

**PSILOCIBINA COMO TRATAMIENTO PARA EL TRASTORNO DE DEPRESIÓN MAYOR**

**Autor:**

**DANIEL ALEJANDRO ACOSTA HERRERA**

**Directora:**

**M.Sc., MARÍA MARCELA VELÁSQUEZ TOLEDO**

**Codirectora:**

**Ph.D., MARÍA CLAUDIA LATTIG MATIZ**

**Universidad de los Andes**

**Departamento de Ciencias Biológicas**

**Bogotá D.C., Colombia**

**2020**

**PSILOCIBINA COMO TRATAMIENTO PARA EL TRASTORNO DE DEPRESIÓN MAYOR**

**Autor:**

**DANIEL ALEJANDRO ACOSTA HERRERA**

**Directora:**

**M.Sc., MARÍA MARCELA VELASQUEZ TOLEDO**

**Estudiante Doctoral**

**Codirectora:**

**Ph.D., MARÍA CLAUDIA LATTIG MATIZ**

**Profesora asociada**

**Monografía presentada como requisito para optar al título de:**

**Microbiólogo**

**Universidad de los Andes**

**Departamento de Ciencias Biológicas**

**Bogotá D.C., Colombia**

**2020**

## Tabla de Contenido

### Índice General

1. Introducción
2. Trastorno Depresivo Mayor
  - a. Causas y tratamientos
3. Psilocibina
  - a. Generalidades
  - b. Contexto histórico
  - c. Relevancia en la actualidad
4. Efectos
  - a. Anatomía y Fisiología del TDM
  - b. Farmacocinética de la Psilocibina
  - c. Farmacodinámica de la Psilocibina
5. Psilocibina, depresión y serotonina
  - a. Resultados de estudios clínicos
  - b. Receptores neuronales (5HT2A)
  - c. Relación entre la ruta serotoninérgica y la depresión
  - d. Psilocibina como agonista de receptores 5HT2A
6. Proyecciones e investigaciones
  - a. Avances y proyecciones
  - b. Legislación, jurisprudencia y salud pública
7. Conclusiones
8. Bibliografía y referencias

**Palabras clave:** Psilocibina, Trastorno Depresivo Mayor, depresión, 5HT2A, ruta serotoninérgica.

# **PSILOCIBINA COMO TRATAMIENTO PARA EL TRASTORNO DE DEPRESIÓN MAYOR**

## **Resumen**

El Trastorno de Depresión Mayor (TDM), es un desorden del estado de ánimo que ha sido intervenido con múltiples tratamientos. La prevalencia de este desorden a nivel mundial es de un 7%, mientras para Colombia es del 4.7%, por lo que se considera un trastorno importante para intervenir en la población. El objetivo de esta monografía es recopilar información sobre los diferentes aspectos del tratamiento del TDM, específicamente con el uso de la psilocibina como agonista de receptores de serotonina. Adicionalmente se describen los procesos fisiomorfológicos que conllevan a presentar depresión, haciendo énfasis en el sistema nervioso central (SNC) y las rutas que están implicadas en el proceso de los estados de ánimo (ruta serotoninérgica), haciendo énfasis en los receptores neuronales 5HT2A. La psilocibina ha sido estudiada en diferentes países y se encontró que presenta mínimos efectos secundarios y gracias al uso de microdosis no presenta adicción, pero sus efectos son considerablemente superiores a otros tratamientos químicos y terapéuticos. Por último, se hace una aproximación histórica, social y jurisprudencial en los que la psilocibina pueda ser empleada en tratamientos de desordenes neuronales, en especial el TDM, y mejorar la concepción de estas sustancias controladas y prohibidas alrededor del mundo.

## **Abstract**

Major Depressive Disorder (MDD) is a mood disorder that has been intervened with multiple treatments. The prevalence of this disorder worldwide is 7%, while for Colombia is 4.7%, so it is considered an important disorder to intervene in the population. The objective of this monograph is to compile information on the different aspects of MDD treatment, specifically with the use of psilocybin as a serotonin receptor agonist. Additionally, the physiomorphological processes that lead to depression are described, with emphasis on the

central nervous system (CNS) and the pathways that are involved in the process of mood states (serotonergic pathway), with emphasis on the 5HT2A neuronal receptors. Psilocybin has been studied in different countries and it was found that it presents minimal side effects thanks to the use of microdoses it is not addictive, but its effects are considerably superior to other treatments. Finally, a historical, social, and jurisprudential approach is made in which psilocybin can be used in the treatment of neurological disorders, especially MDD, and improve the conception of these controlled and prohibited substances around the world.

## **1. Introducción**

El trastorno de Depresión Mayor (TDM), es un desorden del estado de ánimo que desencadena sentimientos de tristeza, falta de interés por la realización de actividades cotidianas y ausencia de entusiasmo por nuevas metas o propósitos (Schulz & Arora, 2015). Esta alteración involucra diferentes factores psicosociales, biológicos, ambientales y genéticos, lo cual impone desafíos para el entendimiento de su etiología y, por consiguiente, para su tratamiento (Pérez-Padilla, Cervantes-Ramírez, Hijuelos-García, Pineda-Cortes, & Salgado-Burgos, 2017). Dentro de los principales síntomas se reportan llantos espontáneos, falta de lúcido, irritabilidad, fatiga, falta de interés por actividades comunes o laborales, frustración, abstracción social, junto a sentimiento de culpa, lo que conlleva a que el análisis clínico sea muy profundo en búsqueda de múltiples factores que orienten sobre el trastorno y que no sea confundido con otros desórdenes afectivos (Gerber et al., 1992). Dentro de la comprensión del TDM es importante resaltar que los síntomas son persistentes y de larga duración, siendo así que los pacientes que pasan a un estado crítico pueden sufrir de pensamientos suicidas y generarse autolesiones, lo que puede conducirlos a una muerte precoz (Pérez-Padilla et al., 2017). Este factor hace muy importante ahondar en tratamientos efectivos que no solo reduzcan los síntomas, sino que prevengan la eventual mortalidad de pacientes con TDM. A nivel mundial se estima que más de 350 millones de personas padecen TDM y que las cifras de suicidio anual alcanzan los 800 mil. La prevalencia

mundial del desorden es del 7% (OMS, 2020) y para Colombia se ha estimado que alcanza el 4.7%, siendo más frecuente en personas mayores de 45 años (Gómez-Restrepo et al., 2004; Ministerio de salud Colombia, 2017).

El desarrollo de un tratamiento asertivo para este desorden, como se ha mencionado previamente, es complejo y se enfoca, principalmente, en mejorar la calidad de vida de los pacientes. Recientes investigaciones en diferentes áreas de la salud y la biología han permitido comprender el efecto de muchos medicamentos sobre estos pacientes, así como las tasas de remisión. Se ha reportado, por ejemplo, que ciertos medicamentos aumentan la liberación de ciertas hormonas y neurotransmisores en el sistema nervioso central (SNC), que se traducen en una disminución paulatina de los síntomas. Sin embargo, dicha respuesta suele presentarse en ventanas temporales largas y, en muchas ocasiones, se presentan efectos secundarios indeseables (Carhart-Harris<sup>1</sup> et al., 2018).

Es por lo anterior que en los últimos años se ha retomado el uso de algunas sustancias psicoactivas, de uso tradicional, que podrían representar potencial terapéutico en el contexto de los trastornos del estado de ánimo. Una de tales sustancias es la Psilocibina. Se trata de un alcaloide psicotrópico, producido naturalmente por hongos del género *Psilocybe* (Swift et al., 2017), muy común en la región de Mesoamérica. En la cultura Azteca se usaba en ritos chamánicos para restablecer la salud de personas con cefaleas, posteriormente fue conservado y sus ritos aún se preservan en la cultura indígena de la región. En 1955 fue ampliamente estudiado por Gordon Wasson, en Estados Unidos, y luego usado en diferentes instituciones de Europa y Norte América para el tratamiento de neuropatías (Grob & Bossis, 2017; Tartakowsky, 2014; Vargas-Lizarazo, 2017). Actualmente se ha incrementado el interés por investigar los efectos y potencialidades de este metabolito en ambientes controlados y ya se han observado resultados alentadores por lo que se han visibilizado como una opción natural para tratar el TDM.

Esta monografía tiene como objetivo recopilar información sobre los diferentes aspectos del tratamiento del TDM, específicamente con el uso de la psilocibina como agonista de receptores de serotonina. Se incluye la función de los canales y receptores neuronales específicos para revisar los diferentes resultados de la implementación de esta sustancia y sus efectos en casos clínicos. Adicionalmente, se exponen los efectos neurobiológicos de esta sustancia y sus futuras aplicaciones para potenciar su uso en pacientes con depresión mayor.

