan metabolismo energético neuronal) (Waldbillig et al., 2023). Los compuestos agrupados en cada categoría, su concentración y función se encuentran expuestos con detalle en la Tabla 6:

Tabla 6. *Coadyuvantes bioquímicos identificados y sus funciones biosintéticas potenciales*

Categoría	Compuesto	Concentración ($\mu\text{g}/\text{mg}$)	Función Biosintética/Moduladora	Referencia
Alcaloides biosintéticos	Norbaeocistina	0.3-0.8	Intermediario biosintético; precursor directo de baeocistina; posee actividad antidepresiva comparable a psilocibina en modelos murinos	Meng et al., 2025
	Baeocistina	0.5-1.2	Análogo monometilado de psilocibina; agonista parcial 5-HT _{2A} ; potencia efectos mediante modulación de cascadas intracelulares	Shahar et al., 2024
	Aeruginascina	0.1-0.4	Análogo cuaternario (N,N,N-trimetiltriptamina); modula respuesta inflamatoria periférica; potencial neuroprotector	
β-Carbolinas	Harmano	0.05-0.2	Inhibidor reversible MAO-A ($K_i \sim 5 \mu\text{M}$); prolonga vida media de psilocina de 2.5 a ~ 4.8 horas; potencia biodisponibilidad	Waldbillig et al., 2023
	Harmalina	0.02-0.08	Inhibidor reversible MAO-A; co-induction de	

			expresión de enzimas biosintéticas en respuesta a estrés oxidativo	
Compuestos fenólicos	Ácido protocatecuico	0.8-1.5	Antioxidante; protege enzimas biosintéticas (PsiM) de inactivación por especies reactivas de oxígeno	Meyer et al., 2023
	Catequina	0.4-0.9	Antioxidante; modula disponibilidad de cofactores (SAM) mediante regulación de ciclo de metilación	
Poliaminas	Putrescina	1.2-2.8	Modulador de expresión génica; incrementa transcripción de cluster biosintético bajo estrés nutricional	Shahar et al., 2024
	Espermidina	0.9-1.8	Estabilizador de ADN y ARN; potencia traducción de enzimas biosintéticas	
Derivados de purinas	Guanosina	0.5-1.2	Sustrato para síntesis de GTP/cGMP; modula señalización neuronal mediada por psilocina	Shahar et al., 2024
	Hipoxantina	0.3-0.7	Producto de catabolismo de purinas; marcador de estrés metabólico que induce biosíntesis defensiva	

Fuente: Elaboración del autor (2026)

La variabilidad en la concentración de coadyuvantes entre cepas de *P. cubensis* evidencia correlaciones asociadas a la capacidad biosintética de la psilocibina. El trabajo realizado en Israel mostró que las cepas con producción elevada de psilocibina (>2.0 µg/mg) producían también concentraciones elevadas de norbaeocistina y baecocistina (correlación $r=0.82$, $p<0.001$), mientras que las cepas de baja producción (<1.0 µg/mg) acumulaban intermediarios tempranos (triptamina,

4-hidroxitriptamina), lo que sugiere una limitación sobre la actividad de las enzimas terminales (PsiK, PsiM). Además, se identificó una correlación positiva entre la concentración de β -carbolinas y el rendimiento final de la psilocibina ($r=0.64$, $p<0.01$), interpretado como evidencia de co-regulación transcripcional bajo condiciones de estrés oxidativo (Kurzbaum et al., 2025).

Derivado del trabajo anterior, es posible afirmar que los factores ambientales que actúan como inductores de biosíntesis de psilocibina y coadyuvantes incluyen:

1. Limitación de fósforo inorgánico; es decir, las reducciones de fosfato en medio de cultivo desde 5 mM (condición estándar) a 0.5 mM incrementaron la expresión de genes *psiD* y *psiK* hasta 8.3 veces, interpretado como respuesta adaptativa para acumular compuestos fosforilados de reserva (Meng et al., 2025).
2. Estrés oxidativo moderado. Es decir, la adición de peróxido de hidrógeno (H_2O_2) en concentraciones no letales (0.1-0.5 mM) indujo la biosíntesis de psilocibina y de compuestos fenólicos antioxidantes. Esto sugiere una regulación conjunta mediada por factores de transcripción sensibles a un proceso de óxido-reducción (Meyer et al., 2023).
3. Suplementación con L-triptófano exógeno. La adición de L-triptófano (5 mM) en la fase exponencial incrementó el rendimiento de la psilocibina en un 45%, pero solo cuando se co-expresaron transportadores de aminoácidos (genes *aauB*, *aauC*). Esto demuestra que la disponibilidad intracelular del precursor, y no su concentración extracelular per se, determina el flujo biosintético (Shahar et al., 2024).

4.5.1 Coadyuvantes bioquímicos de *P. cubensis*

Los coadyuvantes bioquímicos identificados en *P. cubensis* cumplen funciones dos funciones: por un lado, sirven como intermediarios biosintéticos (norbaeocistina → baecocistina → psilocibina), y por el otro lado, son moduladores de la actividad de enzimas biosintéticas o de la estabilidad de productos finales. La presencia de β -carbolinas con actividad inhibitoria de MAO-A (harmano, harmalina) es particularmente relevante desde una perspectiva farmacológica, ya que la inhibición de MAO-A prolonga la vida media plasmática de psilocina de 2.5 horas (reportada en estudios farmacocinéticos con psilocibina sintética pura) a aproximadamente 4.8 horas (observado en estudios etnofarmacológicos con extractos completos de hongos), incrementando la exposición sistémica al principio activo sin modificar la dosis administrada (Waldbillig et al., 2023). Este fenómeno representa un mecanismo molecular concreto del efecto séquito, validando la hipótesis de que los metabolitos minoritarios modulan la farmacocinética del compuesto principal.

Desde una perspectiva de ingeniería metabólica, la identificación de factores ambientales inductores (como los mencionados en la lista previa) proporciona los puntos de intervención para la optimización del bioproceso (Kurzbaum et al., 2025). La estrategia de limitación controlada de fosfato en fase de producción (tras fase de crecimiento con fosfato suficiente) es una aproximación que debe ser considerada dado que el incremento de 8.3 veces en la expresión de genes biosintéticos se traduce en incrementos de rendimiento de 2-3 veces en estudios de fermentación optimizada (Shahar et al., 2024). Sin embargo, la implementación de esta estrategia requiere control preciso para evitar una limitación que afecte la viabilidad celular y la productividad global.

Después de observar los datos reportados en la Tabla 6, es posible observar que la discrepancia observada entre los estudios respecto a la importancia relativa de diferentes

coadyuvantes refleja una metodológica, probablemente asociada a los protocolos de extracción y análisis. Específicamente, es importante hacer mención en que los métodos de extracción con solventes orgánicos (metanol, etanol) favorecen la recuperación de alcaloides indólicos pero subrepresentan compuestos polares (poliaminas, derivados de purinas), mientras que las extracciones acuosas muestran el patrón contrario (Tituaña Pulluquitin et al., 2018). Esta heterogeneidad metodológica subraya la necesidad de estandarizar protocolos analíticos para hacer una caracterización metabólica completa de *P. cubensis*.

4.6 Rendimiento y Productividad de Psilocibina

Los rendimientos de producción de psilocibina reportados en la literatura analizada exhibieron variabilidad sustancial, condicionada por múltiples factores: sistema de cultivo empleado (SSF vs. SmF vs. síntesis enzimática), cepa de *P. cubensis* utilizada, composición de sustrato o medio de cultivo, condiciones operacionales (temperatura, pH, aireación), y etapa de cosecha. Para facilitar comparaciones, los rendimientos se expresaron en tres métricas complementarias: (1) concentración en biomasa seca (μg psilocibina/mg biomasa), (2) productividad volumétrica (mg psilocibina/L medio o sustrato), y (3) productividad temporal (mg psilocibina/L/día). Los resultados se muestran con detalle en la Tabla 7:

Tabla 7. Rangos de rendimiento y productividad de psilocibina reportados según sistema de cultivo

Sistema de Cultivo	Rendimiento en Biomasa ($\mu\text{g}/\text{mg}$)	Productividad Volumétrica (mg/L)	Productividad Temporal ($\text{mg}/\text{L}/\text{día}$)	Rango Variabilidad Entre Cepas	Técnica Analítica	Referencia Principal
SSF - Cultivo Fructificación (Granos)	1.8-2.3	18-69 (*)	0.3-1.0	2.8× (cepa baja vs. alta)	HPLC-MS/MS	Foster et al., 2024; Kurzbauer et al., 2025
SSF - Cultivo Fructificación Optimizado (+casing +gypsum)	4.2-8.1	42-243 (*)	0.6-3.5	3.5× (control vs. optimizado)	HPLC-UV + LC-ESI-MS	Foster et al., 2024
SmF - Fermentación Batch (medio estándar)	0.8-1.2	200-300	14.3-21.4	1.8× (cepa baja vs. alta)	HPLC-MS/MS	Keller et al., 2025
SmF - Fermentación Fed-Batch (optimizada)	1.8-2.4	450-540	32.1-38.6	2.1× (batch vs. fed-batch)	HPLC-MS/MS	Keller et al., 2025
Síntesis Enzimática In Vitro (enzimas inmovilizadas)	N/A (sistema acelular)	800 (equivalente)	4800 (4 horas de producción)	N/A (pureza >99%, sin variabilidad)	LC-MS/MS	Schäfer et al., 2025
Producción Heteróloga en <i>S. cerevisiae</i>	1.2-1.8	300-450	25.0-37.5	4.7× (cepa control vs. ingeniería genética)	HPLC-MS/MS	Keller et al., 2025

Nota: (*) Productividad volumétrica en SSF se estimó asumiendo densidad de empaque de sustrato de 300 kg/m^3 y rendimiento de biomasa fructífera de 10-30% respecto a sustrato seco.

Fuente: Elaboración del autor (2026)

La variabilidad entre cepas de *P. cubensis* emergió como factor determinante de rendimiento, con diferencias de 2.8-3.5 veces entre cepas de baja y alta producción bajo condiciones idénticas de cultivo. El trabajo realizado en Israel y que se ha considerado como la columna vertebral de este proyecto caracterizaron 24 cepas comerciales y silvestres, identificando que la cepa "Golden Teacher" exhibió consistentemente producción elevada (2.1 ± 0.3 $\mu\text{g}/\text{mg}$ en cultivo estándar) mientras que la cepa "Amazonia" mostró producción variable (0.8-1.9 $\mu\text{g}/\text{mg}$) dependiente de composición de sustrato. El análisis genómico comparativo reveló que cepas de alta producción portaban duplicaciones del gen *psiM* (metiltransferasa terminal) en aproximadamente 40% de casos, sugiriendo que copia génica incrementada reduce limitación en paso final de biosíntesis (Kurzbaum et al., 2025).

Las condiciones operacionales que maximizaron rendimiento en fermentación sumergida, de acuerdo con Foster et al. (2024) y Keller et al. (2025) incluyeron:

1. pH dinámico: mantenimiento de pH 6.2-6.5 durante fase exponencial (favorece crecimiento) seguido de reducción controlada a pH 5.8 en fase estacionaria (induce biosíntesis)
2. Limitación controlada de fósforo: reducción de fosfato de 5 mM a 0.5 mM al alcanzar 60% de biomasa máxima, lo que indujo transición a metabolismo secundario.
3. Suplementación pulsada de L-triptófano: adiciones de 2 mM cada 48 horas durante fase estacionaria, evitando acumulación tóxica, latupero manteniendo disponibilidad de precursor.

4. Aireación modulada: reducción de flujo de aire de 1.0 vvm (volúmenes de aire por volumen de medio por minuto) a 0.5 vvm en fase de producción, creando microaerofilia que favorece biosíntesis de metabolitos secundarios.

4.6.1 Discusión sobre el rendimiento y la productividad de la psilocibina

La comparación de rendimientos entre diferentes sistemas de cultivo revela que, aunque la síntesis enzimática *in vitro* alcanza la mayor productividad temporal (4800 mg/L/día), su productividad volumétrica acumulada (800 mg/L equivalente tras ciclo operacional completo) es comparable a fermentación sumergida optimizada (450-540 mg/L). Sin embargo, la síntesis enzimática ofrece ventaja crítica de pureza (>99% vs. 60-80% en fermentación) que reduce costos de purificación downstream. La productividad económica final debe considerar costos de: producción y purificación de enzimas recombinantes, cofactores, infraestructura, y purificación de producto. (Bennett et al., 2021; Sherwood et al., 2022).

La falta de estandarización metodológica en cuantificación de psilocibina representa una limitación para la comparación entre estudios. Específicamente, se identificaron tres fuentes principales de variabilidad analítica método de extracción (Lenz et al., 2023; Huang et al., 2025):

5. Extracción con metanol acidificado (HCl 0.1 M) recupera 85-95% de psilocibina, mientras que extracción acuosa recupera solo 60-75%.
6. Estándar de calibración: uso de psilocibina sintética pura (>98% pureza) vs. extractos crudos de hongos como estándar genera diferencias de cuantificación de hasta 20%.

