

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS
AMÉRICAS**

CARRERA DE FARMACIA

**EVALUACIÓN *IN SILICO* DE ANÁLOGOS
ESTRUCTURALES DE LA MOLÉCULA PSILOCIBINA
PARA EL TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN**

DANIELA CALDERÓN GÓMEZ

M.SC. DENNIS JIMÉNEZ VARGAS

SAN JOSÉ, COSTA RICA, DICIEMBRE 2020

Agradecimientos

Quiero agradecer inicialmente a Dios y a la vida por concederme la oportunidad de estudiar la carrera de mis sueños, por permitirme llegar hasta este punto, haciéndome durante este proceso una mejor persona, más fuerte, más inteligente, más humana, más racional y por sobre todo enseñarme a ser una persona más responsable.

Agradezco infinitamente el día en el que decidí iniciar este viaje, en el cual me sentía sumamente segura que era la carrera para la cual estaba hecha. Aún recuerdo como si fuera ayer el primer día de clases en la universidad, que desde ese día quede totalmente enamorada de la profesión que había escogido. Si bien este proceso no ha sido fácil tanto a nivel físico (cansancio, estrés, lloradas por las noches deseando estar cerca de mi familia, días sin dormir), como a nivel mental (ansiedad, momentos muy duros, ambientes no agradables, inseguridad y algunas tristezas), hoy puedo decir que, sea como sea y en contra de quien fuese, siempre me levanté, me sequé las lágrimas y salí adelante con la cabeza en alto y, por sobre todo, siempre dando lo mejor de mí. Este proceso, a pesar de ser sumamente difícil y lleno de sacrificios, siempre se hizo más liviano gracias a las personas incondicionales que me brindaron su apoyo, especialmente mi familia, mi novio y los amigos que hice que al final de la carrera me dieron mucho cariño.

Especialmente, quiero agradecer con todo mi corazón a mis padres y mi hermana, que son esos rayitos de luz que toda persona necesita en los momentos más difíciles. Quiero agradecerles por hacer de mí la persona que soy hoy y que siempre fui. Les agradezco la excelente educación que me brindaron y los valores que me enseñaron, que esos los que me dieron la fuerza y la sabiduría necesaria para afrontar todos los obstáculos que se me presentaron durante este camino de cuatro años. A mis abuelitos y a mis papás que siempre me tuvieron presente en sus oraciones cuando sabían que tenía que hacer un examen difícil y hasta el cielo le mando un agradecimiento enorme a mi abuelito Nango que nunca me dejo irme a San José sin su bendición. Además, quiero agradecer a mi novio Daniel, por no dejarme sola nunca, por apoyarme, por darme aliento, siempre hacerme ver lo increíble y capaz que podía llegar a ser, por motivarme a realizar este tema de tesis, y por ser esa persona de apoyo incondicional para mí.

Le agradezco, además, a todos los profesores que me forjaron durante este proceso, porque sin ustedes, docentes, la universidad no sería la misma. Le agradezco a aquellos que fueron más estrictos, ya que estos son los que nos motivan y nos retan a dar lo mejor de nosotros, especialmente al primer profesor que tuve, Máximo Lau, por su excelencia, al profesor Adam Amey por siempre

ser tan buen profesor, al profesor Honorio Pérez, porque gracias a él le tome un interés muy especial a la parte clínica de la carrera, y, por último, al profesor y director Edgar Hernández, le agradezco su enseñanza sobre farmacología. Quiero agradecer en general a todos y a cada uno de los profesores que me dieron clases y a mi tutor Dennis Jiménez por ayudarme a llevar a cabo esta investigación y, por sobre todo siempre estar dispuesto a brindarme su ayuda.

Hoy se cierra un ciclo de mi vida que, sin lugar a dudas, es el que más personalidad y carácter me ha formado. Me ha enseñado a valorar el estudio, el tiempo con la familia y hacerme una persona muy responsable en todos los aspectos. Hoy estoy muy agradecida por este trayecto y espero que este me haga una excelente profesional.

A todos y cada uno de los que estuvieron de alguna u otra forma durante este proceso les doy las gracias.

Dedicatoria

Dedico este trabajo a Dios, a mis papás, Mari Rocío Gómez Jiménez, Erick Calderón Ortiz y a mi hermana, Mauren Calderón Gómez, porque gracias a ellos hoy termino esta etapa. Les agradezco por siempre apoyarme y hacer tantos sacrificios para hacerme llegar a este punto. ¡Los amo mucho!

CONTENIDO

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN	10
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	10
OBJETIVOS.....	12
Objetivo General	12
Objetivos Específicos.....	12
HIPOTESIS	12
JUSTIFICACIÓN.....	12
ANTECEDENTES	14
Antecedentes Internacionales	15
Antecedentes Nacionales.....	17
PROYECCIONES.....	18
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO.....	19
1. Sistema serotoninérgico.....	19
1.1. Neuroanatomía serotoninérgica.....	19
1.2. Síntesis de serotonina.....	21
1.3. Liberación de serotonina	22
1.4. Recaptura de serotonina.....	23
1.5. Funciones de serotonina y acción sobre sus receptores	25
2. Depresión	35
2.1. Epidemiología	35
2.2. Fisiopatología.....	40
2.3. Causas	49
2.4. Manifestaciones clínicas y síntomas	53
2.5. Diagnóstico	55
2.6. Tratamiento farmacológico de la depresión.....	57
2.7. Tratamientos no farmacológicos de la depresión.....	78
3. Hongos.....	81
3.1. Definición y taxonomía	81

3.2. Hongos alucinógenos	82
4. Química computacional	91
4.1. Historia	91
4.2. Generalidades sobre la química computacional	92
4.3. Uso en el diseño de nuevos fármacos.....	95
CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO	98
ENFOQUE DE LA INVESTIGACIÓN.....	98
TIPO DE LA INVESTIGACIÓN	99
VARIABLES DE LA INVESTIGACIÓN	100
Cuadro de operacionalización de variables	100
Instrumentos	102
Procedimientos y recursos	105
Proceso de recolección y análisis de datos.....	106
CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS	108
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	135
Conclusiones	135
Recomendaciones	135
BIBLIOGRAFIA.....	136

Figuras

Figura 1. Representación de la estructura molecular de la serotonina.....	19
Figura 2. Áreas de inervación principales del sistema serotoninérgico central.....	20
Figura 3. Síntesis, almacenamiento, liberación y recaptación de 5-HT.....	22
Figura 4. Proceso de metabolismo de 5HT.....	24
Figura 5. Estructura molecular transmembrana del transportador de serotonina (SERT)..	25
Figura 6. Representación de la clasificación actual de los receptores serotoninérgicos....	26
Figura 7. Porcentaje de casos de trastorno depresivo por región de la OMS (%).....	36
Figura 8. Estructura de Mirtazapina.....	73
Figura 9. Estructura de Vortioxetina.....	75
Figura 10. Mecanismo de acción de Vortioxetina.....	76
Figura 11. Estructura molecular de psilocibina y psilocina.....	88
Figura 12. Metabolismo de la psilocibina.....	89
Figura 13. Curso temporal de los niveles plasmáticos de psilocina después de 0.224 mg/kg de peso corporal psilocibina p.o.....	90
Figura 14. Ecuación de Erwin Schrödinger.....	92
Figura 15. Líneas de investigación representativas de un grupo académico enfocado en DIFAC.....	97
Figura 16. Representación estructural de la Psilocibina, serotonina y sus análogos.....	109
Figura 17. Representación en 3D del modelo de acoplamiento del análogo 11 con: a) receptor 5-H1A (estructura color gris). b) receptor 5-H2A (estructura color gris).....	123
Figura 18. Representación en 3D del modelo de acoplamiento del análogo 27 con: a) receptor 5-H1A (estructura color gris). b) receptor 5-H2A (estructura color gris).....	124
Figura 19. Representación en 3D del modelo de acoplamiento del análogo 28 con: a) receptor 5-H1A (estructura color gris). b) receptor 5-H2A (estructura color gris).....	125
Figura 20. Representación en 3D del modelo de acoplamiento del análogo 29 con: a) receptor 5-H1A (estructura color gris). b) receptor 5-H2A (estructura color gris).....	126
Figura 21. Representación en 3D del modelo de acoplamiento del análogo 31 con: a) receptor 5-H1A (estructura color gris). b) receptor 5-H2A (estructura color gris).....	127
Figura 22. Representación en 3D del modelo de acoplamiento del análogo 41 con : a) receptor 5-H1A (estructura color gris). b) receptor 5-H2A (estructura color gris).....	128

Tablas

Tabla 1. Localización y segundos mensajeros en receptores serotoninérgicos.....	26
Tabla 2. Funciones del sistema serotoninérgico.....	32
Tabla 3. Diferencias entre la depresión y la tristeza.....	35
Tabla 4. Trastornos psicológicos en Costa Rica para el año 2000.....	37
Tabla 5. Casos de enfermedades mentales en Costa Rica para el año 2013.....	37
Tabla 6. Casos registrados de depresiones según Región de Salud Costa Rica 2013.....	38
Tabla 7. Anormalidades en los mecanismos de la 5-HT en pacientes deprimidos.....	42
Tabla 8. Síntomas del síndrome neurovegetativo.....	54
Tabla 9. Mecanismo de acción, lugares de acción y efectos asociados de los antidepresivos.....	58
Tabla 10. Fármacos antidepresivos. Consideraciones y posología.....	60
Tabla 11. Acción de amitriptilina sobre distintos receptores involucrados en la depresión y los efectos secundarios.....	63
Tabla 12. Medicamentos ISRS y sus dosis.....	65
Tabla 13. Receptores con los que interactúa fluoxetina.....	67
Tabla 14. Acción de venlafaxina en sus respectivos receptores.....	69
Tabla 15. Acción de bupropion en sus respectivos receptores.....	70
Tabla 16. Acción de tranilcipromina en sus respectivos receptores.....	72
Tabla 17. Acción de mirtazapina sobre sus respectivos receptores.....	74
Tabla 18. Receptores en los cuales actúa Vortioxetina.....	77
Tabla 19. Clasificación del Reino Fungi.....	82
Tabla 20. Numero o código utilizado para la obtención de los receptores implicados en los efectos adversos por medio de PDB.....	106
Tabla 21. Propiedades fisicoquímicas de “druglikeness” del ligando (psilocibina) y sus respectivos análogos estructurales.....	116
Tabla 22. Afinidad de unión (Cambio en Energía Libre de Gibbs) de la serotonina, psilocibina y sus análogos estructurales con el receptor 5-HT1A y 5-HT2A.....	119
Tabla 23. Afinidad de unión de los antidepresivos y los análogos prototipos con el receptor serotoninérgico 5HT3A.....	129

Tabla 24. Afinidad de unión de los antidepresivos y los análogos prototipo con el receptor adrenérgico alfa-1.....	130
Tabla 25. Afinidad de unión de los antidepresivos y los análogos prototipo con el receptor dopaminérgico D2.....	131
Tabla 26. Afinidad de unión de los antidepresivos y los análogos prototipo con el receptor histaminérgico H2.....	132
Tabla 27. Afinidad de unión de los antidepresivos y los análogos prototipo con el receptor muscarínico M1.....	133

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La depresión es una enfermedad que afecta un gran número de personas. La Organización Mundial de La Salud informa que la padecen más de 350 millones de personas en el mundo y esta repercute de una manera significativa en quien lo padece (OMS, 2012). Puede generar un gran sufrimiento e incluso convertirse en un problema realmente serio, interviniendo en el desarrollo de una vida normal, alterando a su vez actividades escolares, laborales y familiares.

De acuerdo con lo anterior, la OMS (2020) estima que la depresión es la cuarta enfermedad que más incapacidad provoca en el mundo. Como antes se mencionó, genera síntomas que repercuten seriamente en las relaciones interpersonales y laborales de quienes la padecen. Dichos síntomas abarcan: sentimientos de tristeza, lentitud de movimientos, gesticulación facial y corporal escasa, irritabilidad, anhedonía (dificultad enorme para disfrutar de las situaciones de la vida) e incluso, puede llevar al suicidio.

La OMS (2020) indica que alrededor de 800 000 personas se suicidan cada año. Cada suicidio es una verdadera tragedia para millones de familias en todo el mundo. Se menciona que, para el año 2016, fue la segunda causa principal de muerte en el grupo etario entre los 15 a 29 años y que esto sucede en cualquier país, independientemente del grado social. Durante el 2016, más del 79% de los suicidios se dio en países de ingresos bajos y medianos. Las cifras son realmente alarmantes y esto representa un grave problema de salud pública, mismo que va en aumento.

Esta patología presenta un aumento a lo largo de los últimos años. Genera una mayor repercusión en la población en general; sin embargo, se observa una mayor frecuencia de dicho padecimiento en adultos de todo el mundo. Con respecto a esta situación, Botto, Acuña y Jiménez (2014) informan que, para el 2030, la depresión ocupará el primer lugar en la medición de enfermedades más frecuentes en la población humana.

Por otra parte, en Costa Rica, actualmente las cifras de quienes padecen depresión son muy cercanas a las que se presentan en los países desarrollados. Generalmente, uno de cada seis adultos padecerá de depresión en algún momento de su vida. Esto indica que diversas situaciones han contribuido a una incidencia mayor de la enfermedad. De acuerdo con esto, el Ministerio de Salud de Costa Rica (2016) indica que una de las causas más importantes es el alto nivel de estrés que se maneja en la vida adulta. Sin embargo, hay muchas otras situaciones que predisponen a padecerla,

tales como la historia familiar, la pérdida de un ser querido, pasar por un cambio abrupto, así como el uso de alcohol y drogas.

Pérez (2017) menciona que el tratamiento con antidepresivos juega un papel fundamental en la mejoría de los síntomas y la reincorporación a la sociedad de quien padece depresión. Entre los fármacos utilizados se encuentran principalmente los antidepresivos; sin embargo, llevan a una serie de efectos secundarios que pueden generar el abandono del tratamiento por parte del paciente y, por ende, esto genera un aumento en la prevalencia de la enfermedad. Serna, Cruz, Real, Gascó y Galván (2010), informan que la mayoría de personas abandonan su tratamiento antidepresivo antes de los 6 meses (periodo mínimo de tratamiento) solo el 25% continua su tratamiento por 11 meses, se menciona adicionalmente que el 56% deja de tomar sus medicamentos durante los primeros cuatro meses.