## **2. Trastorno Depresivo Mayor**

La depresión es considerada como un trastorno del estado de ánimo, en el que los pacientes presentan sentimientos de tristeza, frustración, falta de interés, culpa y carencia de autoestima. Su diagnóstico es fiable y efectivo, puesto que existen una serie de parámetros que permiten analizar a los pacientes para detectarlo (enumerados en el DSM-IV y el CIE 10 como F 33.x) (Asociación Americana de Psiquiatría, 1995), aunque se pueda confundir con esquizofrenia, ansiedad u otras enfermedades más complejas. La depresión puede llegar a volverse crónica y generar problemas severos en la persona, generando bajo desempeño, aislamiento social, incapacidad de afrontar labores comunes, hasta llegar a casos tan graves como el suicidio (Asociación Americana de Psiquiatría, 2014). Cuando existe una persistencia mayor a dos semanas en dichos síntomas y es necesario el uso de medicación para el control de los mismos, se está ante un caso de trastorno depresivo mayor (TDM), el cual requiere un control por parte de psiquiatría y psicoterapia profesional para disminuir las situaciones de riesgo y eventuales episodios en los que el paciente se puede infligir daño (Ministerio de salud Colombia, 2017; OMS, 2020).

Aunque este trastorno está asociado a pacientes adultos mayores, también se ha encontrado en niños y jóvenes, donde la irritabilidad se cambia por el sentimiento de tristeza, pero su diagnóstico no es tan efectivo, puesto que se puede asociar a las etapas del desarrollo (Asociación Americana de Psiquiatría, 1995). Posterior a tener un diagnóstico

asertivo, se procede al uso de psicoterapia y fármacos para controlar los diferentes tipos de depresión; su posología o controles dependen de la gravedad de los síntomas y de los patrones psicológicos que presente el paciente.

#### a. Causas y tratamientos

El TDM está caracterizado por fallas en diferentes aspectos:

- Biológicos: se reportan cambios en morfología y fisiología del cerebro, que pueden generar otras fallas sistémicas, pero son de difícil detección.
- Químicos: hay desregulaciones en ciertos neurotransmisores, lo que produce cambios en su función e interacción. Específicamente se han identificado efectos en la amígdala y el cíngulo mayor, lo cual está asociado con cambios en el estado de ánimo e inestabilidad en la realización de actividades cotidianas.
- Hormonales: suelen estar asociados a estados de gestación o enfermedades tiroideas, del sistema reproductor o inmunológicas, asociando diferentes estados del desarrollo humano a estadios depresivos, pero que pueden ser estadios depresivos cortos y con el tiempo se disminuyen los síntomas.
- Herencia y genética: se ha encontrado que pacientes con familiares que presentan TDM son más propensos a sufrir esta enfermedad. Sin embargo, la heredabilidad es baja (cerca al 40%) y no se han identificado genes específicos que confieran riesgo, sino muchos genes con efectos pequeños y aditivos. De ello deriva la relevancia de investigaciones genéticas y epigenéticas en este trastorno (Dell'Osso, Carmassi, Mucci, & Marazziti, 2016; Diaz Villa & González González, 2012; Mayo Clinic, 2018; Mitjans & Arias, 2012).

Cabe resaltar que otros aspectos ambientales, como la dieta, el ambiente, la cultura y el estado de estrés de las personas, conllevan a aumentar el riesgo de padecer TDM, aún más en lugares donde la violencia y el aislamiento predominan, con ello existe una carga epigenética que se ha investigado para analizar la forma cómo se ven modificadas algunas metilaciones heredables en genes (Chen, Meng, Pei, Zheng, & Leng, 2017; Nestler, 2014).

En cuanto a la epidemiología de la enfermedad, a nivel mundial se encuentra que alrededor de 350 millones de personas padecen esta enfermedad, con una prevalencia del 7% (OMS), llegando a una cifra de mortalidad cercana a los 800 mil pacientes, todos por suicidio (OMS, 2020). Se ha entendido que una de las mayores problemáticas que presentan los pacientes con TDM son los pensamientos de muerte o suicidas, así como llevar varias semanas o meses con síntomas y sin tener un control médico, diagnóstico o tratamiento efectivo. A nivel Colombia encontramos una prevalencia del 4.7%, con una mayor cantidad de casos en personas entre los 50 y 60 años, además teniendo a la población femenina casi triplicando los casos de los masculinos (Ministerio de salud Colombia, 2017).

Posterior a un buen diagnóstico médico o psiquiátrico, es necesario empezar con diferentes formas de tratamiento, con la finalidad de recuperar las actividades comunes de los pacientes. Generalmente se emplean los manuales para diagnóstico de trastornos mentales (DSM-V, y en algunas ocasiones DSM-IV), por el cual, se permite denotar los síntomas para tener criterio médico sobre una enfermedad mental y su gravedad (Asociación Americana de Psiquiatría, 1995, 2014). Con un buen diagnóstico, acertado y crítico, se procede a la prescripción de fármacos moduladores del estado de ánimo. Principalmente se utilizan medicamentos con baja carga hormonal y con menos efectos secundarios, como es el caso de los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS), los cuales controlan esa recaptación, aumentando la disponibilidad de serotonina en los espacios intersinápticos. Por otro lado, cuando esta terapia ISRS no representa mejoría para los pacientes, se procede con medicamentos como los inhibidores de monoaminooxidasas (IMAO), que suelen producir efectos secundarios más fuertes, lo cual hace complicado el

tratamiento y lleva a revisión de otros especialistas para poder mantener una buena calidad de vida. Además, existen los antidepresivos tricíclicos, que son más fuertes y pueden mantener al paciente en estados no lúcidos de consciencia, por lo que se han buscado terapias para disminuir el uso de estos fármacos (OMS, 2020; Pérez-Padilla et al., 2017; Schulz & Arora, 2015).

Junto a la psicoterapia, han empezado a emerger otro tipo de terapias alternativas a través del uso de sustancias psicoactivas. Éstas, sin embargo, tienen una gran estigmatización y restricción de uso, razón por la cual su investigación es desafiante. Aún así, son cada vez más los reportes clínicos que demuestran sus efectos favorables, aún en pacientes con depresión resistente al tratamiento. Entre dichas sustancias se encuentran la ketamina, el LSD, el cannabis, entre otras. Destaca, además, la psilocibina dado que no representa riesgo de adicción y genera efectos duraderos en pacientes que han tenido múltiples terapias con poca o ninguna mejoría (Vargas-Lizarazo, 2017). Cada sustancia provee un efecto diferente a nivel neuronal y su interacción hormonal dentro del organismo, por lo cual es fundamental entender las rutas que comprenden esta condición psiquiátrica (ver 5.b.).

Otro aspecto importante para resaltar son los avances en las imágenes diagnósticas y análisis computacionales para comprobar efectos de enfermedades neuronales y de los tratamientos. Desde 2016 se ha iniciado el uso de redes computacionales y machine learning para analizar imágenes de fMRI (imagen por resonancia magnética funcional), donde se comprueban las conexiones interneuronales y la intensidad de las mismas, que otorgan una guía en cuanto a la disminución de actividad referente para TDM y cómo se pueden aumentar con el uso de medicamentos, específicamente con enteógenos, como la psilocibina (Barrett, Krimmel, Griffiths, Seminowicz, & Mathur, 2020; Zhuo et al., 2019).

### **3. Psilocibina**

La Psilocibina (4-fosforiloxi-N,N-dimetiltriptamina) es conocida ampliamente por su uso recreativo y curativo por parte de diversas culturas de Mesoamérica, que aislaron el extracto a partir de su cápsula y la diluían posteriormente para su consumo. Durante la colonización del continente americana esta sustancia fue usada en secreto por comunidades raizales que le daban uso como analgésico, sin embargo, a principios del siglo XX, se extendió su uso. En la década de los 70's se empezó a emplear como alucinógeno en Estados Unidos, lo cual cambio por completo su denominación y fue prohibido en todo el mundo como sustancia recreativa. No obstante, dada su actividad alucinógena, la psilocibina ha sido estudiada desde mediados del siglo XX, para dilucidar sus múltiples aplicaciones. Si bien existen cerca de 180 especies de este género, los estudios en América se han enfocado en *Psilocybe cubensis*, cuyo cultivo es controlado, pero se puede tener una gran cantidad de psilocibina para uso clínico y académico.

#### a. Generalidades

Este alcaloide es encontrado en la cápsula (basidiocarpo) de múltiples hongos basidiomicetos, dentro de los que se destacan los géneros *Psilocybe*, *Gymnopilus* y *Copelandia* (Guzmán, Allen, & Gartz, 1997). La concentración del complejo activo, psilocibina, en estos hongos no supera el 2% de su peso neto, sin embargo, entre más joven es el micelio del hongo, es mayor la cantidad de alcaloide que se puede extraer (Gross & Gaensslen, 2000). Su distribución es mundial, aunque existe una mayor variedad del género *Psilocybe* en México y Centroamérica, esto por la contribución de la cultura Azteca y su uso para cultos (Tartakowsky, 2014).

Por otra parte, la distribución y consumo de la psilocibina tiene grandes restricciones y prohibiciones en la mayor parte del mundo. Pero, desde 2009, en los Estados Unidos se tomaron las investigaciones clínicas para abrir un campo para el uso de este alcaloide en el tratamiento de enfermedades psicológicas y control de dolores en pacientes terminales, de

una forma alternativa con el objetivo de reducir el consumo de medicamentos de origen químico que poco efecto tienen en pacientes crónicos (Thomas, Malcolm, & Lastra, 2017).

#### b. Contexto histórico

Desde 1955, cuando el banquero Gordon Wasson enseña al mundo sus conocimientos sobre los rituales mexicanos, en los que se empleaba psilocibina para la curandería y con ello la sanación de ciertas afecciones psicológicas, se ha vislumbrado la importancia de estos hongos en las culturas de América, entendiendo que muchos descubrimientos arqueológicos los refieren y muestran que el uso de estas sustancias va más allá del lado ritual y se aproxima a una medicina indígena previa a la colonización (Wasson, 1957).