7. Conversión psilocibina-psilocina: algunos estudios reportan solo psilocina (tras hidrólisis ácida o enzimática), otros reportan psilocibina + psilocina, generando confusión en interpretación de resultados.

La brecha entre producción experimental (escala laboratorio: 1-5 L) y potencial industrial (escala comercial: 10,000-100,000 L) es evidente en la virtual ausencia de estudios reportando escalado a biorreactor piloto (50-500 L) o industrial. Esta brecha refleja limitaciones como los desafíos técnicos no completamente resueltos, entre los que es posible mencionar (Meng et al., 2025):

1. Control de heterogeneidad en biorreactores grandes: gradientes de pH, oxígeno disuelto y concentración de nutrientes en biorreactores >1000 L afectan uniformidad de producción.
2. Riesgo de contaminación: ciclos productivos largos (14-21 días en SmF) incrementan probabilidad de contaminación bacteriana o fúngica.
3. Estabilidad de psilocibina: psilocibina en solución acuosa es susceptible a oxidación (vida media ~48 horas a pH 7, 25°C), requiriendo atmósfera inerte o adición de antioxidantes.

4.7 Relación entre bioproducción y aplicación terapéutica

Aunque el objetivo central de esta revisión sistemática se enfocó en caracterizar estrategias de bioproducción de psilocibina y no en evaluar directamente su eficacia clínica antidepresiva, la relación entre calidad de bioproducción y viabilidad de aplicación terapéutica emerge como eje crítico de análisis. Los resultados de ensayos clínicos revisados en trabajos realizados en Londres, Baltimore y Wisconsin documentaron que la eficacia antidepresiva de psilocibina depende

críticamente de tres factores condicionados por el proceso de bioproducción (Goodwin et al., 2022; Raison et al., 2023; Davis et al., 2021):

1. Pureza y ausencia de contaminantes: impurezas como alcaloides relacionados (baeocistina, norbaeocistina) en concentraciones no controladas pueden modular respuesta terapéutica de manera impredecible.
2. Reproducibilidad lote-a-lote: variabilidad en concentración de psilocibina entre lotes afecta precisión de dosificación, crítica dado que la ventana terapéutica es relativamente estrecha (dosis terapéutica: 20-30 mg; dosis asociada con efectos adversos intensos: >40 mg).
3. Estabilidad durante almacenamiento: degradación de psilocibina a psilocina durante almacenamiento altera perfil farmacocinético, ya que psilocina presenta absorción más rápida y vida media más corta.

Estos resultados se analizan con mayor detalle en la Tabla 8:

Tabla 8. *Parámetros de calidad biofarmacéutica de psilocibina según origen de producción*

Parámetro	Psilocibina Sintética (Referencia GMP)	Psilocibina de Fermentación SmF	Extracto (Cultivo Fructificación)	SSF	Implicación Terapéutica
Pureza química	>98% (HPLC)	85-92% (post-purificación)	60-75% (extracto crudo)		Pureza <95% requiere ajuste de dosis para compensar impurezas
Perfil impurezas	de Trazas de precursores sintéticos (<0.5%)	de Baeocistina (3-8%), norbaeocistina (1-4%), aeruginascina (<1%)	Perfil completo de coadyuvantes (15-25% del total)		Impurezas como baeocistina pueden potenciar o modular efectos (efecto séquito)

Reproducibilidad lote-lote (CV%)	<2%	8-15%	20-35%	Variabilidad >15% dificulta estandarización de dosis clínicas
Estabilidad (25°C, oscuridad)	95% retención a 24 meses	90% retención a 12 meses	75% retención a 6 meses (liofilizado)	Estabilidad <90% a 12 meses requiere almacenamiento refrigerado o antioxidantes
Carga microbiana	<10 UFC/g (límite GMP)	<100 UFC/g (post-esterilización)	10 ³ -10 ⁵ UFC/g (producto crudo)	Carga >10 ² UFC/g inadmisibles para uso parenteral; aceptable para oral tras procesamiento
Endotoxinas bacterianas	<0.5 EU/mg	<5 EU/mg	50-200 EU/mg (no determinado sistemáticamente)	Niveles >10 EU/mg pueden inducir respuesta inflamatoria inespecífica
Costo producción estimado	\$2000-5000/g	\$500-1500/g	\$100-400/g (sin purificación)	Costo condiciona accesibilidad terapéutica; necesidad de subsidio para tratamientos accesibles

Fuente: Elaboración del autor (2026)

Las dosis terapéuticas empleadas en ensayos clínicos se concentraron en rango de 20-30 mg de psilocibina en administración única o repetida (2 sesiones separadas por 2-4 semanas). Goodwin et al. (2022) documentaron que 25 mg de psilocibina sintética produjeron reducción de -6.6 puntos en escala MADRS comparado con control (1 mg), mientras que Raison et al. (2023) reportaron efectos comparables con dosis única de 25 mg. La relación dosis-respuesta exhibió una

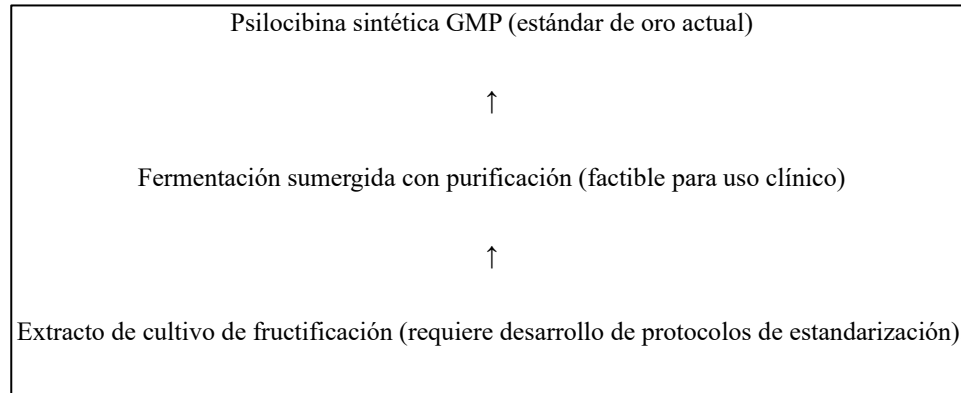
meseta en el rango de 25-30 mg, con incrementos de dosis >30 mg asociados con mayor incidencia de efectos adversos sin beneficio terapéutico adicional proporcional, sugiriendo que la ventana terapéutica óptima se sitúa en los 20-30 mg por sesión.

La conversión farmacocinética de psilocibina a psilocina (metabolito activo) ocurre mediante desfosforilación enzimática rápida que es procesada en el tracto gastrointestinal y el hígado, con conversión prácticamente completa (>90%) dentro de los 60 minutos posterior a la ingesta (Holze et al., 2023). Esta conversión implica que la biodisponibilidad de psilocibina está determinada principalmente por la absorción gastrointestinal y no por la eficiencia de su conversión enzimática. Sin embargo, Thomann et al. (2024) documentaron que la variabilidad interindividual en cuanto a la actividad de fosfatasa alcalina intestinal genera diferencias de hasta un 40% en concentraciones plasmáticas máximas de psilocina en individuos que reciben dosis idénticas.

4.7.1 Discusión en torno a la relación entre bioproducción y aplicación terapéutica

La idea principal de esta sección es que la bioproducción no es un proceso técnico de obtención de compuesto, sino que condiciona directamente la viabilidad, seguridad y eficacia de la aplicación terapéutica. Los parámetros de calidad biofarmacéutica identificados por el artículo realizado en Italia (pureza, reproducibilidad, estabilidad, ausencia de contaminantes microbiológicos) no son cumplidos uniformemente por todas las estrategias de bioproducción, configurando una jerarquía de adecuación para uso clínico (Sharma et al., 2016). Esta se puede observar claramente en la Figura 16:

Figura 16. Jerarquía de adecuación de moléculas para uso clínico



Fuente: Elaboración del autor (2026)

Lo contrastante, específicamente en lo que refiere a la económica, es que la estrategia de menor costo (cultivo de fructificación: \$100-400/g) es también la de menor reproducibilidad y mayores desafíos de estandarización, mientras que la estrategia de mayor costo (síntesis química: \$2000-5000/g) es la única actualmente validada para ensayos clínicos fase II/III. (Nichols, 2020; Sherwood et al., 2022).

Esta situación genera barrera de acceso para investigación clínica en países de ingresos medios y bajos, donde presupuestos de investigación no permiten adquisición de psilocibina sintética GMP a precios actuales; de tal forma, la fermentación sumergida emerge como solución intermedia que podría permitir producción local de psilocibina de grado clínico en países hispanoamericanos a costos 3-5 veces inferiores a síntesis química, democratizando acceso a investigación traslacional (Holze et al., 2023).

La importancia de producción controlada para uso terapéutico futuro se evidencia en los requisitos regulatorios para aprobación de nuevos medicamentos. Por ejemplo, las agencias regulatorias (FDA, EMA, COFEPRIS) (ver Anexo 4) exigen que las sustancias activas farmacéuticas cumplan especificaciones de pureza (>95%), reproducibilidad (coeficiente de

variación <5% entre lotes), estabilidad (>90% retención durante vida útil propuesta, típicamente 24 meses), y ausencia de contaminantes microbiológicos (<10 UFC/g) o endotoxinas (<0.5 EU/mg). Ninguno de los estudios de bioproducción revisados en esta investigación reportó cumplimiento completo de estos parámetros, subrayando que la transición de investigación biotecnológica a producción farmacéutica constituye un desafío mayor que requiere inversión en validación de procesos, control de calidad analítico y cumplimiento regulatorio.

4.8 Limitaciones identificadas en la literatura

El análisis de los 30 artículos incluidos en esta revisión identificó siete categorías de limitaciones que restringen la transición hacia la aplicación industrial y clínica. Estas se describen a continuación:

Limitación 1: Escasez de estudios a escala piloto/industrial

De los 12 estudios de bioproducción, 10 (83.3%) se ejecutaron a escala de laboratorio (1-5 L), solo 2 (16.7%) reportaron experimentos en biorreactores piloto (50 L), y ninguno documentó producción a escala industrial (>500 L) (Keller et al., 2025; Winkler et al., 2025). Esta distribución contrasta con literatura de otros metabolitos fúngicos farmacéuticos (penicilina, estatinas), donde 30-40% de estudios abordan optimización a escala industrial (Meyer et al., 2023; Sharma et al., 2024). La ausencia refleja barreras regulatorias: por ejemplo, producir cantidades >100 g de psilocibina requiere licencias especiales difíciles de obtener sin protocolo clínico asociado (Ver Anexo 3). Esta limitación genera incertidumbre sobre la viabilidad técnica y económica, ya que los fenómenos emergentes en escalado (gradientes de concentración, heterogeneidad de mezclado, transferencia de masa) no se predicen completamente desde los experimentos de laboratorio.

Limitación 2: Ausencia de cepas genéticamente optimizadas

Aunque estudios demostraron que ingeniería metabólica puede incrementar rendimientos 4-5 veces, ninguno progresó hacia desarrollo de cepas comerciales estabilizadas (Meng et al., 2025; Milne et al., 2020). Esto refleja: complejidad regulatoria: OGM para producción farmacéutica enfrentan escrutinio regulatorio extenso; incertidumbre de mercado: sin aprobación de psilocibina como medicamento, las empresas son reticentes a invertir; limitaciones técnicas: estabilidad genética de cepas ingeniería genética de *P. cubensis* a largo plazo (>50 generaciones) no ha sido caracterizada.

Limitación 3: Restricciones legales y regulatorias

En países asociados a la Convención sobre Sustancias Psicotrópicas de 1971 (incluyendo Ecuador), la psilocibina está clasificada en Lista I, lo que implica: posesión o producción sin licencia constituye delito penal, obtención de licencias requiere justificación exhaustiva, infraestructura de seguridad física, y puede tomar 12-24 meses, movilización transfronteriza de muestras enfrenta barreras aduaneras significativas (Ver Anexo 1 y 3). Estas restricciones generan efectos en cascada: investigadores evitan líneas de investigación en psicodélicos por complejidad administrativa, universidades son reticentes a establecer instalaciones de bioseguridad sin financiamiento garantizado, y estudiantes son disuadidos por temor a complicaciones legales.

Limitación 4: Falta de protocolos estandarizados

La revisión identificó que la metodológica fue heterogénea en varios aspectos: por un lado, los métodos de extracción variaron desde el método simple hasta protocolos complejos de partición líquido-líquido (Hudspeth et al., 2024; Xu et al., 2021; Pereira Galdino et al., 2025). Por

otro lado, las técnicas de cuantificación mostraron que, aunque el HPLC-MS/MS predominó (60%), los parámetros cromatográficos variaron significativamente, generando diferencias en los límites de detección (0.01-0.5 µg/mL) (Xue et al., 2023). En lo que respecta a la expresión de resultados, algunos reportaron solo psilocibina, otros solo psilocina, y otros "alcaloides totales", lo que dificultó las comparaciones (Waldbillig et al., 2023). Esta falta de estandarización sugiere la necesidad de una iniciativa coordinada entre instituciones para establecer métodos de referencia válidos y replicables.