Según Quintana y Velazco (2018), los efectos secundarios que se generan por el uso de medicamentos antidepresivos convencionales se presentan muy comúnmente. Entre los síntomas más importantes se encuentran: alteraciones del sueño, ansiedad, disminución de la libido, taquicardia, mareos y estreñimiento. Los efectos secundarios antes mencionados y muchos más contribuyen a que el paciente no se sienta mejor, sobre todo durante las primeras semanas del tratamiento, y esto conlleva al abandono de este, que juega un papel importante en la adherencia terapéutica.

La acción que realizan estos medicamentos es de suma importancia en la prevalencia de los efectos secundarios antes mencionados. Dichos medicamentos interactúan con los neurotransmisores y receptores implicados en la fisiopatología de la enfermedad. No obstante, también afectan e interactúan con otros receptores que no están implicados en la enfermedad, y debido a esto, se generan los efectos secundarios (Pérez, 2017).

De acuerdo con lo anterior, es de gran relevancia para la adherencia terapéutica y, por ende, la mejora de los síntomas de la enfermedad, contar con novedosas moléculas como la psilocibina, que proporcionen un mejor perfil de tolerabilidad. Esto se obtiene con mecanismos de acción que brinden una interacción directa sobre los receptores que sí están implicados específicamente en la enfermedad, y una menor interacción con los receptores no implicados en esta, por lo cual surge la siguiente interrogante:

¿Posee un análogo de la molécula psilocibina, generada mediante cambios estructurales a nivel computacional, una acción terapéutica sobre los receptores y neurotransmisores implicados

en la depresión, con una menor incidencia de efectos adversos que los fármacos antidepresivos tradicionales?

OBJETIVOS

Objetivo General

Evaluar con métodos *in silico* análogos estructurales de la molécula psilocibina que presenten interacción con los receptores de serotonina como posible tratamiento de la depresión.

Objetivos Específicos

Elaborar una biblioteca de análogos estructurales de la molécula psilocibina que cumpla con los parámetros de “druglikeness” mediante programas computacionales.

Demostrar la interacción de los análogos estructurales de la molécula psilocibina sobre los respectivos receptores de serotonina implicados en la depresión mediante programas computacionales.

Comparar la interacción de los análogos estructurales de la molécula psilocibina con los receptores involucrados en los efectos secundarios del tratamiento convencional de la depresión, mediante métodos computacionales.

HIPOTESIS

H1: Un análogo de psilocibina puede interactuar con los receptores de serotonina implicados en la depresión.

H2: Un análogo de psilocibina puede generar menos efectos secundarios al no actuar con otros receptores que no estén implicados en la depresión.

JUSTIFICACIÓN

Con esta investigación, se procura obtener y proponer una posible alternativa de tratamiento para la depresión con la posibilidad de generar menos efectos adversos. La depresión la padecen principalmente los adultos, y en una mayor proporción las mujeres en comparación con los hombres. Se desea recabar información importante sobre este trastorno y la introducción de una novedosa molécula que ofrezca una mayor adherencia terapéutica, y, por consiguiente, una disminución de la cantidad de personas que padecen depresión, mejorando de esta forma los síntomas a nivel social (OMS, 2020).

La investigación va dirigida a ayudar a toda la población que padezca enfermedades mentales, específicamente la depresión y el estado de ánimo deprimido que afecta a personas que pasan por momentos difíciles en sus vidas, ya sea una situación dolorosa o a la depresión asociada al cáncer y enfermedades terminales. Dicha población, según la OMS (2020), la componen más de 300 millones de personas en el mundo y puede llegar a convertirse en un problema serio que afecta de forma directa las relaciones interpersonales.

La investigación de análogos estructurales de la molécula psilocibina como tratamiento, es de relevancia en el ámbito del descubrimiento de nuevos fármacos y de moléculas novedosas a partir de hongos con potenciales usos en la farmacología. Como bien se conoce, muchos de los fármacos que existen hoy en día son gracias a sustancias (metabolitos secundarios) con características curativas a partir de hongos y plantas. Ravelo y Braun (2009), en un estudio que se realizó para el periodo entre 1981 y 2008 dieron a conocer que el origen de los fármacos aprobados por la FDA (Food and Drug Administration EEUU) son en un 57.7% a partir de productos naturales.

Por ende, es de gran relevancia y genera un aporte importante a la exploración de moléculas a partir de productos naturales, la investigación de los análogos de la novedosa molécula psilocibina, la cual surge a partir de un hongo del género *Psilocybe* (familia Strophariaceae). Según Daniel y Haberman (2017), la psilocibina posee características y un mecanismo de acción sobre los receptores de serotonina, para emplearse como un posible fármaco en el tratamiento de la depresión.

Por otra parte, en esta investigación se pone en práctica y se evidencia la importancia del uso de la química computacional para el diseño de nuevos fármacos. Según Pouplana, Barril, y Luque (2009), los fármacos logran realizar sus funciones con base en una interacción entre un ligando (fármaco) y un órgano diana de interés, y esto es lo que genera un efecto biológico deseado en el cuerpo al administrar el fármaco. La química computacional permite predecir si una molécula podrá generar un efecto deseado en el cuerpo, mediante sus propiedades fisicoquímicas, su interacción con el receptor y, además, permite mejorar dichas propiedades de la molécula como tal con el fin de mejorar su efecto.

El estudio de los análogos estructurales de la molécula psilocibina, mediante los programas computacionales, permite evidenciar y fundamentar su uso como tratamiento de la depresión y de qué forma genera su mecanismo de acción sobre los receptores de serotonina. Adicionalmente, al

realizarle cambios que potencian el efecto terapéutico de la misma y disminuyen efectos no deseados, genera una ventaja para el empleo como tratamiento sobre los antidepresivos tradicionales. Según Escalona, Carrasco, y Padrón (2008), al modificar una molécula seleccionada como prototipo (“lead”) para un fármaco, se puede mejorar aspectos como; la potencia del prototipo, eliminar efectos no deseados, potenciar acciones secundarias deseadas, combinar actividades y modificar la biodisponibilidad del fármaco prototipo.

La investigación abre un mundo de posibilidades a futuro para emplear la molécula psilocibina como un posible tratamiento terapéutico innovador, lo cual es de gran importancia, ya que, según Pouplana, Barril y Luque (2009), el diseño de fármacos a nivel computacional genera una mayor comprensión de la eficacia terapéutica de los mismos y, además, no solo se complementa con la teoría, sino que también se fundamentan las evidencias obtenidas en numerosos estudios realizados a lo largo de los años con pruebas que ayudan a determinar el mecanismo que emplean las moléculas.

ANTECEDENTES

Antecedentes históricos

Serrano (2009), menciona que el uso de los hongos alucinógenos viene desde la antigüedad, estos son quizás la fuente de sustancias enteógenas más antigua. En diversos países, se han documentado en pinturas de la prehistoria de más de 7.000 años. Además, en Guatemala, se han encontrado figuras de hombres-hongo con antigüedad de más de 2.200 años. Esto demuestra que, en diversas culturas, desde la antigüedad, se consideraba a los hongos en rituales y como una fuente de sanación.

Sin embargo, el empleo de los hongos sagrados cesó por un tiempo, y fue hasta 434 años después de la conquista de México que reaparecieron. En 1942, Albert Hofmann, había sintetizado y determinado las propiedades de la dietilamida de ácido lisérgico (LSD). Realizó un autoensayo con hongos y demostró que estos tenían un potente enteógeno. En 1958, aisló la molécula psilocibina y de esta forma determinó la estructura química y la forma de generarla en el laboratorio (Serrano, 2009).

Por otra parte, Carod (2015), menciona que en Mesoamérica los hongos alucinógenos fueron empleados desde la antigüedad, debido a que poseen efectos que alteran la conciencia y

generan un estado energético elevado. El sacerdote o chaman usaba dichas sustancias alucinógenas en sus rituales con el fin de alcanzar paz mental, tener efectos sensoriales y estaba muy relacionado con las alucinaciones y la divinidad.

Por otro lado, los hongos poseen gran utilidad en diversas áreas, una de ellas es la medicina. Para el año 1928, se realizaban pruebas en las cuales se reveló que diversas bacterias morían cuando estaban en presencia de un hongo. Al mencionado hongo se le nombró *Penicillium chrysogenum* y se estableció que este era capaz de producir una sustancia (penicilina) que podía destruir bacterias que eran dañinas para el ser humano obteniéndose así el primer antibiótico (Moreno, 2016).

De acuerdo con Rossi (2018), los hongos son muy importantes en la medicina. Sin embargo, ya estos se empleaban para curar enfermedades desde muchos años atrás en Egipto. Se pretendía curar la enfermedad con actos religiosos, y se empleaban sustancias naturales (hongos y plantas) en estos rituales para disipar la enfermedad. Con base en esto, se generó una industria-pharmacopea asentada en las sustancias naturales.

Por otra parte, Geiger, Wurst y Daniels (2018) mencionan que la psilocibina está dentro del grupo de alucinógenos obtenidos a partir de los hongos. Esta molécula es producida por un tipo de hongos del género *Psilocybe*, que eran empleados comúnmente en México por indígenas. Para finales de la década de 1950, se identificó y sintetizó los compuestos de psilocibina y psilocina; las cuales se comercializaron por Sandoz con el nombre de Indocicina para realizar posteriores investigaciones.

Antecedentes Internacionales

Grob, Danforth, Chopra, Hagerty, McKay, Halberstadt, y Greer (2011), en su estudio de doble ciego llamado “Pilot study of psilocybin treatment for anxiety in patients with advanced-stage cancer”, tenían como objetivos establecer la viabilidad y la seguridad de un modelo de tratamiento que usara alucinógenos en pacientes con cáncer. En este estudio se incluyó doce participantes adultos, a los cuales se les administró una dosis de 0.2 mg/kg de psilocibina. Se demostró la seguridad de la psilocibina, no se mostraron efectos adversos graves relacionados al uso de la sustancia. Además, se mostró una disminución de la ansiedad al primer y tercer mes después del tratamiento. En cuanto al estado de ánimo, se demostró una mejora al cabo de seis

meses. En este trabajo, se concluyó que la dosis de 0.2 mg/kg es efectiva y, a su vez, genera menos efectos secundarios que otras dosis más altas empleadas en otros estudios.

En otro trabajo realizado por Grob, Bossis, y Griffiths (2013), de tipo revisión bibliográfica denominado “Use of the classic hallucinogen psilocybin for treatment of existential distress associated with cancer”, se revisó el potencial de un enfoque de tratamiento que usaba psilocibina para mejorar la inquietud y la desmoralización después de un diagnóstico de cáncer. Se demostró que el tratamiento con psilocibina disminuía significativamente el miedo del paciente a la muerte, así como la ansiedad ocasionada por el cáncer. En este estudio se concluyó, además, que, los estudios realizados anteriormente sobre el uso de la psilocibina en pacientes con cáncer abren posibilidades para investigaciones a futuro, ya que se mostró que se obtuvo resultados positivos, donde los pacientes mejoraron sus síntomas de depresión y ansiedad.

De igual forma, el uso de la psilocibina en doce pacientes (seis hombres, seis mujeres); en dos dosis orales (una de 10 mg como dosis de inicio y la otra de 25 mg como dosis de mantenimiento), ambos con una semana de diferencia, demostró disminuir los síntomas depresivos. Esto según un estudio de factibilidad abierto, que se realizó por Carhart, Bolstridge, Rucker, Day, Erritzoe, Kaelen, Bloomfield, Rickard, Forbes, Feilding, Taylor, Pilling, Curran, y Nutt (2016) titulado “Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study”, en el cual se tenía como objetivo investigar la viabilidad, seguridad y eficacia de emplear la psilocibina en pacientes con depresión unipolar resistente al tratamiento. Se obtuvo que las dosis fueron bien toleradas y no se presentaron efectos adversos graves. Además, se concluyó que todos los pacientes redujeron su depresión de forma significativa y ocho de los doce pacientes mostraron una remisión completa de la enfermedad.

Daniel y Haberman (2017) en su estudio de revisión de literatura llamado “Clinical potential of psilocybin as a treatment for mental Health conditions”, tenían como objetivo investigar el uso de la psilocibina en el tratamiento de las enfermedades mentales, entre ellas la depresión. Mencionaron que, en diversos estudios, se redujo los pensamientos suicidas, la organización de suicidio y la angustia en los pacientes que usaron psilocibina, además se mencionó la seguridad que poseen los mismos. Adicionalmente, concluyeron que en otras investigaciones realizadas utilizaron la psilocibina en adultos o metilfenidato en dos o tres sesiones, y al cabo de dos meses de sesiones después de administrar el medicamento y catorce meses de seguimiento, se obtuvo una respuesta positiva con un mejor ánimo por parte de los pacientes.

Por su parte, Val (2020), realizó una revisión bibliográfica titulada “El potencial terapéutico de la psilocibina”, en la cual utilizó de referencia siete ensayos clínicos. En estos, como objetivo principal, se investigó a la psilocibina como tratamiento de la depresión y en otras enfermedades psiquiátricas. Se obtuvo que el uso de psilocibina ofrece una alternativa en la actualidad para el abordaje de distintas enfermedades mentales y se concluyó que tiene una amplia seguridad, mostrando a su vez una disminución de los síntomas de las patologías antes mencionadas.

Adicionalmente, Davis, Barrett, May, Cosimano, Sepeda, Johnson, Finan y Griffiths (2020), en su estudio de tipo ensayo clínico aleatorizado titulado “Effects of Psilocybin-Assisted Therapy on Major Depressive Disorder: A Randomized Clinical Trial”, tenían como objetivo investigar el efecto de la terapia asistida con psilocibina en pacientes con episodios de depresión mayor. En este estudio demostraron que 16 participantes de los 24 iniciales, en la semana cuatro después del tratamiento con psilocibina, tuvieron una respuesta clínicamente significativa (redujeron el 50% de su puntuación inicial en la escala de Hamilton para la depresión) y 13 participantes en la semana cuatro estaban en remisión de la enfermedad (con 7 de puntuación en la escala de Hamilton para la depresión). Por lo tanto, concluyeron que la terapia con psilocibina es eficaz para tratar la depresión.

Antecedentes Nacionales

Balma y Maickel (2009), en su investigación de tipo cualitativo, denominada “Los alucinógenos y los teoremas de «Gating» en la acción psicofarmacológica alucinatoria y en la esquizofrenia” en Costa Rica, tenían como objetivo principal establecer un puente entre la psicofarmacología, la antropología, la religión y la botánica. Además, pretendían establecer los mecanismos de acción de drogas psicodélicas y los efectos neuronales que estas poseen. Indican que la psilocibina es una droga que actúa como un agonista del receptor 5HT_{2A} y esto la relaciona con efectos positivos de la esquizofrenia, que a su vez se relaciona con los efectos de “déficit de Gating o portonazo”. En su investigación, concluyeron que las terapias asistidas con psilocibina son novedosas y que estas son gracias a la historia de la psicoterapia.