Hay hallazgos, que datan del siglo X A.C., que reportan hongos del género *Psilocybe* con un basidiocarpo de gran tamaño y el cual representa una fórmula curativa para los Aztecas y Mayas. Asimismo, hay reportes posteriores a la publicación de Gordon Wasson, en los que se evidencia en la cultura oral de chamanes mexicanos el uso de estas sustancias para ceremonias de limpieza en personas con “fantasmas” en su cabeza, recurriendo a algún tipo de complicación psicológica, encontrando una mejoría comprobada por Wasson y su esposa en los múltiples viajes a esta región. Con estos hallazgos se evidencia que el uso de estos micro-compuestos fueron de gran aporte a esta población, pero con la llegada de los colonizadores se silenció y prohibió el uso de dichos tratamientos, dado que las alucinaciones eran estigmatizadas dada la imposición religiosa precursora de esta conquista (Ballesteros, Ramón, Iturralde, & Martínez-Arrieta, 2006; Wasson, 1957).

En 1959 Albert Hoffman, después de contactar a Wasson, extrae con éxito psilocibina de *Psilocybe mexicana*, empezando así una pequeña venta por medio de Sandoz (farmacéutica suiza) para uso en psicoterapia (Petri et al., 2014a). Con este gran aporte por parte de un banquero y un químico suizo, se abrió un capítulo en la investigación de grandes universidades en Estados Unidos y Europa. En la década de los sesenta de la luz el Proyecto

Psilocibina de la Universidad de Harvard, impulsado por los científicos Leary y Alpert, quienes lograron sintetizar (con ayuda de los procedimientos hechos por Wasson y Albert Hoffman para la síntesis de la psilocibina a partir de los carpos jóvenes de *Psilocybe*) de forma efectiva la psilocibina para ser empleada en el ámbito clínico. Así, lograron comercializar este producto con el nombre “Indocibyn”, que se vendió ampliamente durante 1962 (Passie, Seifert, Schneider, & Emrich, 2002).

A mediados de los sesenta, con el auge de los movimientos hippies y el descomunal uso de alucinógenos y drogas compuestas para el uso recreativo, imperó la necesidad gubernamental de prohibir estas sustancias para prevenir los desmanes que se acrecentaban en esa época en Estados Unidos. Con esto, la psilocibina volvió a ser prohibida, pero ya se había marcado un precedente sobre sus múltiples beneficios.

Solo hasta la década de los noventa, con el levantamiento de prohibiciones a la psilocibina en países de la Unión Europea, se permitió que este tipo de alucinógenos se volviera a estudiar y se retomaran los reportes previos, que ya contaban con 40 años de antigüedad (Kyzar, Nichols, Gainetdinov, Nichols, & Kalueff, 2017). En el siglo XXI se iniciaron estudios intensivos en Reino Unido, con el fin de descubrir más acerca del potencial de la Psilocina para el tratamiento de dolores y depresiones. Esto permitió que universidades, como el Imperial College de Londres, iniciaran proyectos conjuntos con otras instituciones de la capital inglesa, con el fin de tratar pacientes que presentaran inconformidad o poco efecto de tratamientos intensivos, encontrando grandes resultados, pero continuando con prohibiciones jurídicas (Erritzoe, Roseman, Nour, MacLean, Kaelen, Nutt, & Carhart-Harris, 2018).

En el año 2018 la FDA permitió un uso regulado de la sustancia para fines científicos en Estados Unidos, y con esto llegó un cambio en las políticas internacionales, abriendo un gran camino para la investigación y procesamiento de un medicamento que puede representar una luz a los pacientes con TDM (Bone, 2011).

### c. Relevancia en la actualidad

Durante los últimos años las nuevas vertientes de la medicina, que imploran por el uso de sustancias con menores efectos secundarios y que se acercan más a una medicina alternativa, han permitido que se investigue en sustancias como la psilocibina, con muchos controles y cuidados, pero buscando los efectos que han sido reportados en varias ocasiones.

Es por ello que diferentes instituciones y universidades han realizado estudios sobre esta nueva opción de tratamiento a lo largo de la última década, marcando un precedente para seguir trabajando en estos tratamientos, buscando un contexto científico que permita comprender cómo funcionan y qué efectos pueden tener en los pacientes (Robin L. Carhart-Harris et al., 2012; Erritzoe, Roseman, Nour, MacLean, Kaelen, Nutt, & Carhart-Harris, 2018; Wark & Galliher, 2010). Sin embargo, es necesario ser críticos y entender que este no es el santo grial para el tratamiento de enfermedades psicológicas, pero nos orienta hacia el camino que nos permita recuperar las funciones en los pacientes, hasta lograr prevenir sus episodios crónicos que inducen al suicidio, sin presentar una adicción o efectos muy fuertes y persistentes.

## **4. Efectos**

Para poder comprender cómo actúa la psilocibina y su principio activo, la psilocina, es necesario mencionar previamente algunas características del TDM, desde una perspectiva biológica. Esto permite llevar a una comprensión más integral de las causas de la enfermedad y cómo actúa el tratamiento.

### a. Anatomía y fisiología del TDM

Con los avances reportados para el diagnóstico del TDM, nace un nuevo entendimiento del trastorno, con una visualización de los efectos a nivel neuronal y cerebral. En primer lugar, es necesario comprender que los efectos por deficiencia de neurotransmisores, generado por fallas a nivel neuronal, genética, epigenética y situaciones de estrés, son los principales factores para generar una depresión. Sin embargo, el diagnóstico y el tratamiento siguen siendo un reto a nivel clínico.

Dentro de la patofisiología del TDM se han detectado modificaciones a nivel de la transmisión de señales neuronales, lo cual afecta la plasticidad neuronal y conlleva a una pobre conexión, sobretodo en el hipocampo y en la corteza frontal (Heuschkel & Kuypers, 2020). Todos estos cambios generan una cadena de daños que derivan en modificaciones de la amígdala, lo cual afecta el comportamiento, la noción de satisfacción y la realización de actividades cotidianas. Otras partes del cerebro también se han visto afectadas; como el tálamo; la red ejecutiva central, que se encarga de guiar los movimientos motores, la regulación del temperamento, empatía y resolución de conflictos y que se encuentra ubicada entre la corteza frontal y la cíngula anterior, teniendo relación con el receptor de dopamina DRD4 (Petersen & Posner, 2012; Rueda, Posner, & Rothbart, 2005); la red de prominencia (salience network), encargada de detectar estímulos y reclutar redes relevantes para interacción interpersonal, con lo que comprende la comunicación, comportamiento social y autoconciencia, se encuentra en la ínsula anterior y la corteza cíngula, en el lóbulo frontal (V. Menon, 2015; Vinod Menon & Uddin, 2010). Por último, el eje hipotalámico-pituitaria-suprarrenal, que fusiona el sistema endocrino con el neuronal, viendo dentro de este un cambio en la expresión de citoquinas (IL-6 como estimulante y marcador para TDM), exceso de cortisol (aumenta la vulnerabilidad del paciente y sensación de estrés) y aparición de síntomas depresivos tempranos (Dowlati et al., 2010; Saveanu & Nemeroff, 2012; Southwick, Vythilingam, & Charney, 2005).

Los efectos fisiológicos se encuentran enlazados a los cambios de diferentes módulos neuronales, que conllevan a la pérdida o modificación de funciones, todas ellas

correspondientes a la conducta del individuo, concentración y enfoque para realizar actividades cotidianas. Dentro de las modificaciones se encuentra el cambio en los circuitos neuronales de la dopamina en el sistema nervioso central, pero yendo más a fondo se especifican terminales presinápticas de las neuronas 5HT, donde existe una actividad serotoninérgica importante. Ergo, la disminución de la serotonina o un transporte deficiente conlleva a una alteración de la amígdala, que exacerba la interacción de otras terminales como las 5HT<sub>2</sub>, como compensación a esa falta de serotonina (Nemeroff C, 2009). También se ha identificado un polimorfismo en el gen que codifica el transportador de serotonina SERT (SLC 6A4) que puede estar asociada a mayor riesgo de padecer el trastorno (Mitjans & Arias, 2012; Moffitt, Craig, & Braithwaite, 2005).

#### b. Farmacocinética de la psilocibina

La psilocibina presenta un efecto rápido en el cuerpo humano; a partir de la primera media hora de consumo los pacientes presentan efectos psicodélicos, los cuales se interpretan por la acción de la psilocina en la corteza cerebral y al ocupar espacios en los receptores neuronales, los cuales estuvieron libres durante el tiempo del TDM (Passie et al., 2002). Su forma de absorción es oral, principalmente por medio de cápsulas con el extracto de psilocibina, el cual se sintetiza por química analítica y se suministra en cantidades inferiores a 1 mg/cápsula -con esto se logran reducir los efectos secundarios y presenta un mejor efecto disminuyendo los síntomas de TDM-. En cuestión de 30 minutos es absorbida en el hígado y desfosforilada por las enzimas alcalin-fosfatasa, con lo que se obtiene el complejo psilocina. Se han utilizado dos tipos de administración, encontrando una mayor eficiencia por vía oral, frente a la intravenosa, puesto que presenta mayor duración de los efectos, con menos consecuencias a nivel vascular o cardiaco. Su dosis recreacional es elevada, cercana a los 25 mg, pero para uso farmacéutico e investigativo se ha encontrado que dosis menores a 1 mg tienen un efecto duradero y de menor tiempo de eliminación completa del complejo. Presenta una dosis letal a partir de los 6 g, por lo cual es una cantidad elevada

frente a la dosis usada en pacientes con TDM, por lo que se configura como un tratamiento seguro y de mínima letalidad (Gable, 2004; Jenkins, 2007; Passie et al., 2002).