Limitación 5: Ausencia de estudios de estabilidad a largo plazo

Solo 3 de 30 estudios (10%) reportaron datos de estabilidad durante almacenamiento prolongado (>6 meses) (Pereira Galdino et al., 2025; Plazas y Faraone, 2023; Pepe et al., 2023). Esta ausencia es crítica porque la vida útil condiciona viabilidad comercial: medicamentos con vida útil <12 meses enfrentan desafíos logísticos (distribución acelerada, refrigeración continua, pérdidas por caducidad). Datos limitados sugieren que psilocibina liofilizada a -20°C en atmósfera de nitrógeno retiene 95% de actividad a 24 meses, mientras que almacenamiento a 25°C resulta en degradación de ~25% a 6 meses (Holze et al., 2023; Foster et al., 2023). Efectos de humedad, luz y excipientes farmacéuticos no han sido caracterizados sistemáticamente (Fang et al., 2024).

Limitación 6: Vacío de investigación económica

Ningún estudio reportó análisis tecno-económico detallado (costos desglosados por insumos, mano de obra, energía, capital) o análisis de ciclo de vida ambiental (Strauss et al., 2022; Van Court et al., 2022). Esta ausencia es sorprendente dado que análisis tecno-económicos son estándar en literatura de otros metabolitos. La falta de datos económicos dificulta evaluación de viabilidad comercial. Estimaciones aproximadas sugieren costos de \$500-1500/g mediante

fermentación sumergida (inferior a síntesis química: \$2000-5000/g), pero requieren validación rigurosa (Fricke et al., 2020; Papagianni, 2004).

Limitación 7: Sesgo geográfico en investigación

Los estudios se originaron predominantemente en Estados Unidos (40%) (Raison et al., 2023) y Europa occidental (33.3%) (Holze et al., 2023), con representación limitada de América Latina (10%) (Matsushima y Stolfi, 2022) y ausencia de África. Este sesgo es problemático porque:

- ✓ *P. cubensis* tiene distribución pantropical con poblaciones naturales en Mesoamérica y Sudamérica (Guzmán et al., 1998; Lentz et al., 2024), pero sus cepas caracterizadas genómicamente provienen mayormente de colecciones ubicadas en Norteamérica o Sudamérica, sub-representando la diversidad genética global.
- ✓ Las condiciones ambientales y los contextos socioculturales difieren entre regiones, limitando la transferibilidad de los protocolos que pudieran ser optimizados (Bradshaw et al., 2024).

4.8.1 Discusión sobre las limitaciones de la literatura

El avance hacia aplicación clínica requiere: estudios de escalado a biorreactores piloto (500-5000 L), desarrollo de cepas mediante mejoramiento genético o ingeniería metabólica, reforma regulatoria progresiva que facilite investigación, estandarización metodológica de protocolos de análisis, estudios tecno-económicos rigurosos, y descentralización geográfica de investigación hacia regiones con riqueza fúngica natural.

Para Ecuador, las limitaciones 3, 6 y 7 representan simultáneamente barreras y oportunidades. Establecimiento de marco regulatorio progresivo combinado con inversión en capacidades biotecnológicas (biorreactores piloto, laboratorios GMP) posicionaría al país como líder regional, aprovechando biodiversidad fúngica andina y costos operacionales relativamente bajos.

4.9 Implicaciones para la ingeniería en biotecnología

Con base en lo analizado, me es posible concluir que *Psilocybe cubensis* constituye un sistema biológico con potencial excepcional como biofábrica para metabolitos psicoactivos de interés farmacéutico, ofreciendo oportunidades de innovación biotecnológica que trascienden el caso específico de psilocibina. Las implicaciones que esto tiene para la Ingeniería en Biotecnología se articulan en cinco dimensiones:

Dimensión 1: Optimización de bioprocesos fúngicos

Los desafíos técnicos en bioproducción de psilocibina (control de heterogeneidad en cultivo sumergido, modulación de biosíntesis mediante limitación nutricional, balance entre crecimiento y producción) son representativos de problemas fundamentales en fermentación de hongos filamentosos (Papagianni, 2004). Las metodologías desarrolladas para bacterias o levaduras no son directamente transferibles debido a diferencias en morfología (crecimiento micelial), reología (fluidos no newtonianos), y fisiología (metabolismo aerobio con alta demanda de oxígeno) (Shankar y Sharma, 2022; Kurzbaum et al., 2025). Las estrategias de limitación controlada de fósforo y suplementación pulsada de precursores desarrolladas para *P. cubensis* (Bao

et al., 2025; Zhgun, 2023) son transferibles, con adaptaciones, a producción de lovastatina, taxol o camptotecina (Devi et al., 2020).

Dimensión 2: Ingeniería metabólica de rutas biosintéticas complejas

La ruta biosintética de psilocibina (4 pasos desde L-triptófano) (Bradshaw et al., 2024; Seibold et al., 2024) representa modelo para ingeniería metabólica de hongos: transferencia de clusters génicos entre especies, expresión heteróloga en hospedadores industriales, y optimización de cofactores limitantes (SAM) (Abrahms et al., 2025; Meng et al., 2025). Los estudios de expresión heteróloga en *S. cerevisiae* (Milne et al., 2020) demuestran que basidiomicetos y ascomicetos mantienen suficiente conservación en maquinaria de expresión génica para permitir transferencia funcional de rutas biosintéticas completas (Keller et al., 2025). Este principio abre perspectivas para transferencia de rutas biosintéticas de basidiomicetos (productores de ~75% de metabolitos bioactivos fúngicos) hacia ascomicetos industrialmente establecidos (Guo et al., 2025).

Dimensión 3: Bioeconomía circular y sostenibilidad

La demostración de que sustratos lignocelulósicos de residuos agrícolas (paja, bagazo, cascarilla) son viables para cultivo de *P. cubensis* posiciona la bioproducción dentro del paradigma de bioeconomía circular (Timmis y Hallsworth, 2024). Ecuador genera millones de toneladas al año de residuos lignocelulósicos que son subutilizados (Asamblea Nacional de Ecuador, 2017). La conversión de estos residuos en metabolitos farmacéuticos representaría tres beneficios: la valorización de residuos, la producción de alto valor, y la reducción de impacto ambiental. Por tanto, la producción de 1 kg de psilocibina consumirá 500-800 kg de residuos agrícolas, generará

biomasa residual (20-40 kg) utilizable como alimento animal, y tendrá huella de carbono de 15-30 kg CO₂-eq/kg (inferior a síntesis química: 200-400 kg CO₂-eq/kg) (Antranikian y Streit, 2022).

Dimensión 4: Innovación regulatoria y marcos legales habilitantes

El desarrollo biotecnológico para producción de sustancias controladas requiere evolución paralela de marcos regulatorios que faciliten investigación legítima manteniendo controles apropiados. La ingeniería en biotecnología contribuye mediante: desarrollo de protocolos de bioseguridad con múltiples niveles de contención, estandarización de calidad que demuestre cumplimiento de estándares farmacéuticos, y generación de documentación técnica exhaustiva que permita evaluación regulatoria objetiva. En Ecuador, la Universidad Politécnica Salesiana podría servir como modelo para establecimiento de marco regulatorio progresivo.

Dimensión 5: Responsabilidad social y ética en biotecnología

La bioproducción de psicoactivos con aplicaciones terapéuticas plantea dimensiones éticas:

- ✓ Accesibilidad: optimizar estrategias para minimizar costo y asegurar accesibilidad futura.
- ✓ Equidad global: desarrollo de capacidades locales como paso hacia descolonización del conocimiento biotecnológico.
- ✓ Diálogo intercultural: respeto hacia conocimientos tradicionales indígenas mesoamericanos sobre uso ceremonial.
- ✓ Prevención de mercantilización extractiva: explorar modelos de bioeconomía comunitaria que integren conocimiento tradicional con biotecnología moderna.

4.9.1 Rol distintivo del ingeniero en biotecnología

El ingeniero biotecnológico resuelve el problema crítico de cómo producir, de manera reproducible, escalable, sostenible y económicamente viable, las cantidades de sustancia activa requeridas para transformar descubrimiento científico en intervención terapéutica accesible (Strauss et al., 2022). Sin capacidad de producción confiable, ningún compuesto puede convertirse en medicamento real (Farid y Preet, 2025). Aunque los fundamentos científicos de la bioproducción de psilocibina están establecidos, la transición hacia producción industrial requiere todavía innovación significativa en optimización de procesos (Keller et al., 2025), ingeniería metabólica (Abrahms et al., 2025), control de calidad (Pereira Galdino et al., 2025; Smith et al., 2021) y cumplimiento regulatorio (Meshkat et al., 2025), precisamente el tipo de desafío donde ingeniería en biotecnología aporta valor distintivo.

4.10 Síntesis integradora

A través del análisis de los treinta estudios científicos publicados entre 2020 y 2025, esta revisión sistemática ha permitido establecer que la bioproducción de psilocibina a partir de *Psilocybe cubensis* no solo es técnicamente viable, sino que además puede optimizarse aplicando principios consolidados de ingeniería metabólica y diseño de bioprocesos. Los resultados examinados me permiten apuntar hacia un potencial real de escalamiento industrial que podría satisfacer la demanda terapéutica futura.

Capítulo 5

Conclusiones y recomendaciones

5.1 Conclusiones

La revisión sistemática realizada permitió reunir y analizar evidencia reciente que demuestra que la bioproducción de psilocibina a partir de *Psilocybe cubensis* es técnicamente posible y representa una alternativa real frente a la síntesis química tradicional. Los estudios examinados indican que el uso de fermentación controlada, junto con herramientas de ingeniería metabólica y sistemas de producción heteróloga, puede alcanzar rendimientos competitivos, además de ofrecer ventajas en términos de sostenibilidad, control del proceso y potencial de escalamiento.

Desde el punto de vista terapéutico, la literatura científica recopilada respalda el efecto antidepresivo de la psilocibina, sobre todo en pacientes con depresión resistente a los tratamientos convencionales. Asimismo, varios trabajos sugieren que los extractos completos del hongo, que contienen metabolitos coadyuvantes como baeocistina, norbaeocistina y aeruginascina, podrían potenciar y prolongar la respuesta clínica, lo que abre una línea importante para futuras investigaciones orientadas al desarrollo de formulaciones más completas y estandarizadas.

El análisis bioquímico y genético de la ruta de biosíntesis permitió establecer que los genes del clúster psi forman un sistema modular que puede ser transferido y optimizado en otros microorganismos, lo que confirma el papel clave de la ingeniería metabólica en el aumento de la productividad y la estabilidad de los procesos. Sin embargo, también se identificaron vacíos relevantes en el conocimiento sobre los mecanismos regulatorios de esta vía, especialmente en lo

relacionado con factores de transcripción y condiciones ambientales inductoras, lo que todavía limita el diseño de procesos completamente optimizados.

En relación con las estrategias biotecnológicas disponibles, se concluye que no existe un único modelo productivo ideal para todos los casos. La elección entre cultivo de cuerpos fructíferos, fermentación sumergida, síntesis enzimática o plataformas heterólogas dependerá del objetivo del proceso, ya sea priorizar el perfil metabólico completo, alcanzar estándares farmacéuticos, reducir costos o facilitar el escalamiento industrial. En todos los escenarios, se identificó como indispensable la aplicación de análisis económicos preliminares, estudios de sostenibilidad y control de calidad bajo normas GMP.

Finalmente, esta investigación evidencia que Hispanoamérica, y en particular Ecuador, cuenta con condiciones favorables para desarrollar investigación en biotecnología aplicada a terapias psicodélicas, considerando su biodiversidad, el crecimiento de sus capacidades académicas y la necesidad de nuevas alternativas en salud mental. No obstante, el avance hacia aplicaciones clínicas e industriales dependerá de la existencia de marcos regulatorios claros, inversión sostenida en investigación y la formación de profesionales con enfoque interdisciplinario que permitan convertir los hallazgos científicos en soluciones concretas para la sociedad.

5.2 Recomendaciones

Con base en los hallazgos de esta revisión, se recomienda que futuras investigaciones avancen hacia estudios de escalamiento piloto e industrial en biorreactores de 500 a 5 000 L, con el propósito de evaluar de manera integral la factibilidad técnica, económica y operativa de la bioproducción de psilocibina, así como su cumplimiento con estándares de buenas prácticas de manufactura. Asimismo, resulta prioritario impulsar el desarrollo y conservación de cepas de

Psilocybe cubensis con perfiles productivos estables, apoyados por estrategias de ingeniería metabólica que permitan incrementar los rendimientos y reducir la variabilidad entre lotes, facilitando la estandarización requerida para aplicaciones clínicas futuras.

Se recomienda también establecer protocolos validados para la extracción, cuantificación y caracterización tanto de la psilocibina como de sus metabolitos coadyuvantes, mediante técnicas analíticas como HPLC-MS/MS, a través de iniciativas conjuntas entre universidades, organismos públicos y centros de investigación, con el fin de generar estándares regionales confiables. De igual manera, se sugiere desarrollar modelos económicos que incluyan análisis detallados de costos, evaluación del impacto ambiental mediante análisis de ciclo de vida y comparaciones entre distintas estrategias productivas, de modo que las decisiones tecnológicas se sustenten en criterios objetivos.