La investigación de Quirce (2010), de tipo revisión bibliográfica, denominada “El chamanismo y las drogas enteogénicas/alucinatorias del mundo precolombino”, tenía como objetivo abordar algunas teorías del chamanismo. Se indicó que solo el chamán usaba la psilocibina en los rituales y generaba en él un efecto de estado alterado y diferenciado de la conciencia, generalmente por efecto agonista del receptor serotoninérgico 5HT₂. En esta investigación, se

concluyó que nuestros antepasados precolombinos utilizaban estas sustancias alucinatorias como la psilocibina y que, en Costa Rica, aun no se ha hecho mucho por identificar la botánica enteogénica del país.

En otro trabajo de tipo revisión bibliográfica, realizado por Arce y Balma (2012), denominado “Las plantas y los hongos alucinógenos: reflexiones preliminares sobre su rol en la evolución humana” en Costa Rica, se investigó a cerca de las drogas psicoactivas, entre ellas la psilocibina. Este se realizó con el objetivo de desvirtuar aquellas teorías al respecto de los elementos nocivos de dichas sustancias y de discutir los efectos que las mismas poseen. Se obtuvo que las experiencias místicas con la psilocibina pueden mejorar el perfil de la personalidad. Concluyeron que, el uso de alucinógenos pudo llegar a representar una importante presión selectiva en la aparición de la vida moderna y que, es viable la inclusión de plantas y hongos alucinógenos en las dietas.

PROYECCIONES

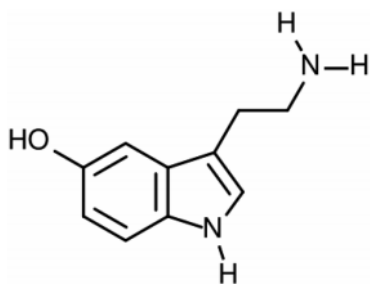
- Se espera obtener análogos de la molécula psilocibina que ofrezcan propiedades fisicoquímicas adecuadas y que cumplan con los criterios de “drogabilidad” para ser un posible fármaco a futuro.
- Se pretende obtener análogos estructurales prototipo (“lead”) de la molécula psilocibina que interactúen de manera adecuada con los receptores de serotonina implicados en la fisiopatología de la depresión.
- Se pretende obtener análogos estructurales “lead” de la molécula psilocibina que interaccionen menormente con otros receptores que no están implicados en la fisiopatología de la depresión con el fin de que tengan menos efectos adversos que los antidepresivos convencionales.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

Sistema Serotoninérgico

Según Trueta y Cercos (2012), la serotonina (5-hidroxitriptamina o 5-HT) es una sustancia que se relaciona con diversas funciones como: la regulación de diversos aspectos de la conducta social, la alimentación, el sueño, la atención, la ansiedad, los ritmos circadianos y la conducta sexual. Según menciona Alcalde (2011), esta es una amina de tipo aromática, que es parte del grupo de indolaminas (Figura 1), posee un anillo de indol hidroxilado en la posición número 5, y una cadena lateral etilamínica, es un neurotransmisor que tiene afinidad por sustancias polares debido a que actúa como aceptor de un protón a pH fisiológico, y como tal, no puede atravesar la barrera hematoencefálica a nivel cerebral.

Figura 1. Representación de la Estructura Molecular de la Serotonina



Fuente: Alcalde, (2011).

Fue inicialmente descubierta por el interés que poseía a nivel cardiovascular y, posteriormente, se determinó que tenía acciones también a nivel del sistema nervioso central (SNC). La mayor parte de 5-HT se localiza y se forma en las células enterocromatofinas a nivel intestinal y es ahí donde más realiza sus funciones. Esta sustancia actúa a través de receptores metabotrópicos y está a cargo de numerosas señales que circulan en todo el SNC (Crespo, 2007).

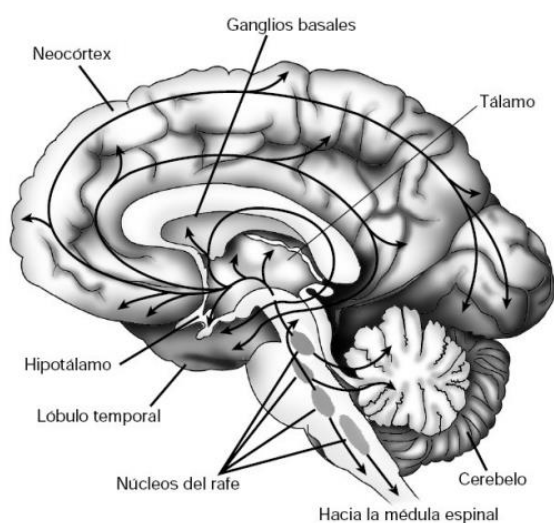
Neuroanatomía serotoninérgica

El sistema serotoninérgico es uno de los más complejos sistemas a nivel cerebral. Según Vidal (2009), las neuronas de serotonina se clasificaron en nueve grupos por Dahlstrom y Fuxe en 1964. Dichos grupos se denominaron B1- a B9. Actualmente, estos nueve grupos se conocen con el nombre de núcleos del rafe y se encuentran en la región medial y paramedial, también a lo largo del mesencéfalo, la protuberancia y el bulbo. Por su anatomía, estas neuronas se dividen en el grupo

rostral y el grupo caudal. El primero está constituido por el núcleo caudal medial (NCL), el núcleo dorsal de rafe (NDR), el núcleo medial de rafe (NMR) y núcleo supraleminiscal (NSL).

El grupo caudal está incluido por los núcleos neuronales que abarcan desde el pons caudal hasta la porción caudal de la médula oblongada, y estas proyecciones inervan regiones del tronco del encéfalo y la médula espinal. Este sistema se encuentra relacionado con otros neurotransmisores como la noradrelina y la dopamina, debido a que dentro de los núcleos de rafe hay una gran cantidad de neuronas no serotoninérgicas que sintetizan los mencionados neurotransmisores (Figura 2) (Vidal, 2009).

Figura 2. Áreas de Inervación Principales del Sistema Serotoninérgico Central



Fuente: Vidal, (2009).

Según Crespo (2007), las neuronas de serotonina poseen la inervación más prolongada y con mayor densidad del cortex cerebral. Desde los núcleos serotoninérgicos surgen dos grandes sistemas de eferencias.

1. Ascendentes, se generan dos bandas ascendentes desde las proyecciones eferentes del grupo rostral, el tracto dorsal y tracto ventral, ambos al mezclarse en el diencéfalo caudal generan dos haces principales. Uno de ellos se direcciona a la cápsula interna para terminar en el cortex cerebral lateral y, el otro inerva, el cerebro anterior basal, el hipotálamo, la amígdala, el cortex cerebral medial y parte del hipocampo. Los axones de las neuronas del NDR se dirigen a las áreas motoras y, los del NMR hacia las zonas límbicas. No obstante, los dos llevan axones a todas las áreas, pero en diferentes densidades. Poseen algunas diferencias, los NMR realizan una influencia no específica sobre la excitabilidad mientras que los NDR ejercen una acción más inhibitoria o

excitatoria pero muy selectiva, ya que sus neuronas poseen más sensibilidad a la autoinhibición a través de receptores 5HT1A (Crespo, 2007).

2. Descendentes, el grupo caudal, por su parte, posee proyecciones eferentes que culminan en núcleos de tipo motores somáticos viscerales y en la formación reticular troncoencefálica. Descienden de forma tal que proporcionan dos haces paralelos que están situados en la medula espinal, específicamente en el tracto dorsolateral y el tracto ventromedial, los cuales realizan funciones que controlan la sensación del dolor (nocicepción) y regulan la actividad de tipo motora (Crespo, 2007).

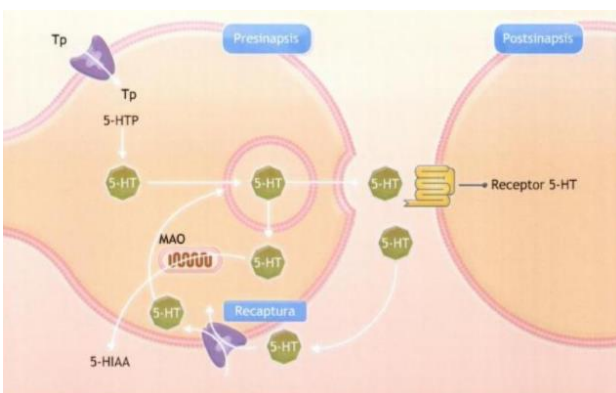
Según Crespo (2007), mencionando a Corjava y Cols (1993) y a Artigas y Suñol (2005), las neuronas serotoninérgicas poseen una morfología bastante diversa, sin embargo, estas suelen presentar unas dendritas poco ramificadas, primitivas y largas. Las neuronas que pertenecen al núcleo dorsal poseen axones no mielinizados, finos, con terminales axónicos de un tamaño pequeño, de forma redonda o alargada (fibras tipo D); mientras que el núcleo medial posee axones provenientes de sus neuronas serotoninérgicas más gruesos, con mielina y terminales que poseen un mayor tamaño (fibras M).

Síntesis de serotonina

Alcalde (2011), menciona que la síntesis de esta amina biológica se genera a partir del aminoácido esencial triptófano (proveniente del maíz, el plátano, las leguminosas, las carnes, la leche y sus derivados) (Figura 3). Una vez que se absorbe a nivel intestinal, se distribuye ampliamente a todo el organismo, pasa la barrera hematoencefálica y llega finalmente al sistema nervioso central. La síntesis de serotonina surge a nivel central y en el tracto gastrointestinal a nivel periférico. Según Trueta y Cercos (2012), la serotonina se sintetiza y se almacena en las células enterocromafines en el sistema digestivo, más del 95% de 5HT se sintetiza aquí. El otro porcentaje de la sustancia se encuentra almacenada en las plaquetas, las cuales captan a 5-HT del plasma por medio del transportador de serotonina (SERT), en este proceso el calcio intracelular juega un papel regulador (Alcalde, 2011).

Para alcanzar concentraciones adecuadas de la serotonina, debe existir un balance en la dieta, generándose un ritmo circadiano adecuado, el cual también se encuentra influenciado por el ciclo de luz-oscuridad, que es resultado de la actividad de la glándula pineal, esta es responsable de la N-metilación de 5-HT para producir así melatonina. En otras palabras, la síntesis de melatonina surge gracias a la serotonina (Alcalde, 2011)

Figura 3. Síntesis, Almacenamiento, Liberación y Recaptación de 5-HT



Fuente: Mendoza, (2008).

Según Vidal (2009), el proceso específico de producción de serotonina tiene lugar cuando el L-triptófano obtenido de la dieta ingresa a través de un transportador de aminoácidos neutros de gran tamaño al sistema nervioso y allí es capturado por las neuronas serotoninérgicas. Inicialmente, el triptófano sufre una oxidación en el carbono número 5 del anillo indólico por la acción la enzima triptófano-hidroxilasa, lo que genera el 5-hidroxitriptófano o 5-HTP. Posteriormente, el 5-HTP sufre una descarboxilación en la cadena lateral por la L-aminoácido-decarboxilasa y es convertido en 5-hidroxitriptamina (serotonina).

La enzima triptófano-hidroxilasa es específica del sistema de serotonina y es la enzima que genera el paso limitante del proceso de producción de 5HT, mientras que la L-aminoácido-decarboxilasa se encuentra en la producción de otras aminas. Esta última, también conocida con el nombre de descarboxilasa de ácidos aromáticos (DAA), está presente en neuronas serotoninérgicas y también catecolaminérgicas. Un aspecto relevante de la triptófano-hidroxilasa es que, al inhibirse su actividad enzimática en un 80%, se produce una rápida disminución de la producción de 5HT, sin embargo, la actividad de esta enzima no parece verse afectada por la acumulación del neurotransmisor o su metabolito (Crespo, 2007).

Liberación de serotonina

Según Mendoza (2008), una vez que es sintetizada, la serotonina se acumula en las vesículas presinápticas de las neuronas serotoninérgicas, para posteriormente ser liberada. Cuando un potencial de acción llega a la neurona presináptica sucede una despolarización, lo que genera que el calcio ingresa a la neurona y de esta forma se genera la liberación por un proceso de exocitosis. Esta liberación sucede por procedimientos de despolarización, así como por una estimulación eléctrica a altas concentraciones de potasio.

Una inhibición de la actividad eléctrica podría generar una disminución en la liberación de 5HT en las áreas que inerva. La liberación de este neurotransmisor en la hendidura sináptica activa lugares de unión específicos en los receptores de las neuronas postsinápticas. No obstante, se genera también una activación de los receptores presinápticos (autorreceptores), mediante un proceso de hiperpolarización, lo que genera una disminución en la liberación de la amina, esto es un proceso de autorregulación necesario para mantener concentraciones adecuadas (Crespo, 2007).

En este proceso de autorregulación serotoninérgica, actúan autorreceptores de la familia 5-HT₁, los cuales tienen alta afinidad por la serotonina y están acoplados a proteínas Gi/o, activan canales de potasio, por lo que generan una hiperpolarización que disminuye los potenciales de acción de las neuronas. En los núcleos de rafe se encuentran los autorreceptores 5-HT_{1A} que están ubicados en el área somatodendrítica de las neuronas de serotonina. Por el contrario, a lo anterior, terminales presinápticas de estas neuronas contienen también a otros autorreceptores (5-HT_{1B} y 5-HT_{1D}). Lo que explicaría que existe una auto inhibición de tipo diferencial en distintos compartimentos celulares (Trueta y Cercos, 2012).