La eliminación es consistente en las primeras 6 horas de la toma (~65% de la psilocibina consumida), pero pueden quedar restos hasta las 72 horas posteriores, principalmente excretada por vía urinaria, pero un 20% es eliminado por vía fecal. Después de 3 días de su consumo, no se encuentran rastros mayores al 1% en el cuerpo, estos valores siendo tomados desde una macro dosis (>1000 mg) (Passie et al., 2002). Dichos remanentes no generan daño a nivel hepático, renal, gástrico o neuronal.

En comparación con otros psicotrópicos y medicamentos que alteran el estado de consciencia, la psilocibina presenta una menor dependencia, mayor efecto serotoninérgico con una baja cantidad de complejo activo y una forma segura de consumo por vía oral (permite que los pacientes sean controlados en ambientes clínicos y futuramente, en casa) (Griffiths et al., 2011).

### c. Farmacodinámica de la psilocibina

Este complejo tiene altísima afinidad por los receptores postneuronales 5HT<sub>2A</sub>, aunque también por el resto de los receptores de la familia 5HT (Passie et al., 2002). Esta afinidad se debe a la conformación química de la psilocina, la cual contiene un ciclo triptano, similar al que se presenta en la serotonina. Dicha estructura ocupa el espacio en el receptor de triptamina que no puede ser ocupado por serotonina, dado que, el efecto del TDM consiste en los fallos en el espacio interneuronal que hace devolver la serotonina a los receptores presinápticos, impidiendo que ocupen los debidos lugares en las neuronas postsinápticas (Stamets & Weil, 1997).

Particularmente la psilocina solo tiene predilección por receptores 5HT, esto permite reducir drásticamente los efectos en otras partes del cerebro y aunque no se ha

comprobado el efecto en otras áreas fundamentales, es importante resaltar que en ocasiones ocupa partes de la amígdala, lo cual provee una disolución del ego que ha sido reportada de manera positiva para el control de la TDM (R. L. Carhart-Harris, Erritzoe, Haijen, Kaelen, & Watts, 2018; R. L. Carhart-Harris & Friston, 2019). Con esto contamos con una sustancia de gran utilidad para ocupar espacios con deficiencias de neurotransmisores, que rápidamente puede ser modificada en el cuerpo y con una eliminación eficiente de forma renal.

## **5. Psilocibina, depresión y serotonina**

Dentro de los conceptos anteriormente mencionados, es importante resaltar que todos los compuestos suministrados para el tratamiento del TDM son necesarios para mejorar la calidad de vida de los pacientes, pero lastimosamente no se ha encontrado una cura a este trastorno. Por lo tanto, es fundamental entender que desde las investigaciones clínicas y ensayos en animales se puede obtener un prospecto de los tratamientos, mejorando algunos aspectos para disminuir la sintomatología.

### **a. Resultado de estudios clínicos**

Desde el año 2007 se inicia un proceso de habilitación legal para permitir el uso de la psilocibina con fines científicos y así poder comprobar los efectos mencionados durante principios del siglo XXI, pero para ello fue necesario el trabajo de universidades de Reino Unido, Estados Unidos, Suiza, República Checa y varios otros centros a lo largo del mundo. Con ello, se logró un hito al aplicar alucinógenos para el tratamiento de la depresión. Desde el Imperial College de Londres se han hecho los mayores avances respecto a pruebas de la psilocibina en pacientes depresivos y/o recuperándose de enfermedades complejas que conllevan a desarrollar cuadros depresivos (Robin L. Carhart-Harris et al., 2012). Por otra parte, en instituciones en Estados Unidos y Suiza se ha iniciado el uso de enteógenos, y específicamente de psilocibina, encontrando grandes efectos positivos, con reportes en

poblaciones mayores a las investigadas en Reino Unido. Con ello se permitió el uso de esta sustancia para uso expresamente clínico, pero encontrando muy pocos efectos secundarios y añadiéndolo a técnicas clínicas para el tratamiento común de la depresión mayor (Griffiths et al., 2016; M. W. Johnson & Griffiths, 2017; Tyls, Palenicek, & Horacek, 2016).

Desde el año 2013 se han empezado investigaciones más profundas con el uso de técnicas de imagenología diagnóstica, generando nuevos marcos de entendimiento sobre el efecto de la serotonina, la depresión y la psilocibina. Con el uso de fMRI, machine learning y mapas neuronales, se logró visualizar el efecto de diferentes medicamentos para el tratamiento de la depresión, encontrando un crecimiento de las redes neuronales y con mayor cantidad de sinapsis, gracias a la psilocibina (frente a placebos), con lo que se comprobaron varias hipótesis sobre la actividad cerebral acaecida al momento de tratarnos con este complejo activo (Thomas et al., 2017).

Pero llegando más allá de la interacción neuronal, se han hecho más de 200 estudios en pacientes en todo Reino Unido (Carhart-Harris<sup>1</sup> et al., 2018; Erritzoe, Roseman, Nour, MacLean, Kaelen, Nutt, & Carhart-Harris, 2018) y cerca de mil pacientes estudiados en Estados Unidos, gracias a la Universidad John Hopkins y sus institutos asociados para la investigación en psilocibina (Griffiths et al., 2016). Éstos han reportado en la mayoría de la población de muestreo un efecto positivo para el tratamiento del TDM y con ello un efecto duradero a lo largo de seis meses, con el uso de microdosis y control médico durante la aplicación de la sustancia por vía oral, llevando al paciente a estados emocionales estables y de reencontrarse consigo para controlar síntomas asociados a la depresión. De paso, se han establecido parámetros y estadios de evolución de los pacientes tras recibir el tratamiento, lo cual es crucial para la búsqueda de una eventual autorización del uso de la psilocibina en el ámbito clínico (R. L. Carhart-Harris & Friston, 2019; Erritzoe, Roseman, Nour, MacLean, Kaelen, Nutt, & Carhart-Harris, 2018).

Adicionalmente, se han detectado algunos efectos secundarios en menos del 2% de los pacientes tratados, pero que se asocian a otras patologías y trastornos, sin embargo vale la pena enumerarlos: alteración en la presión arterial (~10% de los valores normales), incremento del ritmo respiratorio y saturación de oxígeno (2% respecto a valores normales), complicaciones neuronales en pacientes con autismo y esquizofrenia (3 pacientes que no reportaron dichos estados por mal diagnóstico), aumento del estado de alerta y ansiedad (pacientes no reportados con TDM generada por procedimientos quirúrgicos y oncológicos complejos) (Robin L. Carhart-Harris et al., 2012; Carhart-Harris et al., 2018; Erritzoe, Roseman, Nour, MacLean, Kaelen, Nutt, Carhart-Harris, et al., 2018).

Por último, es importante resaltar que todos los experimentos realizados desde el año 2013 cuentan con respaldo de comités de ética y las pruebas fueron comprobadas por múltiples variables, encontrando efectos positivos en cada una de las pruebas con pacientes europeos, americanos y asiáticos, por lo que la significancia de estos estudios nos entrega una vista general, pero con un gran prospecto, para el uso de esta sustancia como tratamiento para el tratamiento efectivo del TDM.

#### b. Receptores 5HT2A

Yendo a profundidad sobre el efecto de la psilocibina en la modulación neuronal que permite encontrar un efecto positivo para tratar el TDM, necesitamos ahondar en la función de los receptores neuronales y la afinidad que presenta la psilocibina por esos puntos de anclaje de la serotonina en las neuronas postsinápticas.

En primer lugar, cabe aclarar que estos receptores (5 Hidroxi-Triptamina) tienen potencial excitatorio y se ubican a lo largo del sistema nervioso central, principalmente en la neocorteza y el tubérculo olfativo, donde tienen fijación por la serotonina (López-Giménez & González-Maeso, 2017). Su función consiste en la modulación de la atención, la memoria de labores realizadas y procesos cognitivos del aprendizaje durante la primera infancia

(Marek, Wright, Gewirtz, & Schoepp, 2001). Tiene un acople con la proteína G y presenta gran afinidad por la captación de alucinógenos, lo que provee un campo de acción para entender cómo funcionan y actúan los psicotrópicos o enteógenos (Bortolozzi, Díaz-Mataix, Scorza, Celada, & Artigas, 2005).

Se ha encontrado que pacientes depresivos con pensamientos suicidas tienen una mayor densidad de receptores 5HT<sub>2A</sub> (Eison & Mullins, 1995). Esto brinda un parámetro para analizar la depresión desde una modificación genética, que influya en la alta densidad de este receptor, puesto que ya denota un cambio fisiológico que se puede asociar a alteración en el complejo genético, por ello, se ha encontrado que el polimorfismo en el gen HTR<sub>2A</sub> (Cr. 13), se puede asociar a los comportamiento suicidas, y es un marcador fundamental para identificar pacientes con TDM (Chee et al., 2001; Choi et al., 2004).