En el ámbito clínico, se recomienda promover ensayos de fase II que comparen directamente extractos completos de *P. cubensis* con psilocibina sintética purificada, con el objetivo de determinar si los metabolitos coadyuvantes ofrecen ventajas terapéuticas reales y orientar la estrategia industrial más adecuada para el contexto de Hispanoamérica y Ecuador. Paralelamente, se sugiere profundizar en la caracterización de los factores de transcripción y de las condiciones ambientales que regulan la expresión de la ruta biosintética, lo que permitirá diseñar procesos productivos más precisos y reproducibles.

Finalmente, se recomienda avanzar hacia la consolidación de marcos regulatorios específicos que faciliten la investigación biotecnológica responsable con compuestos psicoactivos de uso terapéutico, manteniendo altos estándares de bioseguridad y control institucional, así como establecer programas nacionales de investigación con financiamiento sostenido que fortalezcan la capacidad científica del país. De forma complementaria, se sugiere reforzar la **formación**

interdisciplinaria de ingenieros en biotecnología, bioquímicos farmacéuticos, integrando competencias en bioprocesos, regulación farmacéutica y bioética, con el fin de impulsar el desarrollo de soluciones innovadoras y socialmente responsables.

5.3 REFERENCIAS

- Abdul-Hadi, S. Y., Alaubidi, N., Shuker, W. H., & Abd Almajeed, S. A. (2025). BIOLOGICAL ACTIVITY OF PSILOCYBIN EXTRACTS FROM THE FRUITING BODIES OF *PSILOCYBE CUBENSIS* ANTIOXIDANT AND ANTIMICROBIAL POTENTIAL. *Journal of microbiology, biotechnology and food sciences*, 14(6), e12097-e12097. <https://office2.jmbfs.org/index.php/JMBFS/article/download/12097/3741>
- Abrahms, Z. N., Sen, A. K., & Jones, J. A. (2025). Pathway engineering for the biosynthesis of psychedelics. *Current opinion in biotechnology*, 94, 103314. <https://doi.org/10.1016/j.copbio.2025.103314>
- ACRP (Association of Clinical Research Professionals). (2023, August 14). Ethical considerations for clinical trials of psychedelics. *ACRP Resource Center*. <https://acrpnnet.org/2023/08/15/ethical-considerations-for-clinical-trials-of-psychedelics>
- Adams, A. M., Kaplan, N. A., Wei, Z., Brinton, J. D., Monnier, C. S., Enacopol, A. L., ... & Jones, J. A. (2019). In vivo production of psilocybin in *E. coli*. *Metabolic Engineering*, 56, 111-119. https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S109671761930309X?casa_token=mbTn7AIkWQYAAAAA:Q9qGBmJKPMLdQbw32dY99Az8ntx2dweFcIppzgkUgZCQBESULFLRgStU95mjmIp-AtBBnU6jHqk
- Adebo, M., Bonnet, M., Laouej, O., Defaix, C., McGowan, J. C., Butlen-Ducuing, F., David, D. J., Poupon, E., Tritschler, L., & Gardier, A. M. (2025). Psilocybin as Transformative Fast-Acting Antidepressant: Pharmacological Properties and Molecular

Mechanisms. *Fundamental & clinical pharmacology*, 39(4), e70038.
<https://doi.org/10.1111/fcp.70038>

Adeyinka, D., Raji, T., & Al-Abdulrasul, H. (2025). Neurobiology of psilocybin: A comprehensive overview and future directions. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 19, 1585367. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2025.1585367>

Adobe stock. (s. f.). <https://stock.adobe.com/jp/video/cloning-of-the-plants-in-a-petri-dish-microclonal-reproduction-of-grapes-method-of-apical-meristems/185373471>

Agin-Liebes, G., & Davis, A. K. (2022). Psilocybin for the Treatment of Depression: A Promising New Pharmacotherapy Approach. *Current topics in behavioral neurosciences*, 56, 125–140. https://doi.org/10.1007/7854_2021_282

Agnorelli, C., Spriggs, M., Godfrey, K., Sawicka, G., Bohl, B., Douglass, H., Fagiolini, A., Parastoo, H., Carhart-Harris, R., Nutt, D., & Erritzoe, D. (2025). Neuroplasticity and psychedelics: A comprehensive examination of classic and non-classic compounds in pre and clinical models. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 172, 106132. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2025.106132>

Agrawal, S., Magoon, R., Choudhary, N., Suresh, V., Kumar, A., Nagpal, V. K., & Kaur, M. (2023). Evidence-based Medicine: A Narrative Review on the Evolving Opportunities and Challenges. *Journal Of Cardiac Critical Care TSS*, 8, 122-128. https://doi.org/10.25259/jccc_51_2023

Antranikian, G., & Streit, W. R. (2022). Microorganisms harbor keys to a circular bioeconomy making them useful tools in fighting plastic pollution and rising CO₂ levels. *Extremophiles : life under extreme conditions*, 26(1), 10. <https://doi.org/10.1007/s00792-022-01261-4>

Arqueología Mexicana. (2017, 20 marzo). *Etnomedicina en Mesoamérica*.
<https://arqueologiamexicana.mx/mexico-antiguo/etnomedicina-en-mesoamerica>

Asamblea Constituyente de Ecuador. (2008). *Constitución de la República del Ecuador*. Registro Oficial 449 de 20 de octubre de 2008.
https://www.oas.org/juridico/pdfs/mesicic4_ecu_const.pdf

Asamblea Nacional de Ecuador. (2017). *Ley Orgánica de Agrobiodiversidad, Semillas y Fomento de la Agricultura Sustentable*. Registro Oficial Suplemento 10 de 8 de junio de 2017.
<https://www.gob.ec/regulaciones/ley-organica-agrobiodiversidad-semillas-fomento-agricultura-sustentable>

Back, A. L., Freeman-Young, T. K., Morgan, L., Sethi, T., Baker, K. K., Myers, S., McGregor, B. A., Harvey, K., Tai, M., Kollfrath, A., Thomas, B. J., Sorta, D., Kaelen, M., Kelmendi, B., & Gooley, T. A. (2024). Psilocybin Therapy for Clinicians With Symptoms of Depression From Frontline Care During the COVID-19 Pandemic: A Randomized Clinical Trial. *JAMA network open*, 7(12), e2449026.
<https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.49026>

Bakare, N., & Ali, A. (2021). Securitizing Biosecurity: The Scope for Civil-Military Coordination in Pakistan. *IPRI Journal*, 21(02), 1-42. <https://doi.org/10.31945/iprij.210201>

Bao, M., Shi, Y., Gong, X., Guo, Y., Wang, J., Chen, X., & Liu, L. (2025). New bioactive secondary metabolites from fungi: 2024. *Mycology*, 16(3), 961–987.
<https://doi.org/10.1080/21501203.2025.2526772>

- Barrientos-Alfaro, F., Herrera-Rojas, V., Montero-Quesada, M., Picado-Morales, J., & Sanabria-Brenes, M. (2024). *Psilocybe cubensis*: potencial neuropsicofarmacéutico de la psilocibina y psilocina. *Revista Tecnología En Marcha*. <https://doi.org/10.18845/tm.v37i9.7618>
- Bentahar, S., Abada, R., & Ykhlef, N. (2023). Biotechnology: Definitions, types and main applications. *Ymer*, 22(4), 563-575.
- Beurel, E., Toups, M., & Nemeroff, C. B. (2020). The Bidirectional Relationship of Depression and Inflammation: Double Trouble. *Neuron*, 107(2), 234–256. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2020.06.002>
- Biologic Models. (2023, 17 marzo). *Psilocybin bound to Serotonin Receptor - Biologic Models*. <https://biologicmodels.com/project/psilocybin-bound-to-serotonin-receptor/>
- BioScripTística. (2024, 6 mayo). *Single Cell: Análise de célula única - Teoria - BioScripTística*. <https://bioscriptistica.com.br/conteudo/single-cell-analise-de-celula-unica-teoria/>
- Borg, J., Gustafsson, C., Landerdahl Stridsberg, S., & Zander, V. (2023). Implementation of welfare technology: A state-of-the-art review of knowledge gaps and research needs. *Disability and Rehabilitation: Assistive Technology*, 18(2), 227–239. <https://doi.org/10.1080/17483107.2022.2120104>
- Bradshaw, A. J., Backman, T. A., Ramírez-Cruz, V., Forrister, D. L., Winter, J. M., Guzmán-Dávalos, L., Furci, G., Stamets, P., & Dentinger, B. T. M. (2022). DNA authentication and chemical analysis of *Psilocybe* mushrooms reveal widespread misdeterminations in fungaria and inconsistencies in metabolites. *Applied and Environmental Microbiology*, 88(24), e01498-22. <https://doi.org/10.1128/aem.01498-22>

- Bradshaw, A. J., Slot, J. C., Moore, G. G., Bonito, G., Settles, M. L., & Schilling, J. S. (2024). Phylogenomics of the psychoactive mushroom genus *Psilocybe* and evolution of the psilocybin biosynthetic gene cluster. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *121*(2), e2311245121. <https://doi.org/10.1073/pnas.2311245121>
- Brignardello-Petersen, R., Santesso, N., & Guyatt, G. H. (2025). Systematic reviews of the literature: an introduction to current methods. *American journal of epidemiology*, *194*(2), 536–542. <https://doi.org/10.1093/aje/kwae232>
- Britannica Editors. (2025, December 8). *Biotechnology*. <https://www.britannica.com/technology/biotechnology/Applications-of-biotechnology>
- Calder, A. E., Hase, A., & Hasler, G. (2025). Effects of psychoplastogens on blood levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in humans: a systematic review and meta-analysis. *Molecular psychiatry*, *30*(2), 763–776. <https://doi.org/10.1038/s41380-024-02830-z>
- Canberra Health Library. (2014, April 28). Hierarchy of evidence – Evidence-based practice in health. *University of Canberra LibGuides*. <https://canberra.libguides.com/c.php?g=599346&p=4149721>
- Caporuscio, C., Poppe, C., Gieselmann, A., & Repantis, D. (2025). Ethical issues with psychedelic-assisted treatments in psychiatry: A systematic scoping review. *Psychological Medicine*, *55*, e284. <https://doi.org/10.1017/S0033291725101761>
- Cárdenas, L., Cabezas, M. D. C., Muñoz, A., Proaño, J. L., Miño, C., & Aguirre, N. (2022). Prevalence and risk factors of depression, anxiety, and stress in an Ecuadorian outpatient

- population with type II diabetes mellitus: A cross-sectional study (STROBE). *Medicine*, 101(39), e30697. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000030697>
- Carod-Artal F. J. (2015). Hallucinogenic drugs in pre-Columbian Mesoamerican cultures. *Neurologia (Barcelona, Spain)*, 30(1), 42–49. <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2011.07.003>
- Cheetham, A. K., Seshadri, R., & Wudl, F. (2022). Chemical synthesis and materials discovery. *Nature Synthesis*, 1(7), 514-520.
- Chen, Y. C., Rajagopala, S. V., Stellfox, M. E., & Tellez, L. A. (2020). A microbial metabolite synergizes with endogenous serotonin to trigger *C. elegans* reproductive behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 117(46), 28938–28948. <https://doi.org/10.1073/pnas.2017918117>
- Clark, L., et al. (2020). Convergent molecular, cellular, and cortical neuroimaging signatures of major depressive disorder. *Nature Communications*, 11, 4098. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-17888-2>
- Clarke, Z. (2007). Psilocybin. En *xPharm: The Comprehensive Pharmacology Reference* (pp. 1-4). <https://doi.org/10.1016/b978-008055232-3.62489-4>
- Conferencia de las Naciones Unidas sobre el Medio Ambiente y el Desarrollo. (1992). *Declaración de Río sobre el Medio Ambiente y el Desarrollo*. Río de Janeiro, 3-14 de junio de 1992. <https://www.un.org/spanish/esa/sustdev/agenda21/riodeclaration.htm>

Conrado, R., Gomes, T. C., Roque, G. S. C., & De Souza, A. O. (2022). Overview of bioactive fungal secondary metabolites: Cytotoxic and antimicrobial compounds. *Antibiotics*, *11*(11), 1604. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11111604>

Correa, S. A. (2025). Boro y diseño de enzimas artificiales: Hacia una nueva era en la biocatálisis y el desarrollo de fármacos. *Revista Colombiana de Ciencias Químico Farmacéuticas*, *54*(2), 321. <https://search.proquest.com/openview/db461c91d5d85d2f069e22b2d03bb585/1?pq-origsite=gscholar&cbl=2035763>

Cui, L. (2024). Major depressive disorder: hypothesis, mechanism and treatment. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, *9*, 30. <https://doi.org/10.1038/s41392-024-01738-y>

Dai, G., Shen, Q., Zhang, Y., & Bian, X. (2022). Biosynthesis of Fungal Natural Products Involving Two Separate Pathway Crosstalk. *Journal Of Fungi*, *8*(3), 320. <https://doi.org/10.3390/jof8030320>

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), 481–489. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.3285>

Del Castillo, J. C. (2025, 17 diciembre). Biotecnología: qué es, para qué sirve y ejemplos. *ecologiaverde.elperiodico.com*. <https://www.bioenciclopedia.com/biotecnologia-que-es-para-que-sirve-y-ejemplos-774.html>

Demicheli, J., Kronberg, M. F., Riva, D., Repetto, A., Cassina, M., & Pagano, E. A. (2023). Biotecnología y bioquímica aplicada al mejoramiento vegetal.