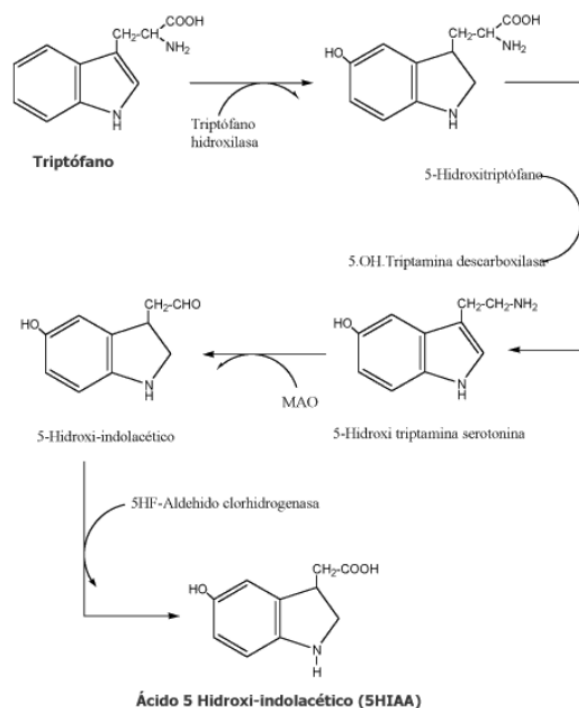
Por otra parte, la liberación de serotonina puede ser desde los sitios de unión sináptica (donde una terminación hace contacto directo con otra), o desde sitios extrasinápticos (liberación de 5HT que difunde y activa receptores en sitios diferentes a los de donde se liberó inicialmente) y también puede ser liberada desde el soma de las neuronas de serotonina. La principal diferencia entre estos dos sitios de liberación es la rapidez con la que se genera efecto; cuando es liberada en uniones sinápticas genera efectos que son rápidos y localizados; mientras que, cuando es liberada en sitios extrasinápticos, hace efecto de una forma más lenta, en un volumen variable y puede activar cualquier neurona que tenga receptores para este transmisor. Este último ejemplifica un mecanismo de liberación de tipo paracrina, el cual parece tener relación con la regulación de la conducta y de las emociones (Trueta y Cercos, 2012).

Recaptura de serotonina

La inactivación de serotonina por su parte, se debe a la acción de una enzima a nivel intracelular. Una vez recapturada la serotonina por un transportador específico (SERT), se genera el metabolismo de la misma, a nivel intracelular sucede por la actividad de la enzima monoaminooxidasa (MAO). Esta enzima produce una desaminación oxidativa, la cual genera el 5-hidroxi-indolacetaldehído, posteriormente es oxidado por la enzima aldehído deshidrogenasa para formar el ácido 5-hidroxi-indolacético (5-HIAA) (Figura 4). Otras enzimas pueden realizar esta

catálisis cuando el sistema antes descrito se satura, por ejemplo, a nivel digestivo la serotonina también puede ser catabolizada por la glucoronil transferasa y otras enzimas intracelulares (Alcalde, 2011).

Figura 4. Proceso de Metabolismo de 5HT



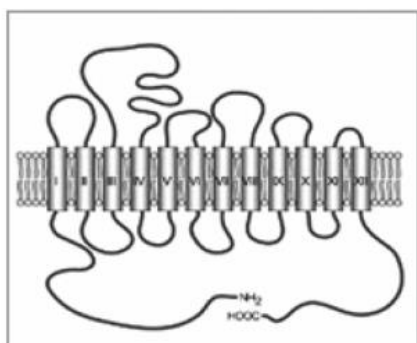
Fuente: Crespo, (2007).

Existen dos isoenzimas de la monoaminoxidasa (MAO), llamadas tipo A y tipo B. Estas son flavoproteínas de membranas mitocondriales externas. En el cerebro humano se encuentra una mayor proporción de la isoenzima del tipo B que del tipo A. En las neuronas serotoninérgicas a nivel del cuerpo se encuentra predominantemente el tipo B, al igual que en los nervios está presente esta misma isoforma; sin embargo, esta no metaboliza preferentemente 5HT. Se ha llegado a la hipótesis de que esta isoenzima se encuentra allí con el fin de evitar acumulación de sustratos como la dopamina, que podrían interferir con la síntesis, almacenamiento y liberación de 5HT (Crespo, 2007).

Por otro lado, el transportador SERT (encargado de la recaptura de 5HT), es una proteína integral de membrana que posee doce dominios transmembrana en los que los grupos amino y carboxi terminal se encuentran en el lado citoplasmático (Figura 5), pertenece a la familia de transportadores dependientes de $\text{Na}^+:\text{Cl}^-$ (SLC6). El gen que codifica a este transportador (SLC6A4 5HTT) se encuentra en el cromosoma 17q11.2 y posee un tamaño de 37.8 Kb con 14 exones, que

codifican una proteína de 630 aminoácidos. La función de este transportador se genera cuando en el sitio de unión extracelular se ocupa por Na⁺, Cl⁻ y 5-HT al mismo tiempo, lo que genera un cambio conformacional que transloca este sitio desde el exterior celular hacia la superficie citoplasmática de la membrana celular y posterior a esto, se generan otros cambios conformacionales (Alcalde, 2011).

Figura 5. Estructura Molecular Transmembrana del Transportador de Serotonina (SERT)



Fuente: Alcalde, (2011).

Este transportador SERT es el responsable de la intensidad y de la duración de la respuesta serotoninérgica, ya que al recapturar desde el espacio extracelular a la serotonina regula la acción que esta genera. Además, este es blanco de muchos fármacos antidepresivos conocidos, como los tricíclicos, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y otro tipo de sustancias como la cocaína y las anfetaminas, que son consideradas drogas de abuso (Alcalde, 2011).

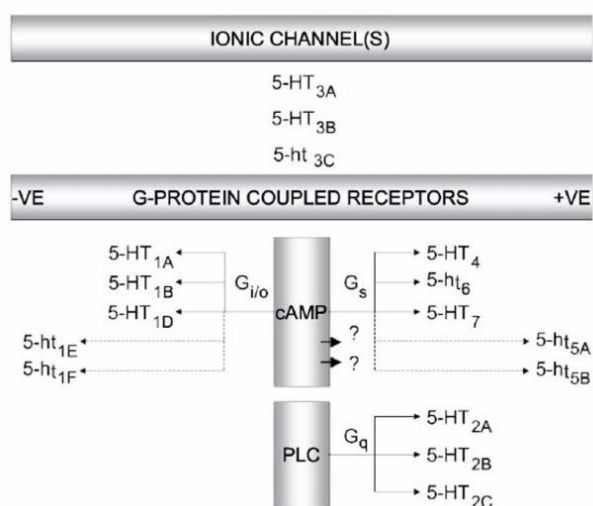
Funciones de serotonina y acción sobre sus receptores

Receptores serotoninérgicos.

Antes de mencionar las funciones de la serotonina en el organismo es esencial conocer los receptores en los que esta actúa. Según Vidal (2009), citando a Derkach *et al.* (1989), la clasificación de estos receptores ha ido modificándose conforme ha transcurrido el tiempo. Actualmente se conoce que estos receptores de serotonina son receptores acoplados a proteínas G, los cuales presentan 7 dominios transmembrana y poseen un sitio de acción o unión intracelular (Figura 6), el único que representa una diferencia es el receptor 5HT₃, ya que es un receptor de tipo canal activado por ligando y no es asociado a proteínas G.

Según García, Moreno y Esplugues (2001), en los últimos años se ha logrado identificar catorce subtipos de receptores 5-HT, en los que cada uno está codificado por un gen distinto, y se agrupan en siete familias diferentes. Estas familias se subdividen a su vez en varios subtipos, que comparten la estructura y el sistema efector, pero que poseen diferencias muy amplias en cuanto a los perfiles de acción, ruta de segundos mensajeros y localización (Tabla 1).

Figura 6. Representación de la Clasificación Actual de los Receptores Serotoninérgicos



Fuente: Vidal, (2009).

Tabla 1. Localización y Segundos Mensajeros en Receptores Serotoninérgicos

Receptor	Localización preferente	Segundos mensajeros
5-HT1A	NDR, sistema límbico, corteza entorrinal, hipotálamo, medula espinal	AMPc (-) Canal de K+
5-HT1B	Sustancia negra, globo pálido, colículo superior, rafe	AMPc (-)
5-HT1D	Sustancia negra, globo pálido, estriado, núcleo subtalámico, amígdala, rafe	AMPc (-)
5-HT1E	Ganglios basales, corteza, hipocampo	AMPc (-)

5-HT1F	Hipocampo, tronco encéfalo, núcleo interpeduncular, cerebelo	AMPC (-)
5-HT2A	Corteza, claustró, estriado, bulbo olfatorio	IP3/DAG
5-HT2C	Plexos coroides, estriado, tronco encéfalo, hipocampo, hipotálamo	IP3/DAG
5-HT3	Núcleos tronco encéfalo, área postrema, núcleo tracto solitario, medula espinal	Canal iónico
5-HT4	Tubérculo olfatorio, estriado, globo pálido, sustancia negra, hipocampo	AMPC (-)
5-HT5A y 5B	ARNm. Corteza, hipocampo, habénula, cerebelo, tubérculo olfatorio, rafe	-
5-HT6	ARNm. Estriado, tubérculo olfatorio, corteza, hipocampo, núcleo accumbes	AMPC (-)
5-HT7	ARNm. Tálamo, hipotálamo, hipocampo, septo, corteza, colículo superior, rafe	AMPC (-)

Fuente: Crespo, (2007).

Receptores 5HT1.

Estos receptores son un grupo muy diverso, que se encuentran principalmente a nivel central y están conformados por los receptores 5-HT1A, 5-HT1B, 5-HT1D, 5-HT1E y 5-HT1F, los cuales poseen elevada homología en la secuencia de aminoácidos que los conforman. Son receptores que inhiben la formación de AMPc, por lo que son acoplados principalmente a proteínas

Gi/o. Estos receptores ejercen una acción principalmente de tipo inhibitoria en la liberación de serotonina, poseen, además, acciones de analgesia, vasoconstricción, hipotermia, hiperfagia y ansiolisis (García, Moreno y Esplugues, 2001).

Específicamente, los receptores de tipo 5-HT_{1A} poseen un número variado de vías de señalización intracelular, en las que se destaca una inhibición de la enzima adenilato ciclasa, lo que genera a su vez una disminución en la concentración intracelular de AMPc, y una apertura de canales de potasio, esto lleva a una hiperpolarización, dificultando la conducción del impulso nervioso a través de las células presinápticas por lo que se frena la liberación de 5HT (Vidal, 2009).

Por lo tanto, al estimularse este receptor a nivel presináptico, ya sea por un exceso de 5-HT, o por un agonista exógeno, se hiperpolarizan las neuronas 5-HT, lo que produce una ralentización en su actividad de disparo, esto lleva a una disminución en la liberación de 5-HT como se mencionó anteriormente. Por otra parte, los receptores postsinápticos 5-HT_{1A} que encuentran en las estructuras límbicas, y, al igual que los presinápticos, ejercen una función inhibitoria en la actividad neuronal. Con respecto a la transferencia de la señal 5-HT_{1A} en áreas post-sinápticas, la respuesta a la administración de un agonista 5-HT_{1A} genera disminución de la liberación de 5-HT (resultante de la activación del autorreceptor 5-HT_{1A}) (Blier y Ward, 2003).

Estos receptores han sido implicados en la neurogénesis, frecuencia cardíaca, presión arterial y la regulación de la hormona adrenocorticotropa (ACTH). Sin embargo, también se les ha relacionado con los trastornos de ansiedad. Los fármacos que son agonistas de estos receptores, como la buspirona, tienen usos en trastornos afectivos y de ansiedad. Mientras que los antagonistas como el pindolol, incrementan la eficacia terapéutica y disminuye el periodo de inicio de acción de los fármacos antidepresivos selectivos de serotonina (ISRS) (Crespo, 2007).

De acuerdo con Crespo (2007), los receptores 5-HT_{1B} son autorreceptores al igual que los antes mencionados, pero en una menor medida. Son heterorreceptores que al estimularse controlan la liberación de serotonina y también de otros neurotransmisores como acetilcolina, glutamato y dopamina. Además, se les ha vinculado con distintas funciones como la regulación del apetito, el comportamiento sexual, agresividad y la migraña. Hoy existen fármacos agonistas de estos receptores, como el Sumatriptán, el cual se utiliza como tratamiento de la migraña.

En cuanto al receptor 5-HT_{1D}, se ha logrado relacionar a este con una disminución de 5HT en diversas áreas cerebrales, por lo que se podría decir que también es un autorreceptor. Para el receptor 5-HT_{1E}, no hay mucha información, pero se ha observado que los agonistas de este

inhiben a adenilato ciclasa, y, por último, el receptor 5-HT_{1F} se ha logrado localizar en regiones corticales, núcleo accumbens, caudado, putamen, tálamo, hipocampo y amígdala (Vidal, 2009).

Receptores 5HT₂.

Estos receptores son de tipo excitatorio, que se encuentran acoplados a proteínas Gq/11. En esta familia se encuentran 3 subtipos de receptores 5HT₂, el 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} y 5-HT_{2C}, son bastante similares en cuanto a su estructura, farmacología y vías de señalización. El 5HT_{2B} se ha identificado principalmente en el tracto gastrointestinal, en el corazón, riñones, pulmones y SNC. El subtipo 5HT_{2C} se localiza en el plexo coroideo y produce la función de regulación de la composición y el volumen del líquido cefalorraquídeo (García, Moreno y Esplugues, 2001).

Además, para este receptor (5HT_{2C}) se ha logrado determinar que su vía de señalización induce la activación de PLC e induce la activación de PLA₂. Se ha demostrado que este receptor también posee una acción dopaminérgica, ya que su activación inhibe las neuronas dopaminérgicas. Adicionalmente, se ha relacionado con la noradrenalina, ya que modula los niveles de esta en la corteza prefrontal, debido a que los receptores 5-HT_{2C} tienen un papel tónico inhibitorio sobre la liberación de noradrenalina a este nivel (Vidal, 2009).

Por su parte al receptor 5HT_{2A} se le ha vinculado con numerosas funciones contradictorias y no muy claras a nivel biológico. Se conoce que sustancias que producen un agonismo de este receptor, generan alucinaciones y que al realizar un antagonismo se genera un efecto antipsicótico. En general, esta familia de receptores induce una acumulación de inositol fosfato por la elevación del Ca²⁺ intracelular al unirse a la fosfolipasa C. La activación de estos receptores induce a una excitación neuronal en diversas regiones cerebrales (Vidal, 2009).

Este es el más estudiado de los tres de la familia 5HT₂. Se encuentra, principalmente, en células postsinápticas en el tubérculo olfatorio, neocórtex, núcleo accumbens, hipocampo, y ganglios basales, sin embargo, también está presente a nivel periférico en los pulmones, arterias, plaquetas, medula espinal y tracto gastrointestinal. Al ser estimulado genera liberación de ACTH, corticosterona, oxitocina, renina, prolactina y facilita la liberación de dopamina (Crespo, 2007).

Receptores 5HT₃.