#### c. Ruta serotoninérgica y depresión

Las rutas serotoninérgicas hacen parte de un complejo de redes neuronales que se encargan de funciones específicas a lo largo del sistema nervioso autónomo en los vertebrados, se ubican en el núcleo del rafe y de sus proyecciones vienen las especificaciones de las rutas. En cuanto a la depresión y el trastorno asociado a los estados de ánimo, nos enfocaremos en las vías que se proyectan a la corteza prefrontal (“Todo sobre Vías serotoninérgicas,” n.d.).

Estas rutas tienen la particularidad de emplear la serotonina, un neurotransmisor derivado del L-triptófano y que se almacena en las vesículas presinápticas. Las funciones de estas rutas influyen en actividades como el sueño, percepción sensorial, el apetito, comportamiento sexual, regulación de la temperatura, entre otras. Pero es importante resaltar que muchas de las alteraciones de este neurotransmisor se asocian a la dieta, por el método de obtención del L-triptófano y su relación con la depresión se puede tomar como una dualidad que se ve afectada por la ausencia de este aminoácido, pero que

también se reduce su transformación (hidroxilación y carboxilación) al presentar un trastorno neuronal (Pérez-Padilla et al., 2017). Esta alteración hace que el TDM sea tratado con múltiples variables para disminuir sus efectos, que no solo se asocian al estado de ánimo, sino a alteraciones de la conducta que pueden llevar en casos extremos a generar daño en los pacientes o presentar pensamientos suicidas. Los tratamientos más comunes consisten en medicamentos con complejos activos homólogos a la serotonina, pero no se relacionan con el L-triptófano, por lo que en la última década se ha investigado sobre la inclusión de dietas ricas en este aminoácido (dieta Keto, ingesta de frutos secos, pescado, lácteos y huevos), para sumar a la mejoría de los estados en pacientes con TDM (Batalla, 2016).

Adicionalmente, al entender que muchas alteraciones asociadas a la depresión recaen en esta ruta, la mayoría de los tratamientos con agonistas de la serotonina han sido empleados para contrarrestar el efecto y mantener disponibilidad de estos en el espacio intersináptico. Sin embargo, es necesario entender que no es la única ruta que se puede ver afectada dentro de la depresión (también pueden incidir las GABAérgicas, monoaminérgicas y glutamatérgicas), pero la homología de la serotonina con la estructura de la psilocibina es la que ha presentado gran importancia para este estudio (Guiard & Di Giovanni, 2015).

#### d. Psilocibina como agonista de receptores 5HT2A

En proyección de lo visto durante este capítulo, encontramos que la psilocibina tiene predilección por rutas específicas dentro de sus efectos alucinógenos, esto conlleva a una liberación de dopamina en el núcleo accumbens y en el cuerpo estriado (dentro de la corteza prefrontal), por esto se ha asociado un efecto agonista dentro de la ruta serotoninérgica 5HT2A (Tyls et al., 2016).

En diversos estudios hechos en el Hospital Universitario Psiquiátrico de Zúrich, encontraron que los efectos de la psilocibina pueden ser contrarrestados por la ketanserina y la

risperidona (medicamentos usados para el tratamiento de desórdenes neuronales y de afectividad). El haloperidol (fármaco antipsicótico neuroléptico) se detectó como antagonista, pero sin ningún efecto que disminuya la efectividad de la psilocibina, esto se vinculó a un estudio PET (Tomografía de emisión de positrones) donde se encontró una relación de la psilocibina con el nivel de ocupación del receptor 5HT2A (Halberstadt, 2015).

Como se mencionó anteriormente, otras rutas se ven involucradas en el TDM, como la GABAérgica, que se puede relacionar con la disminución del tono serotoninérgico y con ello se ha comprendido en varios estudios, desde 2004, que existe una baja competencia de la serotonina frente a la psilocibina, esto también se observa con un incremento de norepinefrina y adrenalina en el neocórtex (asociado al núcleo coeruleus y al área ventral tegmental). Esto se relaciona con el efecto ansiolítico de la psilocibina, específicamente en los circuitos cortico-estrato-tálamo-cortical (CETC) (que completa los receptores presinápticos de la corteza prefrontal y el núcleo reticular, con ello, habilitando la función de los receptores 5HT2A) (Halberstadt, 2015; Tyls et al., 2016).

## **6. Proyecciones e investigaciones**

Durante el siglo XXI las investigaciones alrededor de la psilocibina y su efecto benéfico en pacientes con TDM se ha visto en aumento, sobretodo en Europa y Estados Unidos, donde se suman esfuerzos para lograr legalizar y permitir el uso clínico de esta sustancia.

### **a. Avance y estado de estudios**

Sumado a los estudios hechos en diferentes instituciones de Reino Unido y Estados Unidos, las cuales ya hemos mencionado en esta monografía, es importante resaltar otras investigaciones realizadas hasta este año (2020).

Desde el año 2017 Michael Bogenschutz fundó el instituto Usona en Wisconsin (EE. UU.) para el tratamiento del TDM por medio de psilocibina, lo cual ha marcado un hito para los pacientes que sufren este trastorno, llegando a publicar en múltiples ocasiones acerca de los beneficios y descripciones del tratamiento, siendo el primer grupo americano que se encarga de poner en marcha tratamientos novedosos y con pruebas científicas, que pueden dar lugar a intervenir integralmente. Al igual, son pioneros en hacer uso de microdosis controladas (5 y 25 mg de complejo activo) que permiten tener un tratamiento prolongado y más efectivo, con controles periódicos a los pacientes, todo ello ha sido reportado y sus aportes hacen parte de un proceso clínico que está diseñado para que las personas que quieran solicitar esta terapia por medio de su sistema de salud no tengan sanciones, ni dilaciones, que compliquen dicho tratamiento (Fricke et al., 2020; Sherwood & Prisinzano, 2017).

Pero no solo Usona es quien toma la batuta con el uso de psilocibina, desde el Imperial College de Londres, se han empezado múltiples estudios que datan desde 2004, cuando Robert Carhart-Harris inició sus investigaciones sobre psilocibina, llegando a un hito en 2014 al aplicar por primera vez psilocibina en humanos para testeos clínicos en Reino Unido (“Imperial launches world’s first Centre for Psychedelics Research | Imperial News | Imperial College London,” n.d.). A partir de allí ha generado una serie de investigaciones que han llevado a que este tratamiento se haya empleado en más de 130 pacientes con complicaciones asociadas al TDM, y que no presentaron mejoría con ningún otro tratamiento. Por supuesto, estos pacientes han quedado consignados en sus estudios y han sido publicados sus resultados, encontrando un beneficio para la salud mental y emocional de más del 95% de sus pacientes. Reportando un restante con anomalías asociadas a fallas cardíacas previas o hipertensión que fue reportada después del inicio de la toma, pero que no conlleva a un daño severo de la salud de los pacientes (R. L. Carhart-Harris et al., 2018; Carhart-Harris<sup>1</sup> et al., 2018).

Estas investigaciones en Reino Unido, Estados Unidos y algunas otras hechas dentro de la Unión Europea (Smigielski, Scheidegger, Kometer, & Vollenweider, 2019), han permitido que se vaya incentivando el uso de esta sustancia de manera controlada. Sin embargo, ante este auge de nuevos tratamientos se debe hacer frente a la burocracia y a la legislación de la mayoría de los países, dado que este tipo de sustancias, por su efecto psicodélico, son restringidas para la población. Cabe resaltar que el suministro de esta droga debe hacerse siempre con supervisión médica; incluso se reporta que los pacientes deben estar internados en un centro médico para evaluar su estado de salud, aún 12 horas después de suministrada la dosis (Erritzoe, Roseman, Nour, MacLean, Kaelen, Nutt, & Carhart-Harris, 2018).

Estos tratamientos emergentes también se han investigado en Australia, específicamente por Edward Jacobs y ha sido marcado por su carrera para permitir un libre tratamiento con psicotrópicos, como la psilocibina, LSD, marihuana y otras sustancias naturales (M. Johnson & Yaden, 2020). En sus estudios Jacobs ha llevado una guía clara para que los países se unifiquen respecto a la necesidad de generar nuevas políticas que permitan una investigación efectiva y tratamientos seguros para disminuir los efectos más graves de los estados depresivos, llegando a tomar parte con estudios en otros trastornos, como los obsesivos compulsivos, esquizofrenia y Alzheimer, abriendo un nuevo capítulo que es de importancia para este estudio (Jacobs, n.d.).

#### b. Legislación, jurisprudencia y salud pública

Dando continuidad a este segmento, se debe resaltar la importancia de una libre investigación y un incentivo uso de estas sustancias con control médico, para mejorar la calidad de vida de los pacientes que padecen este y otros trastornos psicológicos, que pueden llevar a disminuir los casos de suicidio o demencia. Por ello, desde una perspectiva macro presentamos algunos de los apartes legislativos y jurídicos que pueden ser tratados

en futuras investigaciones, con el fin de permitir que se pueda trabajar con psilocibina y otras sustancias que ya han sido reportadas con éxito para las personas intervenidas.