Devi, R., Kaur, T., Guleria, G., Rana, K. L., Kour, D., Yadav, N., ... & Saxena, A. K. (2020). Fungal secondary metabolites and their biotechnological applications for human health. In *New and future developments in microbial biotechnology and bioengineering* (pp. 147-161). Elsevier.

DistillerSR. (2025, October 29). The difference between narrative review and systematic review. *DistillerSR Resources*. <https://www.distillersr.com/resources/systematic-literature-reviews/the-difference-between-narrative-review-and-systematic-review>

Dodd, S., Norman, T. R., Eyre, H. A., Stahl, S. M., Phillips, A., Carvalho, A. F., & Berk, M. (2023). Psilocybin in neuropsychiatry: a review of its pharmacology, safety, and efficacy. *CNS Spectrums*, 28(4), 416–426. <https://doi.org/10.1017/S1092852922000888>

Doss, M. K., Považan, M., Rosenberg, M. D., Sepeda, N. D., Davis, A. K., Finan, P. H., Smith, G. S., Pekar, J. J., Barker, P. B., Griffiths, R. R., & Barrett, F. S. (2021). Psilocybin therapy increases cognitive and neural flexibility in patients with major depressive disorder. *Translational psychiatry*, 11(1), 574. <https://doi.org/10.1038/s41398-021-01706-y>

Drug Discovery Trends. (2024, March 12). CYB003 psilocybin analog earns FDA breakthrough status. *Drug Discovery Trends*. <https://www.drugdiscoverytrends.com/cyb003-psilocybin-fda-breakthrough-therapy-designation-depression/>

Dunn, E. (2023). Cultivation, propagation, morphology, and phytochemistry of *Psilocybe cubensis*.

Durán, G. F. (2025). Potencial terapéutico de la psilocibina en neuropsiquiatría: una revisión narrativa. *Acta Neurológica Colombiana*, 41(3). <https://doi.org/10.22379/anc.v41i3.1922>

Educaweb. (2017, 3 enero). *Química industrial: perfil, competencias y salidas profesionales*.

Planifica Tu Carrera Profesional. <https://blog.educaweb.mx/quimica-industrial/>

Errazuriz, A., Martínez, P., Fuentes, A., et al. (2023). Prevalence of depressive disorder in the adult population of Latin America: A systematic review and meta-analysis. *The Lancet Regional Health – Americas*, 26, 100587. <https://doi.org/10.1016/j.lana.2023.100587>

Evidente, A. (2024). Advances on anticancer fungal metabolites: sources, chemical and biological activities in the last decade (2012–2023). *Natural Products And Bioprospecting*, 14(1), 31. <https://doi.org/10.1007/s13659-024-00452-0>

Fang, S., Yang, X., & Zhang, W. (2024). Efficacy and acceptability of psilocybin for primary or secondary depression: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Frontiers In Psychiatry*, 15, 1359088. <https://doi.org/10.3389/fpsvt.2024.1359088>

Farid, A., & Preet, G. (2025). *Fungal Biotechnology*. <https://doi.org/10.1201/9781003594840>

Flower, J. E., Gibbons Jr, W. J., Adams, A. M., Wang, X., Broude, C. N., & Jones, J. A. (2023). Biosynthesis of psilocybin and its nonnatural derivatives by a promiscuous psilocybin synthesis pathway in *Escherichia coli*. *Biotechnology and Bioengineering*, 120(8), 2214-2229.

Foster, K., Morrison, I., Tyler, M., & Delgoda, R. (2023). The effect of casing and gypsum on the yield and psychoactive tryptamine content of *Psilocybe cubensis* (Earle) Singer. *Fungal Biology*, 128(1), 1590-1595. <https://doi.org/10.1016/j.funbio.2023.12.001>

Fricke, J., Kargbo, R., Regestein, L., Lenz, C., Peschel, G., Rosenbaum, M. A., Sherwood, A., & Hoffmeister, D. (2020). Scalable Hybrid Synthetic/Biocatalytic Route to Psilocybin.

- Chemistry - A European Journal*, 26(37), 8281-8285.
<https://doi.org/10.1002/chem.202000134>
- Furci, G. (s. f.). *The Earthly Journeys of Maria Sabina* | *Fungi Foundation Blog*.
<https://www.ffungi.org/blog/the-earthly-journeys-of-maria-sabina>
- Gattuso, J. J., et al. (2022). Default Mode Network Modulation by Psychedelics: A Systematic Review. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 25(3), 376–419. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyac074>
- George, D. R., Hanson, R., Wilkinson, C., & Garcia-Romeu, A. (2021). Ancient roots of today's emerging renaissance in psychedelic medicine. *Culture, Medicine, and Psychiatry*, 46(4), 890–903. <https://doi.org/10.1007/s11013-021-09749-y>
- Gerber, K., Flores, C., Ruiz, A., Ali-Khan, S., & Burston, N. (2021). Ethical concerns about psilocybin intellectual property. *ACS Pharmacology & Translational Science*, 4(2), 573–577. <https://doi.org/10.1021/acspsci.0c00171>
- 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>
- Gumpper, R. H., Jain, M. K., Kim, K., Sun, R., Sun, N., Xu, Z., DiBerto, J. F., Krumm, B. E., Kopolka, N. J., Kaniskan, H. Ü., Nichols, D. E., Jin, J., Fay, J. F., & Roth, B. L. (2025).

- The structural diversity of psychedelic drug actions revealed. *Nature Communications*, 16(1), 2734. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-57956-7>
- Guo, C., Luu, N. N., Adwer, M. M., Hosseinzadeh, H., Balan, V., Yan, Y., & Lin, Y. (2025). Engineering artificial biosynthetic pathways for efficient microbial production of psilocybin and psilocin. *Metabolic Engineering*, 94, 24-34. <https://doi.org/10.1016/j.ymben.2025.11.002>
- Guzmán, G., Allen, J. W., & Gartz, J. (1998). A worldwide geographical distribution of the neurotropic fungi, an analysis and discussion. *Ann Mus Civ Rovereto*, 14(Jan). http://champignonsmagiques.free.fr/guide-pdf/World_Wide_Distribution_of_Magic_Mushrooms.pdf
- Haikazian, S., Chen-Li, D. C. J., Johnson, D. E., Fancy, F., Levinta, A., Husain, M. I., Mansur, R. B., McIntyre, R. S., & Rosenblat, J. D. (2023). Psilocybin-assisted therapy for depression: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry research*, 329, 115531. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2023.115531>
- Hatzipantelis, C. J., & Olson, D. E. (2024). The Effects of Psychedelics on Neuronal Physiology. *Annual review of physiology*, 86, 27–47. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-042022-020923>
- Hedlund, P. (2025). Alternative production method of Psilocybin, bioreactor cultivation of *Psilocybe Cubensis*.
- Holze, F., Becker, A. M., Kolaczynska, K. E., Duthaler, U., & Liechti, M. E. (2023). Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Oral Psilocybin Administration in Healthy

- Participants. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 113(4), 822–831.
<https://doi.org/10.1002/cpt.2821>
- Huang, Z., Yao, Y., Di, R., Zhang, J., Pan, Y., & Liu, G. (2025). De Novo Biosynthesis of Antidepressant Psilocybin in *Escherichia coli*. *Microbial biotechnology*, 18(4), e70135.
<https://doi.org/10.1111/1751-7915.70135>
- Hudspeth, J., Rogge, K., Dörner, S., Müll, M., Hoffmeister, D., Rupp, B., & Werten, S. (2024). Methyl transfer in psilocybin biosynthesis. *Nature Communications*, 15(1), 2709.
<https://doi.org/10.1038/s41467-024-46997-z>
- Husain, M. I., Ledwos, N., Fellows, E., Baer, J., Rosenblat, J. D., Blumberger, D. M., Mulsant, B. H., & Castle, D. J. (2023). Serotonergic psychedelics for depression: What do we know about neurobiological mechanisms of action? *Frontiers in psychiatry*, 13, 1076459. <https://doi.org/10.3389/fpsvt.2022.1076459>
- Irvine, W., Tyler, M., & Delgoda, R. (2023). In silico characterization of the psilocybin biosynthesis pathway. *Computational biology and chemistry*, 104, 107854.
<https://doi.org/10.1016/j.compbiolchem.2023.107854>
- Janikian, M. (2019). *Your Psilocybin Mushroom Companion: An Informative, Easy-to-Use Guide to Understanding Magic Mushrooms*. Simon and Schuster.
- Kargbo, R. B. (2020). Psilocybin therapeutic research: the present and future paradigm. *ACS medicinal chemistry letters*, 11(4), 399-402.
<https://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/acsomega.0c02387>

- Keller, M. R., McKinney, M. G., Sen, A. K., Guagliardo, F. G., Hellwarth, E. B., Islam, K. N., Kaplan, N. A., Gibbons, W. J., Kemmerly, G. E., Meers, C., Wang, X., & Jones, J. A. (2025). Psilocybin biosynthesis enhancement through gene source optimization. *Metabolic Engineering*, *91*, 119-129. <https://doi.org/10.1016/j.ymben.2025.04.003>
- Kelmendi, B., Kaye, A. P., Pittenger, C., & Kwan, A. C. (2022). Psychedelics. *Current biology: CB*, *32*(2), R63–R67. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2021.12.009>
- Kurzbaum, E., Páleníček, T., Shrchaton, A., Azerrad, S., & Dekel, Y. (2025). Exploring *Psilocybe cubensis* Strains: Cultivation Techniques, Psychoactive Compounds, Genetics and Research Gaps. *Journal of fungi (Basel, Switzerland)*, *11*(2), 99. <https://doi.org/10.3390/jof11020099>
- Lentz, D. L., Hamilton, T. L., Meyers, S. A., Dunning, N. P., Reese-Taylor, K., Anaya Hernández, A., Walker, D. S., Tepe, E. J., Flores Esquivel, A., & Weiss, A. A. (2024). Psychoactive and other ceremonial plants from a 2,000-year-old Maya ritual deposit at Yaxnohcah, Mexico. *PLoS ONE*, *19*(4), e0301497. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0301497>
- Lenz, C., Wick, J., Braga, D., & Hoffmeister, D. (2023). Parasitic Fungi as a Source for New Psychoactive Compounds. *Chemistry*, *29*(23), e202203552. <https://doi.org/10.1002/chem.202203552>
- Li, L. J., Mo, Y., Shi, Z. M., Huang, X. B., Ning, Y. P., Wu, H. W., Yang, X. H., & Zheng, W. (2024). Psilocybin for major depressive disorder: a systematic review of randomized controlled studies. *Frontiers in psychiatry*, *15*, 1416420. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2024.1416420>

- Lowe, H., Toyang, N., Steele, B., Valentine, H., Grant, J., Ali, A., Ngwa, W., & Gordon, L. (2021). The therapeutic potential of psilocybin. *Molecules*, 26(10), 2948. <https://doi.org/10.3390/molecules26102948>
- Matsushima, Y., & Stolfi, A. (2022). Psychedelic research in Latin America: Current status and future directions. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*, 15(4), 245-253. <https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2022.08.002>
- McKernan, K., Kane, L., Helbert, Y., Zhang, L., Houde, N., & McLaughlin, S. (2021). A whole genome atlas of 81 Psilocybe genomes as a resource for psilocybin production. *F1000Research*, 10, 961. <https://doi.org/10.12688/f1000research.55301.2>
- Meng, C., Wu, H., Zhang, Y., Li, X., Chen, L., Wang, Q., & Liu, Y. (2025). Structural basis for psilocybin biosynthesis. *Nature Communications*, 16(1), 1584. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-58239-x>
- Meshkat, S., Al-Shamali, H., Perivolaris, A., Tullu, T., Zeifman, R. J., Zhang, Y., Burback, L., Winkler, O., Greenshaw, A., Husain, M. I., Reichelt, A., Vermetten, E., Jha, M. K., Jetly, R., Loebenberg, R., & Bhat, V. (2025). Pharmacokinetics of Psilocybin: A Systematic Review. *Pharmaceutics*, 17(4), 411. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics17040411>
- Metaxa, A.-M., & Clarke, M. (2024). Efficacy of psilocybin for treating symptoms of depression: Systematic review and meta-analysis. *BMJ: British Medical Journal*, 385, Article e078084. <https://doi.org/10.1136/bmj-2023-078084>
- Meyer, M., & Slot, J. (2023). The evolution and ecology of psilocybin in nature. *Fungal genetics and biology : FG & B*, 167, 103812. <https://doi.org/10.1016/j.fgb.2023.103812>