Como se mencionó anteriormente, estos receptores son los únicos que no se encuentran acoplados a proteínas G. Es la única familia que forma parte de la superfamilia de los receptores acoplados a canal iónico y se localizan en neuronas periféricas y del SNC, ahí participa en

funciones gastrointestinales, entre ellas la respuesta emética, es por esto que son diana de algunos medicamentos contra las náuseas como el ondasetrón (Vidal, 2009).

Estos receptores pueden estar localizados tanto a nivel presináptico como a nivel postsináptico, realizan un estímulo en neuronas GABAérgicas que los relaciona con la modulación de serotonina, GABA, dopamina, acetilcolina y noradrenalina. A nivel de sistema nervioso central se localizan en distintos sitios, en la amígdala, el cortex, el hipocampo, el área postrema, el rafe dorsal y la región límbica. Son receptores que al ser estimulados generan una despolarización, lo que genera a su vez efectos excitatorios y la activación de estos puede incrementar la liberación de dopamina en vías mesolímbicas y nigroestriatal (Crespo, 2007).

Receptores 5HT4.

Es un receptor que se encuentra en las neuronas postsinápticas y es de tipo acoplado a proteínas Gs. Su función la ejecuta mediante una estimulación a la proteína quinasa A que se encuentra en el hipocampo. Facilita la liberación de acetilcolina, al estimularse en el tracto gastrointestinal, por tanto, tiene un papel relevante en la peristalsis a este nivel. Gracias a diversos estudios que ha recibido en los últimos años, se ha logrado establecer que puede tener utilidad en el tratamiento de déficits cognitivos, trastornos de la alimentación y dolor abdominal (Crespo, 2007).

Receptores 5HT5 y 5HT6.

Los estudios acerca del receptor 5-HT5 son bastante limitados y se conoce poco sobre su función, sin embargo, según Crespo (2007), citando a Noda y Cols (2004), se ha identificado su localización en neuronas postsinápticas de distintas áreas del sistema nervioso. Existen dos tipos dentro de esta familia de receptores, los cuales son 5-HT5A y 5-HT5B, no obstante, solo el primero se ha logrado identificar en humanos. Según García, Moreno y Esplugues (2001), hay indicios de que están localizados en el SNC, pero sus funciones aún no están determinadas.

Por otro lado, el receptor 5-HT6 estimula a la enzima adenilato ciclasa, por lo que es un receptor acoplado a proteínas Gs; sin embargo, al igual que sucede con el anterior, la información acerca de este es muy escasa. Su localización es casi exclusiva del SNC, y se ha logrado evidenciar la existencia de elevadas concentraciones en estriado, núcleo accumbens, islotes de Calleja, bulbo olfatorio, sustancia negra, tálamo, hipotálamo, corteza cerebral e hipocampo. En cuanto a su función, no se conoce a ciencia cierta, sin embargo, diversos estudios han mostrado evidencias

directas de que al ejercerse un bloqueo de este se genera una liberación de acetilcolina a nivel cerebral, así como favorece la liberación de dopamina y noradrenalina (Crespo, 2007).

Receptores 5HT7.

Al igual que otros receptores de serotonina, este se acopla a proteínas Gs, lo que genera la activación de la enzima adenilato ciclasa y esto favorece la acumulación de AMPc, adicionalmente, también activa ERK, sin embargo, esta acción no está del todo clara. Existen diversos estudios que mencionan que este receptor ejerce un papel en el control de la excitación de las neuronas serotoninérgicas. Estos receptores se encuentran en el tálamo, hipotálamo, corteza cerebral, hipocampo y amígdala. En algunos estudios, se ha mostrado que los antagonistas de este receptor podrían tener efectos antidepresivos (Vidal, 2009).

Funciones de serotonina.

La serotonina cumple un gran número de funciones en todo el organismo, y posee numerosos receptores en los cuales actúa como se explicó anteriormente. Posee funciones a nivel periférico y a nivel central, siendo estas últimas las más relevantes en cuanto enfermedades mentales como la depresión. Por un lado, a nivel central, en sus eferencias ascendentes, la serotonina regula los ciclos sueño-vigilia, el apetito, la saciedad y las funciones neuroendocrinas, la manifestación de náuseas, el ritmo circadiano, la actividad sexual, la memoria, la temperatura corporal y el aprendizaje, la ansiedad, las emociones, los estados depresivos y de agresividad, y además contribuye a coordinar la síntesis de hormonas, como la melatonina y la hormona del crecimiento (Alcalde, 2011).

Por otro lado, en sus eferencias descendentes, la serotonina está involucrada en la percepción del dolor, la agregación plaquetaria, la vasoconstricción del músculo liso, el peristaltismo intestinal, la broncoconstricción y la contracción urinaria. Esta amina se encuentra relacionada con numerosas patologías, como: ansiedad, anorexia, bulimia, depresión, esquizofrenia, trastorno obsesivo-compulsivo. También se vincula con algunas enfermedades neurodegenerativas, como: Parkinson, el Alzheimer, o el Corea de Huntington (Alcalde, 2011).

Estas funciones y muchas más se realizan a nivel de la corteza prefrontal, en donde la serotonina y sus receptores poseen un papel muy importante. La corteza prefrontal, según Puig, Celada y Artigas (2004), es una integradora de información que posee un conjunto de áreas neocorticales interconectadas, en las cuales se puede enviar y se recibir proyecciones de casi todos los sistemas sensoriales corticales y motores y tiene comunicación con el tálamo, el hipotálamo y

el sistema límbico (amígdala e hipocampo), en donde las interconexiones con la amígdala y el hipocampo participan posiblemente en el control del comportamiento emocional, mientras que las conexiones con el hipotálamo se involucran en funciones viscerales.

Además, gracias al uso de medicamentos agonistas o antagonistas tanto selectivos como no selectivos es que hoy en día se pueden mencionar las funciones que cumple este neurotransmisor en el organismo. Como bien se mencionó en apartados anteriores las neuronas serotoninérgicas establecen numerosas conexiones con otros neurotransmisores, pueden inhibir neuronas noradrenérgicas e incluso, regulan tanto el número como la función de los receptores b-adrenérgicos. Adicionalmente, las neuronas dopaminérgicas poseen receptores de serotonina que controlan su liberación. Es así como la 5-HT posee una acción de regulación y modulación sobre distintas acciones, como las que se mencionaron anteriormente, desde el apetito y el pensamiento hasta las funciones endocrinas y ciclos de sueño (Tabla 2) (Crespo, 2007).

Tabla 2. Funciones del Sistema Serotoninérgico

Sistema	Función
Homeostasis	Control fisiológico del ciclo vigilia-sueño Control de la temperatura Activación 5-HT suprime ingestas Disminución de la actividad 5-HT produce hiperfagia con estímulos concretos.
Neuroendocrino	Modula la producción hormonal hipofisiaria El incremento de la actividad 5-HT se relaciona con incremento de la producción de cortisol, ACTH, oxitocina, renina y prolactina.
Neurogénesis	Regulación de la actividad morfogenética durante el desarrollo del SNC Favorece proliferación, migración y diferenciación celular Favorece producción de factores neutróficos.

Neuropsicológico	Relación con alteraciones de la sensopercepción (efectos LSD) 5-HT favorece estabilidad emocional Posible relación con cognición.
Conductual	Disminución de la función de 5-HT genera incremento del comportamiento sexual y de conductas sociales de aproximación Disminución de la función de 5-HT genera disminución de las conductas de evitación, vigilancia y aislamiento social.

Fuente: Crespo, (2007).

A nivel periférico, sobre todo a nivel sanguíneo, como se evidencia en la tabla 2, la serotonina también posee funciones. Según García, Moreno y Esplugues (2001), tiene un papel muy relevante en la hemostasia, el control de la motilidad, la regulación del sistema cardiovascular, la secreción y la absorción epitelial intestinal. A nivel cardiovascular, es un vasoconstrictor potente, genera una contracción del músculo liso vascular, sin embargo, no ejerce este efecto constrictor en los vasos sanguíneos del corazón y del músculo estriado esquelético, sino que, por el contrario, genera vasodilatación cuando está en concentraciones normales. Puede llegar a generar bradicardia o taquicardia, hipotensión o hipertensión, lo que lo hace muy diverso.

A nivel gastrointestinal posee diversas funciones de gran importancia. Se une a receptores que inervan el epitelio secretorio cuando la secreción de serotonina ocurre en dirección a la lámina propia, y puede comenzar reflejos de secreción, peristalsis, y/o puede unirse a sus receptores en las neuronas aferentes primarias mientéricas y participar ahí en la regulación de la peristalsis por medio del inicio de las contracciones migratorias. Adicionalmente, posee un papel importante en producción de náuseas y vómito. Cuando las neuronas son activadas por 5-HT liberada del tracto gastrointestinal por las células enterocromatofines, se produce una señal desde este tracto hasta el SNC por medio del nervio vago, lo que genera las náuseas, sobre todo sucede esto cuando se perturba la sensibilidad a la glucosa a nivel luminal o se da una inhibición del vaciamiento gástrico (García, Moreno y Esplugues, 2001).

Función antidepresiva de la serotonina.

Según Cowen y Browning (2015), vincular la serotonina con la depresión y el estado de ánimo ha sido un tema de discusión muy complejo en los últimos años. Básicamente, la relación entre la serotonina, las emociones y los estados de ánimo cobró importancia cuando se empezó a implementar medicamentos que aumentaban los niveles de este neurotransmisor, ya que se empezó a notar diversos cambios en la conducta y una respuesta terapéutica adecuada en muchos de los pacientes deprimidos; sin embargo, hoy esta teoría, llamada hipótesis monoaminérgica, ha representado una controversia. La administración de antidepresivos ISRS produce en los pacientes deprimidos cambios positivos en la forma en que el cerebro valora la información con carga emocional, lo cual es un efecto que se evidencia al inicio del tratamiento y parece estar mediado por la inervación serotoninérgica.

Se menciona que la serotonina no ejerce un trabajo directo sobre el estado de ánimo, sino que es el resultado de los cambios positivos que se generan en las respuestas emocionales automáticas. Esto debido a que el paciente deprimido tiene respuestas emocionales a estímulos externos y/o internos de una forma negativa. Se señala que este sesgo ocurre por que conduce a cambios en el procesamiento relacionado con la experiencia emocional consciente, ya que posiblemente implique el reaprender entidades emocionales. Esto coincide muy bien con el hallazgo de que los antidepresivos como los ISRS mejoran la plasticidad sináptica, un efecto que está relacionado con el aprendizaje (Cowen y Browning, 2015).

En general, es muy poco probable, según Cowen (2008), que las vías de 5-HT influyan de una manera directa en el estado de ánimo de los pacientes deprimidos, debido a que, al administrar los mencionados medicamentos (ISRS), no se genera un aumento del estado de ánimo en voluntarios sanos. Sin embargo, como se mencionó anteriormente, estos medicamentos ejercen un efecto indirecto sobre el estado de ánimo al cambiar los errores en el procesamiento de información emocional. Lo anterior sugiere que, efectivamente, la serotonina y sus vías en el SNC presentan un papel importante en la sintomatología y las recaídas de pacientes deprimidos. Se podría esperar que los defectos en la actividad de 5-HT estén vinculadas a sesgos negativos en el procesamiento emocional, que conllevan a los individuos a experimentar depresión.

Depresión

Epidemiología

La depresión es una de las enfermedades que más afecta al ser humano. San (2011), menciona que la depresión se caracteriza por elevados sentimientos de tristeza que se presentan de forma recurrente. Afecta a nivel mental y físico, interviene en la forma en que el paciente se siente (afecta la autoestima) y puede aparecer sin ningún motivo aparente. Como tales, los síntomas no se pueden diferenciar fácilmente de simplemente un estado de ánimo bajo, sin embargo, en la depresión estos se presentan más intensos y duraderos, con características como; síntomas físicos de gran importancia que pueden afectar el desenvolvimiento personal, puede no producirse un desencadenante y la tristeza que este ocasiona puede no ser proporcional a este (Tabla 3).

Tabla 3. Diferencias Entre la Depresión y la Tristeza

Tristeza	Depresión
Hay una causa desencadenante.	Puede no haber desencadenante.
Tristeza proporcional al desencadenante.	Tristeza no proporcional al desencadenante.
Duración de los síntomas proporcional al desencadenante.	Duración prolongada de los síntomas.
Poca alteración del rendimiento.	Importante alteración del rendimiento.
Síntomas físicos escasos o ausentes.	Síntomas físicos importantes.
Los síntomas suelen variar a lo largo del día.	Los síntomas no varían y tienden a empeorar.

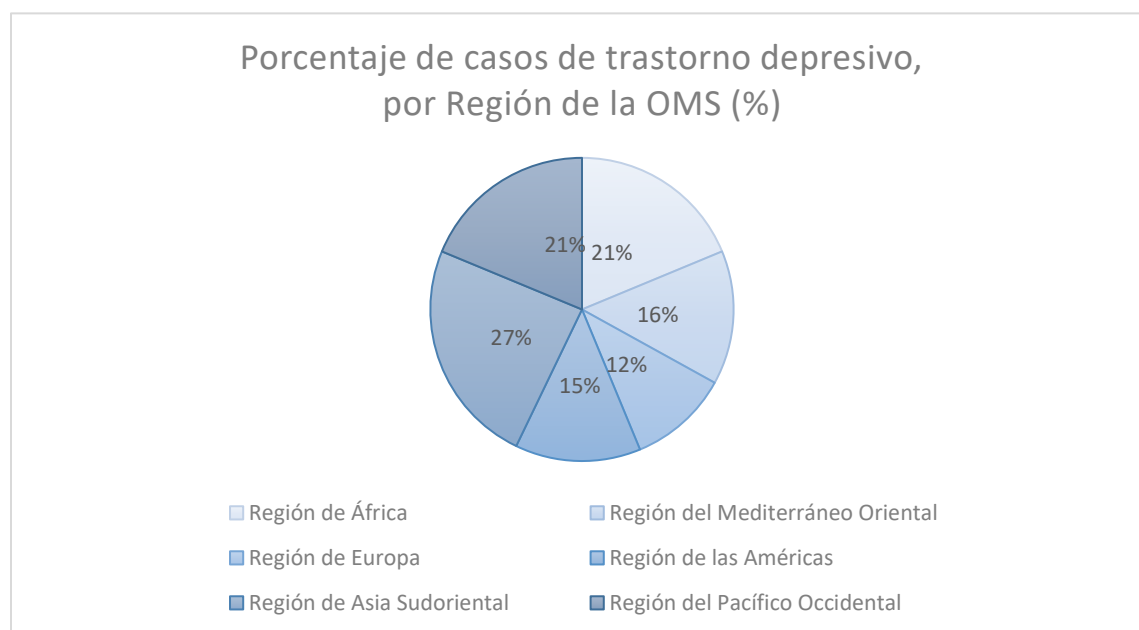
Fuente: San, (2011).