Desde la creación de la Convención Única de las Naciones Unidas (UNODC) en 1961 y la creación de un marco internacional para el uso y distribución de sustancias psicoactivas (Organización de las Naciones Unidas, 1972), se han venido agregando cada vez más apartados que llevan a una mayor fiscalización por parte de los países partícipes de la UNODC. Con el protocolo de 1972 y las diferentes modificaciones hechas hasta la fecha, se han logrado destrabar algunos puntos que dejaban totalmente prohibidas las investigaciones con las sustancias mencionadas (Schaepe, 2001), pero solo se permite uso dentro de laboratorio, sin posibilidad de pruebas en humanos (excepto casos donde la legislación interna del país lo permita: Reino Unido, Países Bajos, algunos estados de Estados Unidos y Brasil) (Belastingdienst, 2020; Goggins, 2005; Rabin, 2015; Weise & della Cava, 2019). En esos países donde se ha permitido el uso regulado de sustancias, es donde las investigaciones tienen mayor alcance y fuerza, dado su nivel de investigación y el método de control utilizado para que las sustancias no queden en poder de civiles, por lo tanto sean aplicadas por profesionales asesorados por las diferentes instituciones universitarias que tienen suministro de esporas y hongos para investigación y uso clínico (Smigielski et al., 2019).

Esos países pioneros en la despenalización de sustancias para uso médico son el referente para poder llevar este y otros estudios a un alcance mayor, sobretodo en países como Colombia, donde se tienen estrictas normas que impiden una investigación adecuada y nos reduce las posibilidades de emplear esta sustancia en los pacientes más complejos de TDM. Existen otros campos en los que se puede trabajar por ahora, como la investigación desde universidades, con semillas y permisos ante el INVIMA para el cultivo de estos hongos, de forma que se pueda entender un poco más el complejo activo, sin incidir en afectaciones judiciales. La sentencia C-253 de 2019, que consistió en una demanda al Código Nacional de Policía, permite un amparo para la utilización y consumo de estas sustancias psicoactivas

(Corte Constitucional de Colombia, 2019), que en principio serán controladas, y el deber ser de la norma y la ética llevaría a que solo se pueda distribuir mediante fórmula médica y en instituciones especializadas, bajo los estándares ingleses y americanos.

Este apartado nos brinda una oportunidad enorme, apoyado por políticas en la región (Brasil, México y Estados Unidos) para empezar el cultivo, producción, estandarización, dosificación, distribución y asesoramiento para instituciones psiquiátricas y clínicas, aportando un nuevo método de tratamiento, acorde a las necesidades de la población colombiana y a los diferentes pacientes con enfermedades asociadas a alteraciones del estado de ánimo o trastornos neuronales severos (Rabin, 2015; Studerus, Kometer, Hasler, & Vollenweider, 2011; Weise & della Cava, 2019).

## **7. Conclusiones**

Al iniciar este estudio se hizo un recuento general de la bibliografía disponible para poder extraer la mayor información que diera lugar a entender un poco más el efecto de la psilocibina como tratamiento del TDM, con ello, se logró denotar una mejor respuesta de los pacientes crónicos a la psilocibina, posterior a haber empleado todos los recursos terapéuticos disponibles y respetando unos parámetros científicos probados, encontrando que no presenta adicción en los pacientes. Adicionalmente, mostró una efectividad alta respecto al uso de otros medicamentos y placebos, resaltando su segura aplicabilidad con microdosis en ambientes controlados durante 12 horas con personal médico, detectando mínimos efectos secundarios (asociados principalmente a actividad coronaria y vascular variable, sin complicaciones durante los estudios) (Carhart-Harris<sup>1</sup> et al., 2018).

Sumado a esto, se hizo una descripción de la farmacología de la psilocibina, exponiendo la oportunidad para el uso controlado de la sustancia, empleando el compuesto en pacientes de ambos géneros y con efectos positivos en corto plazo con personas que padecen el TDM y han presentado cuadro psicóticos o intentos de suicidio. Sin embargo, cabe resaltar el uso

controlado y responsable que debe hacerse de la sustancia, sin descuidar otros síntomas en los pacientes, añadiendo psicoterapia para reforzar el efecto positivo de este nuevo tratamiento (Vargas-Lizarazo, 2017).

Aunado, encontramos las modificaciones que provee el complejo psilocina al modificar la ruta serotoninérgica, específicamente en la terminal neuronal 5HT<sub>2A</sub>, presentando en ella un efecto agonista y por lo tanto, generando que un mejor estado en quienes han probado la terapia. Es importante denotar los reportes de la mayoría de pacientes sobre el reencuentro del “yo” dentro de los efectos alucinógenos, pero que mejoran la conexión interneuronal, llevándolos a mejorar su estado mental y generando lucidez dentro de sus actividades diarias, hasta encontrar reportes de mejoría considerable de sus estados de ánimo, con un uso a largo plazo, de pocas dosis y constantes apoyos con profesionales en salud mental (Heuschkel & Kuypers, 2020; Petri et al., 2014b; Thomas et al., 2017).

Por último, es importante mostrar que las proyecciones y los estudios van aumentando, abriendo la posibilidad de realizar una mejor descripción de la molécula, así como de comprender su interacción neuronal, efectos secundarios en organismos control, diferentes métodos de aplicación y resultados esperanzadores para los pacientes que padecen este trastorno.

Se espera que en los próximos años los avances sean crecientes y las legislaciones un poco más laxas para permitir trabajar fuertemente en este campo, generando medicamentos naturales que brinden más oportunidades a la sociedad. Y, desde un punto de vista de salud pública, poder generar consciencia de lo grave que son estos padecimientos psiquiátricos, pero que con un asertivo diagnóstico se llega a mejores soluciones, planteando nuevos tratamientos que tengan mejores efectos; no obstante, se debe generar prevención en la población respecto a este desorden.

Recordemos que es un trastorno silencioso, pero mortal, por ello es importante buscar ayuda al observar cualquier síntoma de alerta, sea en nosotros o en allegados. Tratar a tiempo el TDM puede ser la diferencia entre la vida o la muerte.

## 8. Bibliografía y referencias

- Asociación Americana de Psiquiatría. (1995). *DSM-IV Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*. American Psychiatric Association (Vol. 1).
- Asociación Americana de Psiquiatría. (2014). *DSM-V Guía de consulta y Manual de diagnóstico de trastornos mentales*. *Archives of Neurology And Psychiatry* (5th ed., Vol. 9). Washington D.C.; London, England: American Psychiatric Association. <https://doi.org/10.1001/archneurpsyc.1923.02190230091015>
- Ballesteros, S., Ramón, M. F., Iturralde, M. J., & Martínez-Arrieta, R. (2006). *Natural sources of drugs of abuse: Magic mushrooms*. (C. Spencer, Ed.) (New Resear). Madrid, España: Nova Science Publisher. Retrieved from [https://books.google.com.co/books?id=ovGcMmz5emUC&pg=PA170&redir\\_esc=y#v=onepage&q&f=false](https://books.google.com.co/books?id=ovGcMmz5emUC&pg=PA170&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false)
- Barrett, F. S., Krimmel, S. R., Griffiths, R. R., Seminowicz, D. A., & Mathur, B. N. (2020). Psilocybin acutely alters the functional connectivity of the claustrum with brain networks that support perception, memory, and attention. *NeuroImage*, *218*, 116980. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.116980>
- Batalla, M. (2016). Alimentación y neuronas. *Farmacia Profesional*, *30*(6), 17–20. Retrieved from <https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articulo-alimentacion-neuronas-X0213932416603690>
- Belastingdienst. (2020, June 20). Toelichting btw-tarief na vragen. Retrieved January 20, 2022, from [https://www.belastingdienst.nl/wps/wcm/connect/bldcontentnl/belastingdienst/zakelijk/btw/tarieven\\_en\\_vrijstellingen/toelichting-btw-tarief-na-vragen-/toelichting-btw-tarief-na-vragen](https://www.belastingdienst.nl/wps/wcm/connect/bldcontentnl/belastingdienst/zakelijk/btw/tarieven_en_vrijstellingen/toelichting-btw-tarief-na-vragen-/toelichting-btw-tarief-na-vragen)
- Bone, E. (2011). *Mycophilia: Revelations from the Weird World of Mushrooms*. New York, NY: Rodale.
- Bortolozzi, A., Díaz-Mataix, L., Scorza, M. C., Celada, P., & Artigas, F. (2005). The activation of 5-HT<sub>2A</sub> receptors in prefrontal cortex enhances dopaminergic activity. *Journal of*

*Neurochemistry*, 95(6), 1597–1607. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2005.03485.x>

Carhart-Harris, R. L., Erritzoe, D., Haijen, E., Kaelen, M., & Watts, R. (2018). Psychedelics and connectedness. *Psychopharmacology*, 235(2), 547–550. <https://doi.org/10.1007/s00213-017-4701-y>

Carhart-Harris, R. L., & Friston, K. J. (2019). REBUS and the anarchic brain: Toward a unified model of the brain action of psychedelics. *Pharmacological Reviews*, 71(3), 316–344. <https://doi.org/10.1124/pr.118.017160>

Carhart-Harris, Robin L., Erritzoe, D., Williams, T., Stone, J. M., Reed, L. J., Colasanti, A., ... Nutt, D. J. (2012). Neural correlates of the psychedelic state as determined by fMRI studies with psilocybin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(6), 2138–2143. <https://doi.org/10.1073/pnas.1119598109>

Carhart-Harris<sup>1</sup>, R. L., & M. Bolstridge<sup>1, 2</sup>, & C. M. J. Day<sup>1, 2</sup>, & J. Rucker<sup>1, 3, 4</sup>, & Watts<sup>1</sup>, R., ... & B. Forbes<sup>8</sup> & A. Feilding<sup>9</sup> & D. Taylor<sup>10</sup> & H. V. Curran<sup>6, 11</sup> & D. J. Nutt<sup>1</sup>. (2018). Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: six-month follow-up. *Psychopharmacology*, 235, 399–408.