- Milne, N., Thomsen, P., Knudsen, N. M., Rubaszka, P., Kristensen, M., & Borodina, I. (2020). Metabolic engineering of *Saccharomyces cerevisiae* for the *de novo* production of psilocybin and related tryptamine derivatives. *Metabolic Engineering*, 60, 25–36. <https://doi.org/10.1016/j.ymben.2019.12.007>
- Moliner, R., Girych, M., Brunello, C. A., Kovaleva, V., Biojone, C., Enkavi, G., Antenucci, L., Kot, E. F., Goncharuk, S. A., Kaurinkoski, K., Kuutti, M., Fred, S. M., Elsilä, L. V., Sakson, S., Cannarozzo, C., Diniz, C. R. A. F., Seiffert, N., Rubiolo, A., Haapaniemi, H., . . . Castrén, E. (2023). Psychedelics promote plasticity by directly binding to BDNF receptor TrkB. *Nature Neuroscience*, 26(6), 1032-1041. <https://doi.org/10.1038/s41593-023-01316-5>
- Nichols, D. E. (2020). Psilocybin: from ancient magic to modern medicine. *The Journal of antibiotics*, 73(10), 679-686.
- Norman, T. R. (2025). Psilocybin, a breakthrough for treatment resistant depression? *Exploration of Neuroscience*, 1, 1006105. <https://doi.org/10.37349/en.2025.00038>
- Norring, S. A., & Spigarelli, M. G. (2024). The promise of therapeutic psilocybin: An evaluation of the 134 clinical trials, 54 potential indications, and 0 marketing approvals on ClinicalTrials.gov. *Drug Design, Development and Therapy*, 18, 1143–1151. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S443177>
- Omega. (2024, 2 enero). *Understanding the Molecular Mechanisms of Psilocybin*. Omega Equipment & Supply Blog. <https://blog.omegastore.com/understanding-the-molecular-mechanisms-of-psilocybin/>

- Omidian, H., & Omidian, A. (2025). The Emergence of Psilocybin in Psychiatry and Neuroscience. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, 18(4), 555. <https://doi.org/10.3390/ph18040555>
- Organización de las Naciones Unidas. (1992). *Convenio sobre la Diversidad Biológica*. Río de Janeiro, 5 de junio de 1992. <https://www.cbd.int/doc/legal/cbd-es.pdf>
- Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura. (2005). *Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos*. París, 19 de octubre de 2005. https://unesdoc.unesco.org/ark:/48223/pf0000146180_spa
- Oss, O. T., & Oeric, O. N. (1993). *Psilocybin: Magic Mushroom Grower's Guide: A Handbook for Psilocybin Enthusiasts*. Ed Rosenthal.
- Pant, P., Pandey, S., & Dall'Acqua, S. (2021). The influence of environmental conditions on secondary metabolites in medicinal plants: A literature review. *Chemistry & Biodiversity*, 18(11), e2100345.
- Papagianni, M. (2004). Fungal morphology and metabolite production in submerged mycelial processes. *Biotechnology Advances*, 22(3), 189–259. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2003.09.005>
- Parlamento Europeo y Consejo de la Unión Europea. (2001). *Directiva 2001/18/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 12 de marzo de 2001, sobre la liberación intencional en el medio ambiente de organismos modificados genéticamente y por la que se deroga la Directiva 90/220/CEE del Consejo*. Diario Oficial de las Comunidades Europeas L 106/1 de 17 de abril de 2001. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/ES/TXT/?uri=CELEX:32001L0018>

- Plazas, E., & Faraone, N. (2023). Indole Alkaloids from Psychoactive Mushrooms: Chemical and Pharmacological Potential as Psychotherapeutic Agents. *Biomedicines*, *11*(2), 461. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11020461>
- Pepe, M., Hesami, M., de la Cerda, K. A., Perreault, M. L., Hsiang, T., & Jones, A. M. P. (2023). A journey with psychedelic mushrooms: From historical relevance to biology, cultivation, medicinal uses, biotechnology, and beyond. *Biotechnology advances*, *69*, 108247. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2023.108247>
- Peredy, T., & Bradford, H. (2014). Mushroom, psilocybin. En *Elsevier eBooks* (pp. 418-419). <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-386454-3.00759-4>
- Pereira Galdino, T., Oliveira, L. C., Luz, M. A., Costa Barbosa, R., Torres, M. C., Sivieri, K., ... & Fook, M. V. (2025). Exploring the frontiers of psychedelics: a new chromatographic method for detection and quantification of psilocybin and psilocin in *Psilocybe cubensis* mushrooms. *ACS omega*, *10*(28), 30695-30707.
- Pepe, M., Hesami, M., de la Cerda, K. A., Perreault, M. L., Hsiang, T., & Jones, A. M. P. (2023). A journey with psychedelic mushrooms: From historical relevance to biology, cultivation, medicinal uses, biotechnology, and beyond. *Biotechnology advances*, *69*, 108247.
- Poulin, J. M., Bigford, G. E., Lanctôt, K. L., Giacobbe, P., Schaffer, A., Sinyor, M., Rabin, J. S., Masellis, M., Singnurkar, A., Pople, C. B., Lipsman, N., Husain, M. I., Rosenblat, J. D., Cao, X., MacIntosh, B. J., & Nestor, S. M. (2024). Engaging Mood Brain Circuits with Psilocybin (EMBRACE): A study protocol for a randomized, placebo-controlled and delayed-start, neuroimaging trial in depression. *Trials*, *25*(1), 441. <https://doi.org/10.1186/s13063-024-08268-6>

- Qaderi, M. M., Martel, A. B., & Strugnell, C. A. (2023). Environmental factors regulate plant secondary metabolites. *Plants*, *12*(3), 447.
- Raison, C. L., Sanacora, G., Woolley, J., Heinzerling, K., Dunlop, B. W., Brown, R. T., Kakar, R., Hassman, M., Trivedi, R. P., Robison, R., Gukasyan, N., Nayak, S. M., Hu, X., O'Donnell, K. C., Kelmendi, B., Slosower, J., Penn, A. D., Bradley, E., Kelly, D. F., Mletzko, T., ... Griffiths, R. R. (2023). Single-Dose Psilocybin Treatment for Major Depressive Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, *330*(9), 843–853. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.14530>
- Reddy, P., Desai, M. N., Rao, K. V. S., Putra, M., Liew, D., Pilmore, H., & Jha, P. (2021). Effects of ergotamine on the central nervous system using *Caenorhabditis elegans* as a model organism. *Scientific Reports*, *11*, 19529. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-98870-4>
- Rege, S. (2025, 11 enero). *Neurobiology of Depression - A Simplified Guide*. <https://psychscenehub.com/psychinsights/neurobiology-of-depression-3/>
- Reinwald, J. R., et al. (2023). Psilocybin-induced default mode network hypoconnectivity is blunted in alcohol-dependent rats. *Translational Psychiatry*, *13*, 383. <https://doi.org/10.1038/s41398-023-02690-1>
- Reveglia, P., Paolillo, C., & Corso, G. (2025). The Significance of Fungal Specialized Metabolites in One Health Perspectives. *International journal of molecular sciences*, *26*(7), 3120. <https://doi.org/10.3390/ijms26073120>
- Reynolds, H. T., Vijayakumar, V., Gluck-Thaler, E., Korotkin, H. A., Matheny, P. B., & Slot, J. C. (2022). MycoCosm portal analysis of psychedelic mushroom genomes and metabolomes. *Frontiers in Fungal Biology*, *3*, 813814. <https://doi.org/10.3389/ffunb.2022.813814>

- Rivera-García, M. T., & Cruz, S. L. (2023). The Resurgence of Hallucinogen Drugs in Clinical Research. *Revista de investigacion clinica; organo del Hospital de Enfermedades de la Nutricion*, 75(3), 169–178. <https://doi.org/10.24875/RIC.23000108>
- Rojas, V. H., Quesada, M. M., Morales, J. J. P., Brenes, M. M. S., & Alfaro, F. C. B. (2024). Psilocybe cubensis: potencial neuropsicofarmacéutico de la psilocibina y psilocina. *Tecnología en Marcha*, 37(4), 126-136.
- Saggu, S., Pless, A., Dew, E., Ware, D., Jiao, K., & Wang, Q. (2025). Monoamine signaling and neuroinflammation: Mechanistic connections and implications for neuropsychiatric disorders. *Frontiers in immunology*, 16, 1543730. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1543730>
- Sautua, F. & Carmona, M. (s.f.). herbario Virtual – Cátedra de Fitopatología – FAUBA. https://herbariofitopatologia.agro.uba.ar/?page_id=6092
- Schäfer, T., Sherwood, A., Kirkland, T., Krüger, T., Worbs, J., Kniemeyer, O., Gressler, M., & Hoffmeister, D. (2025). In Vitro Psilocybin Synthesis by Co-Immobilized Enzymes. *Chemistry - A European Journal*, 31(29), e202501037. <https://doi.org/10.1002/chem.202501037>
- Secretaría del Convenio sobre la Diversidad Biológica. (2000). *Protocolo de Cartagena sobre Seguridad de la Biotecnología del Convenio sobre la Diversidad Biológica*. Montreal, 29 de enero de 2000. <https://bch.cbd.int/protocol/text/>
- Seibold, P. S., Dörner, S., Fricke, J., Schäfer, T., Beemelmans, C., & Hoffmeister, D. (2024). Genetic regulation of L-tryptophan metabolism in *Psilocybe mexicana* supports psilocybin

- biosynthesis. *Fungal biology and biotechnology*, 11(1), 4. <https://doi.org/10.1186/s40694-024-00173-6>
- Shahar, O., Botvinnik, A., Esh Zohar, S., & Anis, E. (2024). Effect of chemically synthesized psilocybin and psychedelic mushroom extract on molecular and metabolic profiles in mouse brain. *Molecular Psychiatry*, 29, 854–864. <https://doi.org/10.1038/s41380-024-02477-w>
- Shankar, A., & Sharma, K. K. (2022). Fungal secondary metabolites in food and pharmaceuticals in the era of multi-omics. *Applied microbiology and biotechnology*, 106(9-10), 3465–3488. <https://doi.org/10.1007/s00253-022-11945-8>
- Shao, L. X., et al. (2021). Psilocybin induces rapid and persistent growth of dendritic spines in frontal cortex in vivo. *Neuron*, 109(16), 2535–2544. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2021.06.008>
- Sharma, N., Sharma, V. K., Manikyam, H. K., & Krishna, A. B. (2016). Ergot alkaloids: A review on therapeutic applications. *Eur. J. Med. Plants*, 14(3), 1-17. https://www.researchgate.net/profile/Vinay-Kumar-Sharma/publication/302421183_Ergot_Alkaloids_A_Review_on_Therapeutic_Applications/links/57306e8808ae3736095ced6c/Ergot-Alkaloids-A-Review-on-Therapeutic-Applications.pdf
- Sherwood, A. M., Kargbo, R. B., Kaylo, K. W., Cozzi, N. V., Meisenheimer, P., & Kaduk, J. A. (2022). Psilocybin: crystal structure solutions enable phase analysis of prior art and recently patented examples. *Acta crystallographica. Section C, Structural chemistry*, 78(Pt 1), 36–55. <https://doi.org/10.1107/S2053229621013164>

- Siegel, J. S., Daily, J. E., Perry, D. A., & Nicol, G. E. (2023). Psychedelic Drug Legislative Reform and Legalization in the US. *JAMA psychiatry*, *80*(1), 77–83. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2022.4101>
- Slot, J., & Hoffmeister, D. (2025). Psychedelic fungi. *Current Biology*, *35*(11), R513-R518.
- Smith, L., Badal, S., Kumar, A., Aijaz, S. & Sreenivasan, U. (2021). Quantification of psilocybin and psilocin in magic mushrooms. *Sigma Technical Bulletin*. [Quantification of Psilocybin and Psilocin in magic mushrooms](#)
- Stenberg, J. A., Sundh, I., Becher, P. G., Björkman, C., Dubey, M., Egan, P. A., ... & Viketoft, M. (2021). When is it biological control? A framework of definitions, mechanisms, and classifications. *Journal of Pest Science*, *94*(3), 665-676.
- Strauss, D., Ghosh, S., Murray, Z., & Gryzenhout, M. (2022). Psilocybin containing mushrooms: a rapidly developing biotechnology industry in the psychiatry, biomedical and nutraceutical fields. *3 Biotech*, *12*(12), 339.
- Struble, T. J., Alvarez, J. C., Brown, S. P., Chytil, M., Cisar, J., DesJarlais, R. L., ... & Jensen, K. F. (2020). Current and future roles of artificial intelligence in medicinal chemistry synthesis. *Journal of medicinal chemistry*, *63*(16), 8667-8682.
- Strumila, R., Nobile, B., Korsakova, L., Lengvenyte, A., Olie, E., Lopez-Castroman, J., Guillaume, S., & Courtet, P. (2021). Psilocybin, a Naturally Occurring Indoleamine Compound, Could Be Useful to Prevent Suicidal Behaviors. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, *14*(12), 1213. <https://doi.org/10.3390/ph14121213>