Según la Organización Panamericana de la Salud (OPS, 2015), cerca de 50 millones de personas viven con depresión en la región de las Américas, lo que incorpora el 5% de la población. Sin embargo, en las últimas estimaciones, según la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2017), más de 350 millones de personas en el mundo sufren de depresión, siendo esta la protagonista de una de las causas principales de problemas de salud y de discapacidad en el mundo.

Uno de los desenlaces más fatales de la depresión y de las enfermedades mentales es el suicidio, el cual, según la OMS (2020), se exhibe en más de 800 000 personas cada año. Se menciona que para el año 2016, el suicidio fue la segunda causa principal de defunción en la edad de 15 a 29 años en todo el mundo. Adicionalmente, se estima que alrededor del 20% de los intentos de suicidio ocurren por medio de la autointoxicación con plaguicidas, los cuales se presentan mayoritariamente en países de ingresos bajos y medianos en las zonas rurales agrícolas.

Para el año 2015, según la OPS (2017), la depresión afectó un 4,4% de la población mundial (322 millones de personas presentaron depresión). En este año se presentó una mayor incidencia en mujeres (5,1%) que en hombres (3,6%). Además, la prevalencia en este año, varió según la región. Para África, se estimó un 21% de prevalencia; para la región del Mediterráneo Oriental, un 16%; para la región de Europa, un 12%; para la región de las Américas, un 15%; para Asia Sudoriental, un 27%; y, por último, para la región del Pacífico Occidental un 21% (Figura 7).

Figura 7. Porcentaje de Casos de Trastorno Depresivo por Región de la OMS (%)



Fuente: OPS, (2017).

En cuanto a Costa Rica, las enfermedades mentales, entre ellas la depresión, han presentado un aumento en los últimos años. Según Macanche, González y Cruz (2004), la prevalencia de estas se ve afectada por diversos factores, como los sociales, culturales, psicológicos y biológicos. La pobreza es una situación que forma parte de los factores sociales y que posee un gran peso en la prevalencia de las mencionadas enfermedades. Según el octavo informe del Estado de la Nación, en las viviendas la pobreza varió entre el 21,5% en 1996 a un 20,3% en el 2001. Por otro lado, el desempleo simbolizó el 5 y el 6% en Costa Rica en los últimos seis años, siendo este un factor de gran relevancia en la pobreza que, por ende, repercute en el aumento de las enfermedades mentales.

Determinar la epidemiológica de la depresión es de gran importancia para establecer la magnitud y distribución que poseen los trastornos mentales en una población estudiada. Gracias a esto, para la población costarricense de una edad entre 15 y 64 años, en el año 2000, se pudo estimar

que, para ese año alrededor de 37.000 personas habían sufrido esquizofrenia, más de 170.000 personas habían sufrido trastornos de depresión y 300.000 sujetos habían sufrido ansiedad (Tabla 4) (Macanche, González y Cruz, 2004).

Tabla 4. Trastornos Psicológicos en Costa Rica para el Año 2000

Trastorno psicológico	Cantidad de personas (miles)
Trastorno esquizofrénico	37.000
Trastornos depresivos	170.000
Trastornos de ansiedad	300.000

Fuente: Macanche, González y Cruz (2004).

Según el Ministerio de Salud de Costa Rica (2014), antes no se realizaba un control adecuado de los casos de depresión en el país y por esto, desde el año 2012 se comenzaron a realizar las notificaciones de carácter obligatorio de los intentos de suicidio en el país, esto con el objetivo de pasar de un modelo asistencial, a uno con un enfoque a nivel comunitario y con participación social. Con el fin de proporcionar un mayor control de las enfermedades mentales del país, se convirtió de carácter obligatorio la declaración de la depresión, la esquizofrenia, el intento de suicidio y el trastorno bipolar que afecta la población, esto gracias al Decreto Ejecutivo N°37306.

Gracias al Sistema de Vigilancia de la Salud de Costa Rica, en el año 2013 se estimó los datos estadísticos sobre el comportamiento e incidencia de los trastornos mentales. Para la esquizofrenia, se registraron 215 casos y la provincia que más se vio afectada fue San José con 113 casos. El trastorno bipolar registró 152 casos y el grupo de edad más afectado fue el de 70 a 74 años de edad. Para la depresión se sumó 41,576 casos nuevos durante el 2013 y 74% se exhibió en mujeres. Los cantones con casos de depresión más altos fueron Vásquez de Coronado, Palmares, San José y Cañas (Tabla 5 y 6) (Ministerio de Salud de Costa Rica, 2014).

Tabla 5. Casos de Enfermedades Mentales en Costa Rica para el Año 2013

Trastorno psicológico	Total de casos
Depresión	41576
Intentos de suicidio	888
Suicidio	313
Trastorno Afectivo Bipolar	152
Esquizofrenia	215

Fuente: Ministerio de Salud de Costa Rica, (2014).

Tabla 6. Casos Registrados de Depresiones Según Región de Salud Costa Rica 2013

Región	Número de casos
Central Sur	19821
Central Este	2029
Central Norte	7662
Occidental	2499
Huetar Norte	1461
Chorotega	1957
Pacífica Central	2798
Huetar Caribe	400
Brunca	2949
Total	41576

Fuente: Ministerio de Salud de Costa Rica, (2014).

En cuanto al suicidio, para el periodo 2010-2013, se reportó un total de 1208 casos, de los cuales el 85,8% fueron hombres, 51,57% de estos ocurrieron en la residencia y el método más utilizado fue el ahorcamiento (58,8%), seguido del envenenamiento (21,8%). En lo que concierne a los intentos de suicidio, se informó un total de 888 en el año 2013, de los cuales el 63.85% fueron por parte de mujeres (Ministerio de Salud de Costa Rica, 2014).

Para el año 2015, según la OPS (2017), la región de América tuvo un total de 48.16 millones de personas que padecieron depresión (lo que equivale al 15%). Numerosos países de esta región presentaron cifras elevadas de personas que padecen la enfermedad, entre ellas se encuentra Costa Rica, donde se reportó un total de 216 608 casos, lo que corresponde al 4,7%. Para este mismo año, adicionalmente, se reportó un total de 211 997 casos (4,6%) de personas que padecieron ansiedad.

Por otro lado, en la población geriátrica es muy común que se presenten enfermedades como la depresión. Según Gonzáles y Marín (2015), la depresión afecta en gran parte a los adultos mayores y en Costa Rica no hay un control epidemiológico adecuado, sobre todo en esta población. Se informa que, en un centro de estudios se aplicó a 46 beneficiarios el Test de Yesavage, en el cual se obtuvo que el 31% de la población mostró riesgo de depresión y el 13% presentó depresión ya diagnosticada, siendo esta más frecuente en el sexo femenino. Además, se estableció que mientras

más bajo era el nivel de educación, más se mostraron personas con características depresivas, ya que se obtuvo una mayor proporción de dicha enfermedad en personas analfabetas.

En cuanto a la población juvenil (adolescentes y niños), se ha ido incorporando y dado una mayor importancia a la depresión en este grupo etario, debido a que existe un gran desconocimiento y falta un control adecuado de su diagnóstico. Según mencionan Falcato, Muñoz y Urquiola (2017), uno de cada cinco adolescentes tendrá un cuadro depresivo antes de los 18 años de edad. La etapa en que mayoritariamente se presenta la depresión es entre los 13 y los 18 años de edad, presentándose en esta una incidencia casi similar a la de los adultos.

Se menciona que la mayor parte de los casos de depresión en adolescentes pasan desapercibidos, y por ende no se recibe un abordaje terapéutico adecuado. Por lo tanto, se señala a esta etapa como una de las más influyentes y críticas en las repercusiones de la enfermedad, debido a que el suicidio es la tercera causa de muerte de la población joven de entre los 15 y 25 años, y puede ser el resultado de un episodio de depresión previo que no fue tratado (Falcato, Muñoz y Urquiola, 2017).

Diversos estudios señalan que la prevalencia de la enfermedad es del 2,8% en niños (es decir menores de 13 años), y se aumenta a un 5,7% en adolescentes y adultos jóvenes. La prevalencia de dicha enfermedad durante esta etapa de la vida es mayor en las mujeres que los hombres, y, además, se menciona que se presentan síntomas principalmente relacionados a una disminución severa en el desempeño cotidiano, dificultad de comunicación y una minoría presenta suicidalidad (Falcato, Muñoz y Urquiola, 2017).

En lo que concierne a Costa Rica, según el Ministerio de Salud (2014), el grupo en el que más se mostraron intentos de suicidio, fue entre los 15 y 19 años, para el año 2013. Numerosos componentes potencian esta situación, como lo es el manejo inadecuado de la frustración, la aceptación por parte del grupo de pares, la crianza, situaciones de violencia intrafamiliar, el desempleo, las relaciones familiares disfuncionales, falta de acceso de medios económicos o endeudamiento. Según el Dr. Allan Rímola Rivas, Director de la Secretaría Técnica de Salud Mental, el 67% de los casos en Costa Rica se encuentran en edades de los 15 a 49 años.

Por otro lado, según García (2010), la prevalencia de la depresión juega un papel importante en las enfermedades crónicas y terminales, una de las más importantes, el cáncer. Sin embargo, se presenta cierta dificultad para exponer el diagnóstico de dicha enfermedad en esta población como tal, debido a que, por su estado de salud y tratamientos empleados en específico, el paciente se

encuentra afectado y, por ende, no se dicta de manera adecuada la presencia de la enfermedad. En diversos estudios se ha demostrado que la prevalencia de esta enfermedad en pacientes con cáncer es del 33%, no obstante, este porcentaje varía de acuerdo del método empleado para diagnóstico.

Fisiopatología

La fisiopatología de la depresión no se conoce a ciencia cierta, existen muchos hallazgos que la orientan, sin embargo, depende mucho de las causas de la misma. La depresión por sí misma es una enfermedad que se ha catalogado como multifactorial, lo cual obstaculiza su entendimiento y origen orgánico. Puede tener numerosas causas tanto exógenas como endógenas, no obstante, los neurotransmisores, la anatomía neurológica, el estrés y la genética juegan un papel importante en su fisiopatología y se ha documentado que estos factores en conjunto con situaciones externas y/o desencadenantes son las que la generan (Dávila, González, Liangxiao y Xin, 2016).

Según Guadarrama, Escobar y Zhang (2006), la genética como tal, juega un papel importante en pacientes que muestran formas graves de depresión. En estos pacientes se ha encontrado que existen marcadores genéticos localizados en los cromosomas X, 4, 5, 11, 18 y 21. Se ha observado que existe polimorfismo en la región promotora del gen que codifica el transportador de la serotonina, se menciona que los sujetos con una o dos copias del alelo corto del 5-HTT mostraron más síntomas depresivos, depresión diagnosticable y tendencias al suicidio cuando se ponían en contacto con eventos estresantes.

Además de la genética, la depresión es una enfermedad con numerosos síntomas, factores desencadenantes y que, por el lugar donde se sitúan la mayoría de estos (el cerebro), es muy difícil conocer con exactitud los demás mecanismos involucrados en su fisiopatología. Según Sequeira y Fornaguera (2009), los mecanismos asociados con el estrés son parte primordial del desarrollo de la enfermedad, así como las alteraciones a nivel del eje hipotalámico hipofisario suprarrenal (HHS), cambios en las vías de señalización, alteración en la neurotransmisión de monoaminas, y la neurogénesis. Con base en esto, surgen distintas teorías o hipótesis.

Hipótesis monoaminérgica.

En la fisiopatología de la depresión, desde muchos años atrás ha surgido la hipótesis de que existe una disminución en los neurotransmisores a nivel cerebral. En estos desbalances, uno de los que más destaca es en la serotonina. Según Fernández (2015), la serotonina (5-hidroxitriptamina), es un neurotransmisor que ejercen propiedades farmacológicas y que posee la característica de que se produce por muchos tejidos. Esta es una amina biológica, que se sintetiza en el interior de

neuronas serotoninérgicas, su excitación se genera por medio de la despolarización celular, debido a la apertura de canales de calcio regulados por voltaje y se encuentra disminuida en todo el SNC generando así un desbalance que genera la depresión.

Esta hipótesis se sustenta también con la noradrenalina, la cual se cree que puede estar disminuida en pacientes que presentan depresión mayor (DM). La noradrenalina (NA) se forma en el *Locus coeruleus* (LC), la actividad de las neuronas del LC se acrecienta en la vigilia y en los episodios de estrés. El estrés de manera crónica ocasiona depresión reactiva, la falta del neurotransmisor (NA) y el desequilibrio con la serotonina antes mencionada pueden ser la causa de la depresión. La dopamina por su parte también es de suma importancia en la hipótesis monoaminérgica, en donde se cree que también existe un desbalance de dicho neurotransmisor (Guadarrama, Escobar y Zhang, 2006).

Según Hernández, Coronel, Aguilar y Rodríguez (2016), diversos estudios en los últimos años mencionan a la hipótesis monoaminérgica. En esta se menciona que la DM se genera por una menor cantidad circulante de las monoaminas anteriormente mencionadas en el cerebro, principalmente 5-HT, noradrenalina (NA) y dopamina (DA). Al parecer, esto sucede por una mayor tasa de degradación de las mismas. Hallazgos a través de imágenes con tomografía por emisión de positrones (PET) en pacientes con DM exponen que existe una mayor síntesis de la monoaminoxidasa A (MAO-A) en el tálamo, la corteza prefrontal (CPF), la corteza temporal, el hipocampo, el mesencéfalo y el núcleo accumbens (NAc), así como el hallazgo de que existe un polimorfismo G1463A en el gen de la hTPH2, lo que genera un déficit de 5HT y algunos estudios *postmortem* realizados en pacientes con DM, en donde se observó una menor densidad del transportador de NA en el *locus coeruleus* (LC) han contribuido a que esta hipótesis tenga mayor fuerza.

Según Goodale (2007), diversos estudios han relacionado a la dopamina con la depresión, debido a que han demostrado que existen niveles bajos de DA y de su metabolito, bajo nivel del transportador y de densidad de DA. Menciona que los niveles bajos de DA no solo se relacionan con el diagnóstico de la depresión como tal, sino que también pueden ser un indicador de gran importancia en cuanto a la severidad de la misma y el transcurso de esta, debido a que la depresión está inversamente relacionada a los niveles centrales de DA.