Chee, I. S., Lee, S. W., Kim, J. L., Wang, S. K., Shin, Y. O., Shin, S. C., ... Lim, M. R. (2001). 5-HT<sub>2A</sub> receptor gene promoter polymorphism -1438A/G and bipolar disorder. *Psychiatric Genetics*, 11(3), 111–114. <https://doi.org/10.1097/00041444-200109000-00001>

Chen, D., Meng, L., Pei, F., Zheng, Y., & Leng, J. (2017). A review of DNA methylation in depression. *Journal of Clinical Neuroscience*, 43, 39–46. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2017.05.022>

Choi, M. J., Lee, H. J., Lee, H. J., Ham, B. J., Cha, J. H., Ryu, S. H., & Lee, M. S. (2004). Association between major depressive disorder and the -1438A/G polymorphism of the serotonin 2A receptor gene. *Neuropsychobiology*, 49(1), 38–41. <https://doi.org/10.1159/000075337>

Corte Constitucional de Colombia. Sentencia C-253-19 (2019). Retrieved from <https://www.corteconstitucional.gov.co/relatoria/2019/C-253-19.htm>

- Dell'Osso, L., Carmassi, C., Mucci, F., & Marazziti, D. (2016). Depression, Serotonin and Tryptophan. *Current Pharmaceutical Design*, 22(8), 949–954. <https://doi.org/10.2174/1381612822666151214104826>
- Diaz Villa, B. A., & González González, C. (2012). Actualidades en neurobiología de la depresión. *Rev Lationam Psiquitría*, 11(3), 106–115.
- Dowlati, Y., Herrmann, N., Swardfager, W., Liu, H., Sham, L., Reim, E. K., & Lanctôt, K. L. (2010). A Meta-Analysis of Cytokines in Major Depression. *Biological Psychiatry*, 67(5), 446–457. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.09.033>
- Eison, A. S., & Mullins, U. L. (1995). Regulation of central 5-HT<sub>2A</sub> receptors: a review of in vivo studies. *Behavioural Brain Research*, 73(1–2), 177–181. [https://doi.org/10.1016/0166-4328\(96\)00092-7](https://doi.org/10.1016/0166-4328(96)00092-7)
- Erritzoe, D., Roseman, L., Nour, M. M., MacLean, K., Kaelen, M., Nutt, D. J., & Carhart-Harris, R. L. (2018). Effects of psilocybin therapy on personality structure. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 138(5), 368–378. <https://doi.org/10.1111/acps.12904>
- Erritzoe, D., Roseman, L., Nour, M. M., MacLean, K., Kaelen, M., Nutt, D. J., ... Erritzoe, D. (2018). Effects of psilocybin therapy on personality structure ACTA PSYCHIATRICA SCANDINAVICA. *Acta Psychiatr Scand*, 138, 368–378. <https://doi.org/10.1111/acps.12904>
- Fricke, J., Kargbo, R., Regestein, L., Lenz, C., Peschel, G., Rosenbaum, M. A., ... Hoffmeister, D. (2020). Scalable Hybrid Synthetic/Biocatalytic Route to Psilocybin. *Chemistry (Weinheim an Der Bergstrasse, Germany)*, 26(37), 8281–8285. <https://doi.org/10.1002/CHEM.202000134>
- Gable, R. S. (2004). Comparison of acute lethal toxicity of commonly abused psychoactive substances. *Addiction*, 99(6), 686–696. <https://doi.org/10.1111/j.1360-0443.2004.00744.x>
- Gerber, P. D., Barrett, J. E., Barrett, J. A., Oxman, T. E., Manheimer, E., Smith, R., & Whiting, R. D. (1992). The relationship of presenting physical complaints to depressive symptoms in primary care patients. *Journal of General Internal Medicine*, 7(2), 170–173. <https://doi.org/10.1007/BF02598007>

- Goggins, P. (2005, June 25). Magic Mushrooms: 23 Jun 2005: Hansard Written Answers - TheyWorkForYou. Retrieved January 20, 2022, from <https://www.theyworkforyou.com/wms/?id=2005-06-23a.49WS.0>
- Gómez-Restrepo, C., Bohórquez, A., Pinto Masis, D., Gil Laverde, J. F. A., Sepúlveda, M. R., & Díaz-Granados, N. (2004). Prevalencia de depresión y factores asociados con ella en la población Colombiana. *Revista Panamericana de Salud Publica/Pan American Journal of Public Health*, 16(6), 378–386. <https://doi.org/10.1590/S1020-49892004001200003>
- Griffiths, R. R., Johnson, M. W., Carducci, M. A., Umbricht, A., Richards, W. A., Richards, B. D., ... Klinedinst, M. A. (2016). Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial. *Journal of Psychopharmacology*, 30(12), 1181–1197. <https://doi.org/10.1177/0269881116675513>
- Griffiths, R. R., Johnson, M. W., Richards, W. A., Richards, B. D., McCann, U., & Jesse, R. (2011). Psilocybin occasioned mystical-type experiences: Immediate and persisting dose-related effects. *Psychopharmacology*, 218(4), 649–665. <https://doi.org/10.1007/s00213-011-2358-5>
- Grob, C. S., & Bossis, A. (2017). Humanistic Psychology, Psychedelics, and the Transpersonal Vision. *Journal of Humanistic Psychology*, 57(4), 315–318. <https://doi.org/10.1177/0022167817715960>
- Gross, S. T., & Gaensslen, R. E. (2000). Detecting Psychoactive Drugs in the Developmental Stages of Mushrooms. *Journal of Forensic Sciences*, 45(3), 527–537. <https://doi.org/10.1520/JFS14725J>
- Guiard, B. P., & Di Giovanni, G. (2015). Central serotonin-2A (5-HT<sub>2A</sub>) receptor dysfunction in depression and epilepsy: The missing link? *Frontiers in Pharmacology*, 6(MAR), 46. <https://doi.org/10.3389/FPHAR.2015.00046/BIBTEX>
- Guzmán, G., Allen, J. W., & Gartz, J. (1997). A Worldwide geographical distribution of the Neurotropic fungi, an analysis and discussion. *Africa*, 14(1939), 1–107.
- Halberstadt, A. L. (2015). Recent advances in the neuropsychopharmacology of serotonergic

- hallucinogens. *Behavioural Brain Research*, 277, 99–120.  
<https://doi.org/10.1016/J.BBR.2014.07.016>
- Heuschkel, K., & Kuypers, K. P. C. (2020). Depression, Mindfulness, and Psilocybin: Possible Complementary Effects of Mindfulness Meditation and Psilocybin in the Treatment of Depression. A Review. *Frontiers in Psychiatry*, 11(March).  
<https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00224>
- Imperial launches world's first Centre for Psychedelics Research | Imperial News | Imperial College London. (n.d.). Retrieved January 20, 2022, from <https://www.imperial.ac.uk/news/190994/imperial-launches-worlds-first-centre-psychedelics/>
- Jacobs, E. (n.d.). FDA · Mind Medicine Australia. Retrieved January 20, 2022, from <https://mindmedicineaustralia.org.au/tag/fda/>
- Jenkins, A. (2007). *Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Abused Drugs. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Abused Drugs*.  
<https://doi.org/10.1201/9781420054606.ch4>
- Johnson, M. W., & Griffiths, R. R. (2017). Potential Therapeutic Effects of Psilocybin. *Neurotherapeutics*, 14(3), 734–740. <https://doi.org/10.1007/s13311-017-0542-y>
- Johnson, M., & Yaden, D. (2020). There's No Good Evidence That Psychedelics Can Change Your Politics or Religion - Scientific American. Retrieved November 11, 2020, from <https://www.scientificamerican.com/article/theres-no-good-evidence-that-psychedelics-can-change-your-politics-or-religion/>
- Kyzar, E. J., Nichols, C. D., Gainetdinov, R. R., Nichols, D. E., & Kalueff, A. V. (2017). Psychedelic Drugs in Biomedicine. *Trends in Pharmacological Sciences*, 38(11), 992–1005. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2017.08.003>
- López-Giménez, J., & González-Maeso, J. (2017). Hallucinogens and Serotonin 5-HT<sub>2A</sub> Receptor-Mediated Signaling Pathways. *Brain Imaging in Behavioral Neuroscience*, (November 2018), 289–320. <https://doi.org/10.1007/7854>
- Marek, G. J., Wright, R. A., Gewirtz, J. C., & Schoepp, D. D. (2001). A major role for thalamocortical afferents in serotonergic hallucinogen receptor function in the rat