- Stuart, J. (2018, February). *Mushroom toxicity* | *Western Pennsylvania Mushroom Club*.
<https://wpamushroomclub.org/education/mushroom-toxicity/>
- Sudhakaran, G., Chakraborty, S., Kumar, A., Bharti, S. A. K., Csaba, V., Valan Arasu, M., ... & Arockiaraj, J. (2025). Biochemical Insights into Diverse Psilocybe Mushrooms and Their Metabolites as Sources of Neuroactive Agents: A Review. *Current Microbiology*, 82(9), 386.
- Swieczkowski, D., et al. (2025). Efficacy and safety of psilocybin in the treatment of Major Depressive Disorder: A systematic review and network meta-analysis. *Psychiatry Research*, 334, 115789. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2024.115789>
- Syrotina, E. (2020). THE EVOLUTION OF THE TERM" BIOTECHNOLOGY" DEFINITION. *Euromentor Journal-Studies about education*, 11(1), 154-164.
- Szafoni, S., Gręblowski, P., Grabowska, K., & Więckiewicz, G. (2024). Unlocking the healing power of psilocybin: an overview of the role of psilocybin therapy in major depressive disorder, obsessive-compulsive disorder and substance use disorder. *Frontiers In Psychiatry*, 15, 1406888. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2024.1406888>
- Szpręgiel, I., et al. (2024). Psilocybin and the glutamatergic pathway. *Pharmacological Reports*, 76, 1–12. <https://doi.org/10.1007/s43440-024-00654-3>
- Tamayo Ordoñez, Yahaira & Sánchez-Teyer, Lorenzo & Tamayo Ordoñez, Maria Concepcion. (2023). *The Scope of Biotechnology in the 21 st Century*.
https://www.researchgate.net/publication/370322471_The_Scope_of_Biotechnology_in_the_21_st_Century

Tasker, N. R., Liao, C., & Pauli, G. F. (2023). Biological studies of clavine alkaloids targeting CNS disorders. *Frontiers in Psychiatry*, 14, 1286941. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2023.1286941>

Thomann, J., Kolaczynska, K. E., Stoeckmann, O. V., Rudin, D., Vizeli, P., Hoener, M. C., Pryce, C. R., Vollenweider, F. X., Liechti, M. E., & Duthaler, U. (2024). *In vitro* and *in vivo* metabolism of psilocybin's active metabolite psilocin. *Frontiers in pharmacology*, 15, 1391689. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1391689>

Timmis, K., & Hallsworth, J. E. (2024). This is the Age of Microbial Technology: Crucial roles of learned societies and academies. *Microbial Biotechnology*, 17(5), e14450.

Tituaña Pulluquitin, G. I., Córdova Guambo, I. V., Tobar Jácome, M. C., & Lascano Sumbana, A. V. (2018). Estudio del proceso de obtención de extractos de plantas medicinales. *Revista Caribeña de Ciencias Sociales*. [https://www.bing.com/ck/a?!&&p=4f3a4fe7c94056dc42277593dc208976432fa303dcc52fa6d16ae84a36f0d0ecJmltdHM9MTc2OTU1ODQwMA&ptn=3&ver=2&hsh=4&fclid=1661ab60-9a9f-635e-1292-bfbc9bf56291&psq=Espec%3%adficamente%2ces+importante+hacer+menci%3%b3n+en+que+los+m%3%a9todos+de+extracci%3%b3n+con+solventes+org%3%a1nicos+\(metanol%2cetanol\)+favorecen+la+recuperaci%3%b3n+de+alcaloides+ind%3%b3licos+pero+subrepresentan+compuestos+polares+\(poliaminas%2c+derivados+de+purinas\)%2cmientras+que+las+extracciones+acuosas+muestran+el+patr%3%b3n+contrario&u=a1aHR0cHM6Ly9kaWFsbmV0LnVuaXJpb2phLmVzL2Rlc2NhcmdhL2FydGljdWxvLzk3NjcyOTYucGRm](https://www.bing.com/ck/a?!&&p=4f3a4fe7c94056dc42277593dc208976432fa303dcc52fa6d16ae84a36f0d0ecJmltdHM9MTc2OTU1ODQwMA&ptn=3&ver=2&hsh=4&fclid=1661ab60-9a9f-635e-1292-bfbc9bf56291&psq=Espec%3%adficamente%2ces+importante+hacer+menci%3%b3n+en+que+los+m%3%a9todos+de+extracci%3%b3n+con+solventes+org%3%a1nicos+(metanol%2cetanol)+favorecen+la+recuperaci%3%b3n+de+alcaloides+ind%3%b3licos+pero+subrepresentan+compuestos+polares+(poliaminas%2c+derivados+de+purinas)%2cmientras+que+las+extracciones+acuosas+muestran+el+patr%3%b3n+contrario&u=a1aHR0cHM6Ly9kaWFsbmV0LnVuaXJpb2phLmVzL2Rlc2NhcmdhL2FydGljdWxvLzk3NjcyOTYucGRm)

- Turner, M. (2024). Neurobiological and psychological factors to depression. *Journal of Evaluation in Clinical Practice*, 30(8), 1105-1117. <https://doi.org/10.1111/jep.14093>
- Tylš, F., Páleníček, T., & Horáček, J. (2014). Psilocybin Summary of knowledge and new perspectives. *European Neuropsychopharmacology*, 24(3), 342–356. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2013.12.006>
- Ultimate mushroom. (s. f.). *Psilocybe cubensis: Le guide ultime des champignons*. <https://ultimate-mushroom.com/fr/edible/763-psilocybe-cubensis.html>
- Van Court, R. C., Wiseman, M. S., Meyer, K. W., Ballhorn, D. J., & Amses, K. R. (2022). Diversity, biology, and history of psilocybin-containing fungi: Suggestions for research and technological development. *Fungal Biology*, 126(4), 308–319. <https://doi.org/10.1016/j.funbio.2022.01.003>
- Vargas, A. S., Luís, Â., Barroso, M., Gallardo, E., & Pereira, L. (2020). Psilocybin as a New Approach to Treat Depression and Anxiety in the Context of Life-Threatening Diseases A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Trials. *Biomedicines*, 8(9), 331. <https://doi.org/10.3390/biomedicines8090331>
- Vargas, M. V., Dunlap, L. E., Dong, C., Carter, S. J., Tombari, R. J., Jami, S. A., Cameron, L. P., Patel, S. D., Hennessey, J. J., Saeger, H. N., McCorvy, J. D., Gray, J. A., Tian, L., & Olson, D. E. (2023). Psychedelics promote neuroplasticity through the activation of intracellular 5-HT_{2A} receptors. *Science*, 379(6633), 700-706. <https://doi.org/10.1126/science.adf0435>
- Vidarte, M. G. R., Reyes, E. E. P., Ramírez, M. C. B., Díaz-Zaragoza, M., & Graciano-Machuca, O. (2025). Biotecnología: Una Visión Integral de su Evolución y Aplicaciones:

- Biotechnology: A Comprehensive Overview of Its Evolution and Applications. *e-CUCBA*, (26), 17-25. <http://e-cucba.cucba.udg.mx/index.php/e-Cucba/article/download/398/393>
- Villota, D. S. J., & Insuasti, J. (2025). Investigación formativa en biotecnología: una revisión crítica. *Revista Huellas*, 11(2), 85-95.
- Wada, M., Nakajima, S., Honda, S. *et al.* Decreased prefrontal glutamatergic function is associated with a reduced astrocyte-related gene expression in treatment-resistant depression. *Transl Psychiatry* 14, 478 (2024). <https://doi.org/10.1038/s41398-024-03186-2>
- Waldbillig, A., Baranova, M., Neumann, S., Andrade, J., & Sidhu, S. (2023). Exploring Psilocybe spp. mycelium and fruiting body chemistry for potential therapeutic compounds. *Frontiers In Fungal Biology*, 4, 1295223. <https://doi.org/10.3389/ffunb.2023.1295223>
- Weiss, B., Roseman, L., Giribaldi, B., Nutt, D. J., Carhart-Harris, R. L., & Erritzoe, D. (2024). Unique psychological mechanisms underlying Psilocybin Therapy versus Escitalopram Treatment in the treatment of major depressive disorder. *International Journal of Mental Health and Addiction*, 22(2), 806–841. <https://doi.org/10.1007/s11469-024-01253-9>
- Williams, M. L., Carhart-Harris, R., & Nutt, D. (2025). Beyond psilocybin: Exploring the clinical potential of alternative and novel psychedelics. *Frontiers in Psychiatry*, 16, 1600812. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2025.1600812>
- Winkelman, M. (2019). Introduction: Evidence for entheogen use in prehistory and world religions. *Journal Of Psychedelic Studies*, 3(2), 43-62. <https://doi.org/10.1556/2054.2019.024>

Xu, D., Xue, M., Shen, Z., Jia, X., Hou, X., Lai, D., & Zhou, L. (2021). Phytotoxic secondary metabolites from fungi. *Toxins*, 13(4), 261.

Xue, M., Hou, X., Fu, J., Zhang, J., Wang, J., Zhao, Z., Xu, D., Lai, D., & Zhou, L. (2023). Recent Advances in Search of Bioactive Secondary Metabolites from Fungi Triggered by Chemical Epigenetic Modifiers. *Journal Of Fungi*, 9(2), 172. <https://doi.org/10.3390/jof9020172>

Zhgun, A. A. (2023). Fungal BGCs for production of secondary metabolites: Main types, central roles in strain improvement, and regulation according to the piano principle. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(13), 11184. <https://doi.org/10.3390/ijms241311184>

5.3 ANEXOS

5.3.1 Anexo 1. Lista I de la Convención de las Naciones Unidas sobre Sustancias Psicotrópicas de 1971

Listas revisadas con inclusión de todas las modificaciones introducidas por la Comisión de Estupefacientes en vigor desde el 27 de noviembre de 1999

LISTAS

Sustancias de la Lista I

<i>Denominaciones comunes internacionales</i>	<i>Otras denominaciones comunes o triviales</i>	<i>Denominación química</i>
1. BROLANFETAMINA	DOB	(±)-4-bromo-2,5-dimetoxi- α -metilfenetilamina
2. CATINONA		(-)-(S)-2-aminopropiofenona
3.	DET	3-[2-(dietilamino)etil]indol
4.	DMA	(±)-2,5-dimetoxi- α -metilfenetilamina
5.	DMHP	3-(1,2-dimetilheptil)-7,8,9,10-tetrahidro-6,6,9-trimetil-6H-dibenzo[b,d]pirano-1-ol
6.	DMT	3-[2-(dimetilamino)etil]indol
7.	DOET	(±)-4-etil-2,5-dimetoxi- α -fenetilamina
8. N-ETIL-TENANFETAMINA	MDE, N-ETIL-MDA	(±)-N-etil- α -metil-3,4-(metilendioxi)fenetilamina
9. ETICICLIDINA	PCE	N-etil-1-fenilciclohexilamina
10. ETRIPTAMINA		3-(2-aminobutil)indol
11. N-HIDROXI-TENANFETAMINA	N-OH MDA, N-HIDROXI-MDA	(±)-N-[α -metil-3,4-(metilenedioxi)fenetil]hidroxilamina
12. (±)-LISÉRGIDA	LSD, LSD-25	9,10-didehidro-N,N-dietil-6-metilergolina-8 β -carboxamida
13.	MDMA	(±)-N, α -dimetil-3,4-(metilenedioxi)fenetilamina
14.	mescalina	3,4,5-trimetoxifenetilamina
15. METCATINONA		2-(metilamino)-1-fenilpropan-1-ona
16. METILAMINOREX		(±)-cis-2-amino-4-metil-5-fenil-2-oxazolona
17.	MMDA	5-metoxi- α -metil-3,4-(metilendioxi)fenetilamina
18.	parahexilo	3-hexil-7,8,9,10-tetrahidro-6,6,9-trimetil-6H-dibenzo[b,d]pirano-1-ol
19.	PMA	p-metoxi- α -metilfenetilamina
20.	psilocina, psilotsina	3-[2-(dimetilamino)etil]indol-4-ol

<i>Denominaciones comunes internacionales</i>	<i>Otras denominaciones comunes o triviales</i>	<i>Denominación química</i>
21. PSILOCIBINA		Fosfato dihidrogenado de 3-[2-(dimetilaminoetil)indol-4-ilo
22. ROLICICLIDINA	PHP, PCPY	1-(1-fenilciclohexil)pirrolidina
23.	STP, DOM	2,5-dimetoxi- α , 4-dimetil-fenilamina
24. TENANFETAMINA	MDA	α -metil-3,4-(metilendioxi)fenilamina
25. TENOCICLIDINA	TCP	1-[1-(2-tienil)ciclohexil] piperidina
26.	tetrahidrocannabinol, los siguientes isómeros y sus variantes estereoquímicas:	7,8,9,10-tetrahidro-6,6,9-trimetil-3-pentil-6 <i>H</i> -dibenzo[<i>b,d</i>]pirano-1-ol (9 <i>R</i> ,10 <i>aR</i>)-8,9,10,10 <i>a</i> -tetrahidro-6,6,9-trimetil-3-pentil-6 <i>H</i> -dibenzo[<i>b,d</i>]pirano-1-ol (6 <i>aR</i> ,9 <i>R</i> ,10 <i>aR</i>)-6 <i>a</i> ,9,10,10 <i>a</i> -tetrahidro-6,6,9-trimetil-3-pentil-6 <i>H</i> -dibenzo[<i>b,d</i>]pirano-1-ol (6 <i>aR</i> ,10 <i>aR</i>)-6 <i>a</i> ,7,10,10 <i>a</i> -tetrahidro-6,6,9-trimetil-3-pentil-6 <i>H</i> -dibenzo[<i>b,d</i>]pirano-1-ol 6 <i>a</i> ,7,8,9-tetrahidro-6,6,9-trimetil-3-pentil-6 <i>H</i> -dibenzo[<i>b,d</i>]pirano-1-ol (6 <i>aR</i> ,10 <i>aR</i>)-6 <i>a</i> ,7,8,9,10,10 <i>a</i> -hexahidro-6,6-dimetil-9-metileno-3-pentil-6 <i>H</i> -dibenzo[<i>b,d</i>]pirano-1-ol
27.	TMA	(\pm)-3,4,5-trimetoxi- α -metil-fenilamina

Los estereoisómeros, a menos que estén expresamente exceptuados, de las sustancias enumeradas en esta Lista siempre que la existencia de dichos estereoisómeros sea posible dentro de la nomenclatura química específica.