Sin embargo, según Cowen (2008), diversos críticos han discutido esta hipótesis en los últimos años. Han diferido de que existe una disminución de 5-HT y que esta está relacionada con la depresión. Además, han acusado a la industria farmacéutica de usar a algunos antidepresivos

como los ISRS como una estrategia de marketing sin evidencia que respalde su eficacia. Con el fin de apoyar la hipótesis inicialmente planteada, se mostraron evidencias acerca de la efectividad de esta clase de fármacos (ISRS) como tratamiento de la depresión, principalmente gracias a estudios sobre el triptófano. Una de las más confiables evidencias obtenidas, correspondía a una reducción en la recaptación de 5-HT por las plaquetas y la presencia de reducidos niveles de triptófano (Tabla 7).

Tabla 7. Anormalidades en los Mecanismos de la 5-HT en Pacientes Deprimidos

Medida 5-HT	Anormalidad reportada en pacientes deprimidos
Captación de plaquetas 5-HT	Disminuida
Unión plaquetaria imipramina	Baja
Unión al receptor plaquetario 5-HT _{2A}	Incrementado
Triptófano en plasma	Baja
LCR 5-HIAA	Baja
Respuesta de la prolactina a los bloqueadores de la recaptación de 5-HT	Disminuida
Unión al receptor cerebral 5-HT _{1A} (PET)	Disminuida
Unión al receptor cerebral 5-HT _{2A} (PET / SPET)	Baja, aumentada y normal
Medida 5-HT	Anormalidad reportada en pacientes deprimidos
Unión 5HTT cerebral (PET / SPET)	Baja, aumentada y normal

Fuente: Cowen, (2008).

Gracias al desarrollo de técnicas de provocación neuroendocrina, se permitió evaluar la función de 5-HT en el cerebro de pacientes deprimidos no medicados. Las investigaciones arrojaron anomalías en la función cerebral de 5-HT. Además, se encontraron cambios consistentes al usarse inhibidores de la recaptación de 5-HT. Se ha relacionado alteraciones en la liberación de prolactina con la serotonina y esta podría estar asociada con la vulnerabilidad a la depresión en lugar del estado sintomático agudo. La respuesta de la prolactina a la administración intravenosa de citalopram permanece atenuada incluso cuando los pacientes se han recuperado y abandonado el tratamiento farmacológico. Además, gracias a técnicas novedosas, se ha evidenciado que la densidad de unión de los receptores 5-HT_{1A} muestra una disminución generalizada en pacientes con depresión (Cowen, 2008).

Como una forma para validar esta hipótesis, se han realizado pruebas con triptófano, en las cuales se evalúa el efecto que se produce al reducirse los niveles de la función 5-HT mediante la técnica "agotamiento del triptófano" (TRD). Se reduce el triptófano en plasma y cerebro mediante la administración de una mezcla libre del aminoácido triptófano. Debido a que la conversión de triptófano en 5-hidroxitriptófano por la triptófano hidroxilasa es el paso limitante en la síntesis de 5-HT. TRD puede producir una disminución transitoria de la actividad cerebral de 5-HT en pacientes deprimidos, mientras que no produce cambios constantes en voluntarios sanos. Esto sugiere que, en aquellos con factores de riesgo de depresión, la disminución de la función 5-HT cerebral puede causar sintomatología clínica depresiva, curiosamente pasó lo mismo cuando las catecolaminas se agotaron con ametil-para-tirosina. (Cowen, 2008).

Según Ruhé, Mason y Schene (2007), en concordancia con lo anterior, producir un agotamiento de las monoaminas (tanto 5-HT como noradrenalina y dopamina) no disminuye el estado de ánimo en controles sanos. Sin embargo, en los controles sanos con antecedentes de familiares de trastorno de depresión mayor, el estado de ánimo disminuye ligeramente. En pacientes que estaban previamente deprimidos, pero en remisión, el implemento de estas técnicas disminuye moderadamente el estado de ánimo.

El eje hipotalámico hipofisiario-suprarrenal (HHS).

Otra teoría de gran importancia en la fisiopatología de la depresión es la hiperreactividad del eje hipotalámico hipofisiario-suprarrenal (HHS) y la respuesta al estrés. Sequeira y Fornaguera (2009) mencionan que el estrés se regula gracias a este eje. Su actividad se ve activada por la estimulación inflamatoria, física o psicosocial. En esta desregulación, según Silva (2002), se genera un trastorno en la liberación de cortisol principalmente. En el núcleo paraventricular del hipotálamo, hay unas neuronas encargadas de liberar el factor liberador de corticotrofina (CRF), el cual estimula en la hipófisis a las células productoras de la hormona adenocorticotrofina (ACTH), lo que lleva a la estimulación de la secreción de glucocorticoides GC en la corteza suprarrenal, sobre todo lleva a la liberación de cortisol, y, por último, se genera una retroalimentación negativa que genera una circulación normal del cortisol.

Diversas investigaciones insinúan que la desregulación hipotalámica primaria que sucede en la depresión tiene relación con el número mayor de neuronas que contienen CRF en el núcleo paraventricular, lo que generaría una hipersecreción de CRF por el hipotálamo. Con esto, se genera un crecimiento en el tamaño de la hipófisis y un aumento de la secreción de ACTH, lo que a su vez

lleva a un crecimiento de la glándula suprarrenal y, por ende, a un aumento de los niveles basales de cortisol, esto a su vez, genera una alteración de los receptores de GC. Muchos de los síntomas depresivos serían provocados por esta alteración. Por su parte, la hipercortisolemia está asociada con una reducción de la neurogénesis en el hipocampo. Un hipocampo que no funciona de forma adecuada puede estar asociado a algunos de los síntomas depresivos presentes en los pacientes (Silva, 2002).

En pacientes con distintas clases de depresión, se presenta una alteración del HHS y esta función se normaliza con el tratamiento de antidepresivos. Se menciona que eventos estresantes a tempranas edades tienen una secuela en la vida adulta y pueden convertirse en factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad. El CRF tiene un papel en la regulación del eje HHS, el control del apetito, el comportamiento asociado con el estrés, la regulación cardiovascular, la respiración, el estado de ánimo y la regulación del flujo sanguíneo cerebral, lo cual podría explicar muchos de los síntomas que se presentan en esta enfermedad (Sequeira y Fornaguera, 2009).

Según Dávila, González, Liangxiao y Xin (2016), la prueba con dexametasona es una de las herramientas que se ha utilizado para sustentar esta teoría. En una gran cantidad de los pacientes con depresión, no se genera una disminución de la secreción de cortisol endógeno cuando se administra el glucocorticoide dexametasona, lo cual evidencia que existen alteraciones en la secreción de este glucocorticoide y, por ende, una alteración en la regulación por retroalimentación y pone en manifiesto la existencia de una hiperactividad del eje. Al administrar hormona liberadora de corticotropina (CRH) en pacientes deprimidos, se genera una disminución de la liberación de ACTH, sin embargo, no se modifican las concentraciones del cortisol.

Eje hipotálamo-hipófisis-tiroideo (HHT).

Algunos de los pacientes que padecen depresión presentan alteraciones en el eje hipotálamo-hipófisis-tiroideo (HHT). Silva (2002) menciona que existe un decaimiento del ritmo circadiano encargado de la liberación de la hormona tiroidea, con pérdida del pico normal de liberación de la hormona estimulante de la tiroides (TSH) por las noches. Esta anomalía está relacionada con las aumentadas concentraciones que se evidencian de la hormona liberadora de tirotrófina (TRH) en el líquido cefalorraquídeo, presente en algunos pacientes depresivos. El aumento en la liberación de TRH puede conducir a la regulación a la baja de los receptores de TRH en la hipófisis anterior en las células tirotróficas. Con la administración de TRH en el líquido

cefalorraquídeo por medio de inyección intratecal, se puede ejercer un efecto antidepresivo de acción rápida.

Receptores alterados.

Debido a los estudios *postmortem* que se han realizado en los últimos años en pacientes depresivos, se ha logrado evidenciar un aumento en la densidad de los receptores de serotonina, este mecanismo fisiopatológico es de gran importancia y posee una estrecha relación con la hipótesis monoaminérgica. Se genera una regulación de tipo compensatoria en el número y funcionalidad de los receptores debido al agotamiento de los neurotransmisores de monoaminas. Estos dos parámetros (número y funcionalidad) se pueden estudiar con métodos que miden la densidad (B_{max}) y la afinidad (Kd) de los receptores (Moreno, Campos, Lara y Torner, 2005).

Moreno, Campos, Lara y Torner (2005) mencionan que la disfuncionalidad de los autorreceptores 5HT1A está involucrada en pacientes con depresión y otras enfermedades como la ansiedad y el alcoholismo. Según Hernández, Coronel, Aguilar y Rodríguez (2016), un polimorfismo C(-1019)G en el gen del receptor 5HT1A, podría estar relacionado con la fisiopatología de la enfermedad. Debido a un cambio en el nucleótido se genera una transcripción diferente en el SNC, lo que genera la aparición de una mayor densidad del receptor en el rafe dorsal (RD) y mayor asociación con la DM, provocando una menor liberación de serotonina, ya que este receptor controla la liberación de 5-HT desde el soma neuronal en la corteza cerebral y el sistema límbico. En palabras más sencillas, el receptor se encuentra autoinhibido y el uso de antidepresivos desensibiliza al receptor por medio de un antagonismo, generando así una respuesta terapéutica adecuada.

Se ha señalado que existe una menor densidad del receptor postsináptico 5HT1A en la amígdala, la CPF y el hipocampo, gracias a los estudios con PET que se han realizado en pacientes no tratados. Este receptor se localiza en el soma y en las dendritas basales de las neuronas piramidales, en donde este genera un eflujo de K^+ . El uso con antidepresivos genera un aumento en la transmisión de 5HT, además, se menciona que la menor densidad del receptor puede indicar que en la DM ocurren variaciones en el procesamiento de la información, así como en la retroalimentación entre la corteza y el sistema límbico, lo cual podría implicarlo en su papel en la conducta afectiva y cognitiva de la enfermedad (Hernández, Coronel, Aguilar y Rodríguez, 2016).

Según Moreno, Campos, Lara y Torner (2005), los receptores 5HT2A que se encuentran en las plaquetas, específicamente, en la membrana, han demostrado estar presentes en una mayor

densidad en pacientes con depresión mayor, sin embargo, estos datos han variado mucho en distintos estudios. Con el objetivo de evidenciar cambios, se han administrado agonistas 5HT1A y 5HT2/1C, en los cuales se ha observado que los pacientes deprimidos presentan una desregulación serotoninérgica que es secundaria a la liberación de serotonina, más que a la alteración de la sensibilidad de los receptores.

Según Sharp y Cowen (2011), antidepresivos selectivos por serotonina (ISRS) generan su efecto mediante la inhibición de la recaptura de serotonina; sin embargo, poseen distintas hipótesis sobre que receptores estimulan. La última teoría propuesta es que, al generar un aumento de 5-HT, inmediatamente los autorreceptores la detectan en las somatodendritas (5-HT1A) y en terminales nerviosas (5-HT1B) de las neuronas 5-HT, para desencadenar una caída en el disparo de 5-HT y 5-HT sináptico: la evidencia sugiere que, con el tratamiento antidepresivo continuo, 5-HT1A y los autorreceptores 5-HT1B se desensibilizan permitiendo subir a 5-HT.

Hjorth, Bengtsson, Kullberg, Carlzon, Peilot y Auerbach (2000) mencionan que el tratamiento con estos antidepresivos, en combinación con antagonistas de los autorreceptores, puede proporcionar un medio más rápido y quizás más eficaz de potenciar la neurotransmisión de 5-HT. Estudios que realizaron aportan evidencia experimental directa del rol clave que posee la retroalimentación mediada por autorreceptores 5-HT1A para restringir el efecto de elevación [5-HT]_{ec} de un compuesto antidepresivo ISRS representativo, citalopram, en el cerebro de la rata. El tratamiento combinado con citalopram y un antagonista selectivo del receptor 5-HT1A dio como resultado una duplicación aproximada del [5-HT]_{ec} en comparación con el visto después del ISRS solamente.

El pindolol se ha utilizado como antagonista de los autorreceptores de 5-HT en los estudios destinados a aumentar la eficacia clínica de los ISRS y otros antidepresivos en el hombre. Se ha demostrado que la liberación de 5-HT se reduce notablemente en agonistas del (auto)receptor 5-HT1A de acción directa, mientras que los antagonistas correspondientes tienen poco efecto en la producción basal de 5-HT, indicando que los autorreceptores de 5-HT1A no son tónicamente activos bajo condiciones normales. Además, en trabajos recientes se ha evidenciado que los receptores postsinápticos 5-HT1A pueden transmitir retroalimentación negativa a las células 5-HT en los núcleos de rafe. También se establece que administrar bloqueadores de 5-HT1A y 5-HT1B junto con citalopram da lugar a una respuesta más fuerte de [5-HT]_{ec} que cuando cualquiera de los

dos conjuntos de autorreceptores está bloqueado por separado (Hjorth, Bengtsson, Kullberg, Carlzon, Peilot y Auerbach, 2000).

Sin embargo, según Blier y Ward (2003), existen numerosos estudios que mencionan que los agonistas del receptor postsináptico 5-HT_{1A} son útiles para el tratamiento de la depresión. Medicamentos de azapirona, que actúan como agonistas de los receptores 5-HT_{1A}, ofrecen un mecanismo de acción totalmente distinto a los inhibidores de la monoaminoxidasa, antidepresivos tricíclicos, ISRS, u otros antidepresivos. Algunos de estos agentes han demostrado efectos clínicos antidepresivos, ansiolíticos y han demostrado eficacia en el tratamiento de la depresión mayor. Algunos como la ipsapirona y el flesinoxan también han demostrado eficacia clínica.

Se ha demostrado que, al administrar un agonista 5-HT_{1A}, se produce un efecto inhibitorio por la selectividad sobre los receptores presinápticos. Sin embargo, en el hipocampo, la mayoría (no todos) de estos agonistas actúan como agonistas parciales en las neuronas piramidales, en estudios tanto *in vivo* como *in vitro*. En vivo, el mismo fenómeno puede ser demostrado por primera vez usando agonistas de 5-HT_{1A} para producir una fuerte inhibición de la velocidad de disparo de estas neuronas y luego restaurando el disparo con un agente excitador. Entonces, si el 5-HT se aplica en presencia del agonista 5-HT_{1A}, su acción inhibitoria habitual se verá notablemente atenuada o abolida (Blier y Ward, 2003).