- neocortex. *Neuroscience*, 105(2), 379–392. [https://doi.org/10.1016/S0306-4522\(01\)00199-3](https://doi.org/10.1016/S0306-4522(01)00199-3)
- Mayo Clinic. (2018). Depresión (trastorno depresivo mayor). In *Mayo Clinic Books* (1st ed.). Rochester, Minnesota. Retrieved from <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/depression/symptoms-causes/syc-20356007>
- Menon, V. (2015). *Saliency Network. Brain Mapping: An Encyclopedic Reference* (Vol. 2). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-397025-1.00052-X>
- Menon, Vinod, & Uddin, L. Q. (2010). Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function. *Brain Structure & Function*, 214(5–6), 655–667. <https://doi.org/10.1007/s00429-010-0262-0>
- Ministerio de salud Colombia. (2017). Boletín de salud mental Depresión Subdirección de Enfermedades No Transmisibles. *Boletín de Salud Mental Depresión Subdirección de Enfermedades No Transmisibles*, 2, 0–16. <https://doi.org/10.1139/F10-058>
- Mitjans, M., & Arias, B. (2012). The genetics of depression: What information can new methodologie approaches provide? *Actas Espanolas de Psiquiatria*, 40(2), 70–83.
- Moffitt, T. E., Craig, I. W., & Braithwaite, A. (2005). Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene., *III*(1), 6–10.
- Nemeroff C. (2009). Hallazgos recientes en la fisiopatología de la depresión. *Psimonart*, 2(1), 25–48. Retrieved from [http://clinicamontserrat.com.co/documents/Psimonart/volumen2-1/04\\_Psimonart\\_03\\_fisioterapia\\_de\\_la\\_depresion.pdf](http://clinicamontserrat.com.co/documents/Psimonart/volumen2-1/04_Psimonart_03_fisioterapia_de_la_depresion.pdf)
- Nestler, E. J. (2014). Epigenetic Mechanisms of Depression. *JAMA Psychiatry*, 71(4), 454–456. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.4291>
- OMS. (2020, January 30). Depresión. Retrieved August 29, 2020, from <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/depression>
- Organización de las Naciones Unidas. (1972). Convencion Unica Sobre Estupefacientes de 1961: Enmendada por el Protocolo de 1972 de Modificacion de la Convencion. *Organizacion de Las Naciones Unidas*.
- Passie, T., Seifert, J., Schneider, U., & Emrich, H. M. (2002). The pharmacology of psilocybin.

- Addiction Biology*, 7(4), 357–364. <https://doi.org/10.1080/1355621021000005937>
- Pérez-Padilla, E. A., Cervantes-Ramírez, V. M., Hijuelos-García, N. A., Pineda-Cortes, J. C., & Salgado-Burgos, H. (2017). Prevalencia, causas y tratamiento de la depresión mayor. *REVISTA BIOMÉDICA*, 28(2), 73–98. <https://doi.org/10.32776/revbiomed.v28i2.557>
- Petersen, S. E., & Posner, M. I. (2012). The attention system of the human brain: 20 years after. *Annual Review of Neuroscience*, 35(March), 73–89. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-062111-150525>
- Petri, G., Expert, P., Turkheimer, F., Carhart-Harris, R., Nutt, D., Hellyer, P. J., & Vaccarino, F. (2014a). Homological scaffolds of brain functional networks. *Journal of The Royal Society Interface*, 11(101), 20140873. <https://doi.org/10.1098/rsif.2014.0873>
- Petri, G., Expert, P., Turkheimer, F., Carhart-Harris, R., Nutt, D., Hellyer, P. J., & Vaccarino, F. (2014b). Homological scaffolds of brain functional networks. *Journal of the Royal Society Interface*, 11(101). <https://doi.org/10.1098/rsif.2014.0873>
- Rabin, C. (2015, June 28). Sites brasileiros vendem drogas “legais” - 28/06/2015 - Ciência - Folha de S.Paulo. Retrieved January 20, 2022, from <https://www1.folha.uol.com.br/ciencia/2015/06/1648730-sites-brasileiros-vendem-drogas-legais.shtml>
- Rueda, M. R., Posner, M. I., & Rothbart, M. K. (2005). The development of executive attention: Contributions to the emergence of self-regulation. *Developmental Neuropsychology*, 28(2), 573–594. [https://doi.org/10.1207/s15326942dn2802\\_2](https://doi.org/10.1207/s15326942dn2802_2)
- Saveanu, R. V., & Nemeroff, C. B. (2012). Etiology of Depression: Genetic and Environmental Factors. *Psychiatric Clinics of North America*, 35(1), 51–71. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2011.12.001>
- Schaepe, H. (2001). Erowid Psilocybin Mushroom Vaults : Law : Letter by INCB Secretary about UN Control of Psilocybin Mushrooms. Retrieved January 20, 2022, from [https://www.erowid.org/plants/mushrooms/mushrooms\\_law12.shtml](https://www.erowid.org/plants/mushrooms/mushrooms_law12.shtml)
- Schulz, P. E., & Arora, G. (2015, June 5). Depression. *CONTINUUM Lifelong Learning in Neurology*. Lippincott Williams and Wilkins. <https://doi.org/10.1212/01.CON.0000466664.35650.b4>

- Sherwood, A. M., & Prisinzano, T. E. (2017). Novel psychotherapeutics – a cautiously optimistic focus on Hallucinogens. *https://Doi.Org/10.1080/17512433.2018.1415755*, 11(1), 1–3. <https://doi.org/10.1080/17512433.2018.1415755>
- Smigielski, L., Scheidegger, M., Kometer, M., & Vollenweider, F. X. (2019). Psilocybin-assisted mindfulness training modulates self-consciousness and brain default mode network connectivity with lasting effects. *NeuroImage*, 196, 207–215. <https://doi.org/10.1016/J.NEUROIMAGE.2019.04.009>
- Southwick, S. M., Vythilingam, M., & Charney, D. S. (2005). The psychobiology of depression and resilience to stress: Implications for prevention and treatment. *Annual Review of Clinical Psychology*, 1, 255–291. <https://doi.org/10.1146/annurev.clinpsy.1.102803.143948>
- Stamets, P., & Weil, A. (1997). Psilocybin mushrooms of the world: an identification guide. *Choice Reviews Online*. <https://doi.org/10.5860/choice.34-4479>
- Studerus, E., Kometer, M., Hasler, F., & Vollenweider, F. X. (2011). Acute, subacute and long-term subjective effects of psilocybin in healthy humans: A pooled analysis of experimental studies. *Journal of Psychopharmacology*, 25(11), 1434–1452. <https://doi.org/10.1177/0269881110382466>
- Swift, T. C., Belser, A. B., Agin-Liebes, G., Devenot, N., Terrana, S., Friedman, H. L., ... Ross, S. (2017). Cancer at the Dinner Table: Experiences of Psilocybin-Assisted Psychotherapy for the Treatment of Cancer-Related Distress. *Journal of Humanistic Psychology*, 57(5), 488–519. <https://doi.org/10.1177/0022167817715966>
- Tartakowsky, I. (2014). *Psicoterapia asistida con LSD, Psilocibina y MDMA. Descripciones realizadas por los terapeutas en torno a los procesos clínicos*. Universidad de Chile. Retrieved from <http://repositorio.uchile.cl/handle/2250/135079>
- Thomas, K., Malcolm, B., & Lastra, D. (2017). Psilocybin-Assisted Therapy: A Review of a Novel Treatment for Psychiatric Disorders. *Journal of Psychoactive Drugs*, 49(5), 446–455. <https://doi.org/10.1080/02791072.2017.1320734>
- Todo sobre Vías serotoninérgicas. (n.d.). Retrieved January 18, 2022, from <https://psiquiatria.com/glosario/index.php?wurl=vias-serotoninergicas>

- Tyls, F., Palenicek, T., & Horacek, J. (2016). *Neurobiology of the Effects of Psilocybin in Relation to Its Potential Therapeutic Targets. Neuropathology of Drug Addictions and Substance Misuse* (Vol. 2). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800212-4.00073-X>
- Vargas-Lizarazo, L. (2017). *Uso de enteógenos en psicoterapia. Universidad del Rosario*. Universidad del Rosario.
- Wark, C., & Galliher, J. F. (2010). Timothy Leary, Richard Alpert (Ram Dass) and the changing definition of psilocybin. *International Journal of Drug Policy*, 21(3), 234–239. <https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2009.08.004>
- Wasson, G. (1957). Seeking the magic mushroom. *Life Magazine*, 100–120. Retrieved from [https://books.google.com.co/books?id=Jj8EAAAAMBAJ&pg=PA101&redir\\_esc=y#v=onepage&q&f=false](https://books.google.com.co/books?id=Jj8EAAAAMBAJ&pg=PA101&redir_esc=y#v=onepage&q&f=false)
- Weise, E., & della Cava, M. (2019, June 5). Oakland, California, decriminalizes magic mushrooms and peyote. Retrieved January 20, 2022, from <https://www.usatoday.com/story/news/2019/06/05/oakland-california-legalizes-magic-mushrooms-and-peyote/1347888001/>
- Zhuo, C., Li, G., Lin, X., Jiang, D., Xu, Y., Tian, H., ... Song, X. (2019, December 1). The rise and fall of MRI studies in major depressive disorder. *Translational Psychiatry*. Springer Nature. <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0680-6>