Las sales de las sustancias enumeradas en esta Lista siempre que la existencia de esas sales sea posible.

Fuente: Naciones Unidas (1999).

5.3.2 Anexo 2. Marco legal relacionado con la producción de compuestos a partir de productos fúngicos con efecto alucinógeno

I. MARCO LEGAL ECUATORIANO

1. Ley Orgánica de Prevención Integral del Fenómeno Socio Económico de las Drogas (2015)

Artículo 4 - Sustancias Catalogadas Sujetas a Fiscalización: La psilocibina y la psilocina están catalogadas como sustancias estupefacientes y psicotrópicas sujetas a fiscalización. Según esta ley, cualquier producción, cultivo, extracción o investigación que involucre estas sustancias requiere autorización expresa de la CONSEP (ahora SETED - Secretaría Técnica de Drogas).

Artículo 220 - Producción ilícita: Establece que "la persona que directa o indirectamente sin autorización y requisitos previstos en la normativa correspondiente produzca, fabrique, extraiga o prepare sustancias catalogadas sujetas a fiscalización será sancionada con pena privativa de libertad de uno a tres años". Esto aplicaría a la bioproducción de psilocibina mediante cultivo de *Psilocybe cubensis*.

Artículo 221 - Tráfico ilícito: Aunque la investigación no constituiría tráfico en sentido estricto, la posesión de las sustancias producidas podría interpretarse bajo este artículo si no existe la debida autorización.

2. Código Orgánico Integral Penal (COIP) - 2014

Artículo 220 - Tráfico ilícito de sustancias catalogadas sujetas a fiscalización: Tipifica como delito la producción, fabricación, extracción o preparación de sustancias psicotrópicas sin la debida autorización, con penas de 1 a 3 años de prisión.

Artículo 222 - Sustancias estupefacientes y psicotrópicas - Modalidad agravada: Si la investigación involucra cantidades significativas, las penas pueden incrementarse.

3. Resolución CONSEP/SETED sobre Tablas de Sustancias

Tabla I - Sustancias Estupefacientes: Incluye la psilocina como sustancia sin uso médico reconocido en Ecuador, lo que imposibilita legalmente la investigación terapéutica sin reformas legislativas previas.

Tabla II - Sustancias Psicotrópicas: La psilocibina está clasificada en este grupo, con restricciones absolutas para investigación sin autorización gubernamental específica.

II. MARCO REGULATORIO INTERNACIONAL VINCULANTE PARA ECUADOR

1. Convención Única sobre Estupefacientes (1961) - ONU

Ecuador es *Estado Parte* de esta convención que establece:

Lista I: Incluye sustancias con alto potencial de abuso y sin valor terapéutico reconocido. Si bien la psilocibina no está en esta lista original, *Psilocybe cubensis* y otros hongos que contienen psilocibina están sujetos a control.

Artículo 28 - Control del cultivo: Establece que "si un Estado Parte permite el cultivo de plantas que produzcan estupefacientes, deberá establecer un organismo para designar las zonas en que se permitirá el cultivo". Ecuador no ha establecido tal organismo para hongos psilocibios.

2. Convenio sobre Sustancias Psicotrópicas (1971) - ONU

Lista I: La psilocibina está incluidas en la Lista I, definida como sustancia con:

- Alto riesgo de abuso

- Capacidad de producir efectos nocivos graves
- Escaso o nulo valor terapéutico

Artículo 7: Requiere que los Estados Parte prohíban toda actividad relacionada con sustancias de Lista I excepto cantidades muy limitadas para investigación científica, lo cual requiere:

- Licencia especial
- Supervisión gubernamental directa
- Instalaciones de seguridad especializadas
- Protocolos de disposición final

Ecuador, al ratificar este convenio, asumió estas obligaciones.

III. OBSTÁCULOS REGULATORIOS

1. Ausencia de Marco Regulatorio para Investigación Psicodélica

Ecuador carece de regulación específica que establezca:

- Procedimientos para obtener permisos de investigación con sustancias psicodélicas
- Requisitos de bioseguridad para laboratorios
- Protocolos de manejo y disposición de sustancias controladas
- Comités de ética especializados en investigación psicodélica

2. Requisitos de la Agencia Nacional de Regulación, Control y Vigilancia Sanitaria

(ARCSA)

Para realizar investigación que involucre sustancias controladas se requeriría:

- Registro como laboratorio de investigación farmacéutica
- Certificaciones GLP (Buenas Prácticas de Laboratorio)
- Sistema de trazabilidad de sustancias controladas
- Personal con certificaciones específicas
- Instalaciones con nivel de bioseguridad BSL-2 o superior

Problemática: ARCSA no tiene procedimientos establecidos para autorizar investigación con psilocibina, ya que no está reconocida como sustancia con potencial terapéutico.

3. Ministerio de Salud Pública (MSP)

Acuerdo Ministerial 5216 (Registro Oficial 2018): Establece los requisitos para investigación en salud humana, pero no contempla protocolos específicos para sustancias psicodélicas clasificadas como drogas ilícitas.

Fuente: Asamblea Nacional del Ecuador. (2015).

5.3.3 Anexo 3. Marco Legal sobre Barreras Regulatorias a OGM y Terapias de Ingeniería Genética

I. Normativa Ecuatoriana

Constitución de la República del Ecuador (2008)

Artículo 401:

"Se declara al Ecuador libre de cultivos y semillas transgénicas. Excepcionalmente, y sólo en caso de interés nacional debidamente fundamentado por la Presidencia de la República y aprobado por la Asamblea Nacional, se podrán introducir semillas y cultivos genéticamente modificados. El Estado regulará bajo estrictas normas de bioseguridad, el uso y el desarrollo de la biotecnología moderna y sus productos, así como su experimentación, uso y comercialización. Se prohíbe la aplicación de biotecnologías riesgosas o experimentales."

Artículo 15:

"El Estado promoverá, en el sector público y privado, el uso de tecnologías ambientalmente limpias y de energías alternativas no contaminantes y de bajo impacto. La soberanía energética no se alcanzará en detrimento de la soberanía alimentaria, ni afectará el derecho al agua. Se prohíbe el desarrollo, producción, tenencia, comercialización, importación, transporte, almacenamiento y uso de armas químicas, biológicas y nucleares, de contaminantes orgánicos persistentes altamente tóxicos, agroquímicos internacionalmente prohibidos, y las tecnologías y agentes biológicos experimentales nocivos y organismos genéticamente modificados perjudiciales para la salud humana o que atenten contra la soberanía alimentaria o los ecosistemas, así como la introducción de residuos nucleares y desechos tóxicos al territorio nacional."

Artículo 73:

"El Estado aplicará medidas de precaución y restricción para las actividades que puedan conducir a la extinción de especies, la destrucción de ecosistemas o la alteración permanente de los ciclos naturales. Se prohíbe la introducción de organismos y material orgánico e inorgánico que puedan alterar de manera definitiva el patrimonio genético nacional."

Ley Orgánica de Agrobiodiversidad, Semillas y Fomento de la Agricultura Sustentable (2017)

Artículo 54:

"Queda prohibida la introducción, tenencia, uso, aprovechamiento, movilización, comercialización, importación y toda forma de transferencia de semillas y cultivos genéticamente modificados en el territorio ecuatoriano, en aplicación del principio de precaución establecido en la Constitución de la República."

Artículo 55:

"Se prohíbe la investigación, experimentación, manipulación genética, introducción, tenencia, uso, multiplicación, distribución, movilización, almacenamiento, importación, exportación y comercialización de organismos genéticamente modificados destinados a la alimentación humana o animal y al uso agrícola en el territorio nacional."

II. Normativa Internacional

Protocolo de Cartagena sobre Seguridad de la Biotecnología del Convenio sobre la Diversidad Biológica (2000)

Artículo 1:

"De conformidad con el enfoque de precaución que figura en el Principio 15 de la Declaración de Río sobre el Medio Ambiente y el Desarrollo, el objetivo del presente Protocolo es contribuir a garantizar un nivel adecuado de protección en la esfera de la transferencia, manipulación y utilización seguras de los organismos vivos modificados resultantes de la biotecnología moderna que puedan tener efectos adversos para la conservación y la utilización sostenible de la diversidad biológica, teniendo también en cuenta los riesgos para la salud humana, y centrándose concretamente en los movimientos transfronterizos."

Artículo 10, Numeral 6:

"La falta de certeza científica debida a la insuficiencia de la información y los conocimientos científicos pertinentes sobre la magnitud de los posibles efectos adversos de un organismo vivo modificado en la conservación y utilización sostenible de la diversidad biológica en la Parte de importación, teniendo también en cuenta los riesgos para la salud humana, no impedirá a esa Parte, a fin de evitar o reducir al mínimo esos posibles efectos adversos, adoptar una decisión, según proceda, en relación con la importación del organismo vivo modificado de que se trate."

Artículo 15:

"Las evaluaciones del riesgo que se realicen en virtud del presente Protocolo se llevarán a cabo de forma científicamente fundada, de conformidad con el anexo III y teniendo en cuenta las técnicas de evaluación del riesgo reconocidas. Esas evaluaciones del riesgo se basarán como mínimo en la información facilitada de conformidad con el artículo 8 y en otras pruebas científicas disponibles para determinar y evaluar los posibles efectos adversos de los organismos vivos

modificados para la conservación y la utilización sostenible de la diversidad biológica, teniendo también en cuenta los riesgos para la salud humana."

Convenio sobre la Diversidad Biológica (1992)

Artículo 8, literal g):

"Cada Parte Contratante, en la medida de lo posible y según proceda: Establecerá o mantendrá medios para regular, administrar o controlar los riesgos derivados de la utilización y la liberación de organismos vivos modificados como resultado de la biotecnología que es probable tengan repercusiones ambientales adversas que puedan afectar a la conservación y a la utilización sostenible de la diversidad biológica, teniendo también en cuenta los riesgos para la salud humana."

Artículo 19, Numeral 3:

"Las Partes estudiarán la necesidad y las modalidades de un protocolo que establezca procedimientos adecuados, incluido en particular el consentimiento fundamentado previo, en la esfera de la transferencia, manipulación y utilización de cualesquiera organismos vivos modificados resultantes de la biotecnología que puedan tener efectos adversos para la conservación y la utilización sostenible de la diversidad biológica."

Declaración de Río sobre el Medio Ambiente y el Desarrollo (1992)

Principio 15:

"Con el fin de proteger el medio ambiente, los Estados deberán aplicar ampliamente el criterio de precaución conforme a sus capacidades. Cuando haya peligro de daño grave o irreversible, la falta de certeza científica absoluta no deberá utilizarse como razón para postergar

la adopción de medidas eficaces en función de los costos para impedir la degradación del medio ambiente."

Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos de la UNESCO (2005)

Artículo 16:

"Se habrá de tener debidamente en cuenta la repercusión de las ciencias de la vida en las generaciones futuras, en particular en su constitución genética."

Artículo 20:

"Se deberían promover una evaluación y una gestión apropiadas de los riesgos relacionados con la medicina, las ciencias de la vida y las tecnologías conexas."

Directiva 2001/18/CE del Parlamento Europeo y del Consejo sobre la liberación intencional en el medio ambiente de organismos modificados genéticamente

Artículo 1:

"De conformidad con el principio de cautela, el objetivo de la presente Directiva es aproximar las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros y proteger la salud humana y el medio ambiente cuando: a) se liberen intencionalmente en el medio ambiente organismos modificados genéticamente con cualquier otro propósito que no sea su comercialización dentro de la Comunidad; b) se comercialicen dentro de la Comunidad organismos modificados genéticamente como tales o contenidos en productos."

Artículo 4, Numeral 1:

"Los Estados miembros velarán, de conformidad con el principio de cautela, por que se tomen todas las medidas adecuadas para evitar los efectos adversos en la salud humana y el medio

ambiente que pudiera ocasionar la liberación intencional o la comercialización de OMG. Los OMG sólo se liberarán intencionalmente o se comercializarán de conformidad con lo dispuesto en la parte B o en la parte C, respectivamente."

Fuente: Asamblea Constituyente del Ecuador. (2008).