En los últimos años, se ha documentado en estudios con animales que la estimulación de los receptores 5-HT_{1A} post-sinápticos produce cambios similares a los de antidepresivos convencionales. Al administrarse un agonista (buspirona) en combinación con un antagonista del autorreceptor (pindolol) se evidenció que los pacientes deprimidos mejoraron rápidamente, incluso mejor que la combinación buspirona y antidepresivos tricíclicos que no bloquean el 5-HT. Lo anterior explica la importancia de la desensibilización del autorreceptor 5-HT_{1A} en el efecto antidepresivo de los agonistas del 5-HT_{1A}. Esto indica que cuando la desensibilización del autorreceptor 5-HT_{1A} es desviada bloqueándola, la respuesta de los antidepresivos puede acelerarse (Blier y Ward, 2003).

Otra hipótesis que argumenta la respuesta positiva que se genera al administrar los agonistas 5-HT es que, en los pacientes con depresión, los agonistas parciales del 5-HT_{1A} aumentan la transmisión de 5-HT en los receptores 5-HT_{1A} postsinápticos, debido a los bajos niveles de transmisión endógena y el agonista exógeno no competen entre sí, sino que actúan en sinergia. (Blier y Ward, 2003).

Adicionalmente, se menciona a la psilocibina como un posible tratamiento con acción en los receptores de serotonina. Hay diversos ensayos clínicos que demuestran el potencial antidepresivo del empleo de la psilocibina, la evidencia sugiere una acción agonista del receptor 5-HT_{2A}. Al estimular este receptor se puede evocar cambios en la plasticidad neuronal para producir una mejora duradera en el estado de ánimo. La plasticidad neuronal y las hipótesis neuropsicológicas de la acción antidepresiva no son mutuamente excluyentes, el aumento de la plasticidad neuronal dentro los circuitos neuronales críticos podrían proporcionar el sustrato neuronal, a través del cual los aumentos agudos en el procesamiento emocional positivo conducen al reaprendizaje de asociaciones emocionales positivas que finalmente producen mejoras en el estado de ánimo (Sharp y Cowen, 2011).

Por otra parte, el receptor adrenérgico alfa-2 es de gran importancia en la depresión. Como se mencionó en la teoría monoaminérgica, la adrenalina posee gran relevancia en la fisiopatología de la enfermedad. Según Retamal (2001), cuando este autorreceptor es estimulado por la adrenalina genera un bloqueo en la liberación de la misma. Hernández, Coronel, Aguilar y Rodríguez (2016) mencionan que este receptor se encuentra con un aumento de densidad de gran importancia en los pacientes con depresión, esto hace que en la corteza y el sistema límbico suceda una menor liberación de NA, generando a su vez, las alteraciones antes expuestas en la teoría monoaminérgica.

El papel de la inflamación.

La fisiopatología de la depresión se ha relacionado con muchas enfermedades crónicas que conllevan una respuesta inflamatoria. Las citoquinas inflamatorias se han encontrado aumentadas de manera consecutiva en la sangre de pacientes deprimidos, se ha encontrado un aumento de proteínas de la fase aguda (alfa1-antitripsina, haptoglobina, ceruloplasmina, alfa1-ácido glucoproteína, y fracciones de globulina alfa1 y alfa2) y una disminución de las proteínas negativas albúmina y transferrina, que son parte de la respuesta aguda (Dávila, González, Liangxiao y Xin, 2016).

El estrés crónico está relacionado directamente con esta respuesta inflamatoria. Son numerosas las vías por las cuales este actúa y conlleva a la subsecuente depresión: la sobreactivación del eje HHS, en sinergia con la activación de la amígdala, que promueven la liberación de citocinas proinflamatorias (interleucinas [IL] IL-1beta y el factor de necrosis tumoral alfa [TNF-alfa]), que generan por su parte la activación del NFκB (factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B), lo que genera un aumento de la producción de IL-6 e

IL-8, lo que aumenta la producción de interferón gamma (INF-gamma) por las células T y desarrolla la producción de proteínas de fase aguda. Estos cambios generan la desensibilización de los receptores a GC, la disminución de la disponibilidad de neurotransmisores monoaminérgicos y, la acción de factores neurotróficos, lo que conlleva la enfermedad (Dávila, González, Liangxiao y Xin, 2016).

Causas

Pérez-Padilla, Cervantes-Ramírez, Hijuelos-García, Pineda-Cortés y Salgado-Burgos (2017) mencionan que las causas de la depresión son complejas, ya que pueden ser de muchas índoles. Puede ser por genética, disfunción neurotransmisora, origen fisiológico u hormonal, ocasionada por el estrés y factores psicológicos y sociales. Se ha estudiado mucho, a lo largo de los años, las aminas biológicas (dopamina, serotonina y noradrenalina), como se mencionó en el apartado anterior; sin embargo, la predisposición a padecer la enfermedad se relaciona con la interacción de la vulnerabilidad genética con el ambiente.

Botto, Acuña y Jiménez (2014) mencionan que la depresión presenta numerosas clasificaciones y con base en ellas pueden determinarse muchas veces sus posibles causas o detonantes, que también son de gran importancia para poder predecir la evolución de la misma, así como la respuesta a los tratamientos. Entre los tipos de depresión se encuentran, según Botto, Acuña y Jiménez (2014): “melancólica, atípica y psicótica; la depresión bipolar; subtipos como la depresión estacional o con predominio de síntomas somáticos, crisis de pánico o síntomas obsesivos; la depresión que acompaña a enfermedades físicas y, por último, la pseudodemencia depresiva” (p.1298).

Existen muchos modelos propuestos que buscan establecer teorías etiopatogénicas, debido a que el término depresión mayor parece no ser un término suficientemente válido y confiable para establecer la etiología de la enfermedad. A lo largo de los años, se han establecido dos modelos para comprender la etiología de la depresión: el unitario y el binario. Según Botto, Acuña y Jiménez (2014):

El modelo unitario plantea que la depresión es el resultado de una vía final común psicobiológica, independientemente de sus causas o desencadenantes. Según éste, la depresión es una entidad única que varía sólo en función de su gravedad. El modelo binario, por el contrario, considera dos subtipos de depresiones (cada una

con mecanismos etiopatogénicos diferentes): las endógenas/psicóticas y las neuróticas/reactivas (p.1298).

Factores genéticos.

Según Pérez *et al.* (2017), dentro de la etiología de la depresión más allá de los modelos empleados, una de las teorías que más ha adquirido fuerza en los últimos años es la genética. Se ha propuesto que la depresión se origina cuando interaccionan factores genéticos y eventos ambientales que desencadenan alteraciones en la liberación de las monoaminas. Hasta la fecha se han reportado casi 200 genes involucrados en el trastorno de depresión. De estos 200 genes, 7 de ellos representan mayor importancia; 5HTTP / SLC6A4, APOE, DRD4, GNB3, HTR1A, MTHFR y SLC6A3, algunos están implicados en afectaciones del volumen de áreas cerebrales, mutaciones en las regiones genéticas implicadas en la función anómala del eje HHS. También, según Pérez *et al.* (2017): “se ha reportado que los patrones de metilación en el ADN que codifica para el BDNF, se han asociado con la severidad de la depresión y la presencia de ideación suicida” (p.84).

Factores sociales.

Otro de los factores por tener en cuenta en el desarrollo o aparición de la depresión es el factor social. Según Álvaro, Garrido y Schweiger (2010), la persona es un ser racional, que procesa la información que obtiene del medio externo de forma consiente y voluntaria. Por tanto, un fallo en el procesamiento de esa información proveniente del exterior puede generar un deterioro psicológico en las personas depresivas, caracterizado por la deformidad de la realidad. Sin embargo, aquí se estarían ignorando los factores sociales que pueden producir la enfermedad.

Existen modelos teóricos que han destacado el papel que juegan los factores sociales en la depresión. El estrés es uno de ellos, este puede suponer una amenaza para el equilibrio psicológico, es una situación de adaptación que evoca efectos negativos. El modelo transaccional del estrés de Lazarus y Folkman (1986), pone en evidencia que el efecto de los estresores depende no solo de la valoración que el individuo hace del exterior, sino también de los recursos de adaptación que posee el mismo. Este modelo, y muchos otros relacionados con el estrés, también tienen sus bases teóricas que lo apoyan como un agente que puede desencadenar o producir depresión (Álvaro, Garrido y Schweiger, 2010).

Por otra parte, la depresión se presenta en mayor proporción en las mujeres que en los hombres, por lo que algunos autores indican que hay una relación social que genera esta mayor prevalencia. Curto, Grau, Fortuño, Riobóo y Vidal (2011) mencionan que la mujer a lo largo de los

años se ha sometido a numerosas cargas sociales, falta de equidad laboral, menor autoestima e inferioridad, roles de género que generan mayor depresión en las mujeres. Aquellas depresiones que son menos graves, neuróticas, que tienen mayor efecto social, son las que afectan más a las mujeres. Se menciona que a las mujeres suelen otorgárseles tareas más aburridas, repetitivas, con contratos y jornadas peores, con un menor sueldo, lo que lleva a un mayor cansancio y fatiga psicológica, que pueden estar relacionados con la mayor prevalencia de la depresión en el sexo femenino.

En concordancia con lo anterior, la mujer presenta una mayor prevalencia de la depresión, de acuerdo a muchos factores sociales, sin embargo, no se debe dejar de lado la menopausia y la perimenopausia, las cuales suponen una etapa de mayor vulnerabilidad para padecer la enfermedad. La menopausia se cataloga como el tiempo en el que una mujer presenta una falta de su menstruación de 12 o más meses de duración sin una causa que lo explique y la perimenopausia es el periodo cercano a la aparición de la menopausia. En la perimenopausia se presenta una prevalencia de la depresión de un 30-40%. Esto sucede, según diversas teorías debido a una disminución de las hormonas como; estradiol, hormona foliculoestimulante (FSH) y hormona luteinizante (LH), también a otros factores psicosociales y culturales como; personalidad previa, presencia de acontecimientos negativos y aspectos culturales. Una disminución de los estrógenos en la menopausia está relacionada a su vez con una disminución de serotonina, ya que estos estimulan los niveles de serotonina y afecta la actividad de otros como la adrenalina (Sesma, Finkle, Gonzalez y Gaviria, 2013).

La depresión pre y postparto son muy comunes en las mujeres, sin embargo, también pueden presentarse en los padres. Según Orozco (2013), esta depresión se define por un episodio depresivo mayor, el cual inicia en las primeras 4 semanas después del nacimiento. Se caracteriza por un cuadro depresivo mayor no psicótico. Algunas de las causas de su apareamiento son los acontecimientos estresantes y la falta de apoyo por parte de la pareja de la mujer.

Por otra parte, la autoestima es otro factor social de gran importancia en el desarrollo de la enfermedad. La autoestima es una valoración de la identidad propia, que depende de la propia imagen, que agrupan procesos de interacción entre las personas y que nos dirige a los estados sociales de las personas que interactúan y a la estructura social de la que forman parte, por tanto, la autoestima se determina por la clase social a la que se pertenece. Esta se considera más como un síntoma de la depresión (Álvaro, Garrido y Schweiger, 2010).

Factores orgánicos.

De igual forma, en los últimos años se han sumado otras posibles causas orgánicas que pueden estar relacionadas con la depresión. Un acontecimiento muy importante a tomar en cuenta son las enfermedades terminales, como el cáncer. Según Campagne (2012), en el cáncer, tanto la respuesta a nivel físico como la psicológica al diagnóstico pueden generar la producción de síntomas depresivos. Sin embargo, no hay suficiente información que lo corrobore. En un estudio, se observó niveles de angustia psicosocial muy elevados en 2.642 pacientes, de ahí su asociación como una posible causa o desencadenante de la enfermedad. Otras de las enfermedades por tomar en cuenta son la enfermedad cardiovascular y cerebrovascular, diabetes, fibromialgia, virus de la inmunodeficiencia humana, menopausia y cualquier otro tipo de trastorno mental; todas estas relacionadas con la depresión.

En cuanto a las enfermedades cardiovasculares, se ha mostrado relación de la prevalencia de la depresión en estas. Romero (2007) menciona que, en pacientes con enfermedades coronarias, la prevalencia de la depresión es de entre 14% y 47%, siendo esta mayor en pacientes que presentan angina inestable de pecho y aquellos que están en lista de espera para cirugía. Estas circunstancias ejercen un gran estrés en quienes las padecen, y, por ende, se relacionan con la depresión, ya que la prevalencia de la misma puede deberse a un desajuste en el eje HSS y a factores psicosociales, calidad de vida, alimentación y falta de ejercicio.

Otra de las patologías de gran relevancia es la fibromialgia. Según Revuelta, Segura y Paulino (2010), esta representa un síndrome muy complicado, que se asocia con un dolor de tipo crónico y generalizado, con la aparición de diversos síntomas como la fatiga, la depresión y problemas de colon. Se presenta una prevalencia de la depresión en un 68% de los pacientes diagnosticados con fibromialgia, el 30% de los pacientes con este diagnóstico presentan depresión en algún momento de su enfermedad y un 22% presenta antecedentes de depresión. Esta enfermedad se relaciona con la depresión y otras enfermedades mentales por el curso crónico que conlleva. Es una patología que se utiliza como mecanismo de racionalización para problemas psicosociales, como mecanismo de afrontamiento o incluso como una forma de vida.

La deficiencia de vitaminas y minerales también se encuentra dentro de las posibles causas de la depresión. El metabolismo y la disfunción de estas han demostrado perturbar el ánimo de forma independiente. La dieta con almidón, eliminación del café, intolerancia al gluten, así como sensibilidades alimenticias se han relacionado con la depresión en algunos casos. Por su parte la

vitamina A, se relaciona con la plasticidad sináptica a largo plazo en el cerebro adulto. El empleo de ácido fólico, vitamina B_6 y B_{12} como tratamiento se asocia con una mejora de los síntomas depresivos. Por su parte la vitamina D, E, calcio, magnesio y otros minerales también se han asociado con la depresión Campagne (2012).

Manifestaciones clínicas y síntomas

La depresión es un tipo de trastorno del humor. Según la OMS (1995), en los trastornos del humor se altera la afectividad y esto tiende a la depresión. Se modifican las actividades y muchos de sus síntomas son secundarios a cambios del ánimo. Los episodios depresivos pueden ser leves, moderados o graves. En estos se presenta un descenso del humor, ánimo, menor energía, y disminución de la actividad. Se presenta a su vez, un deterioro o incapacidad para disfrutar, se pierde el interés, la concentración y hay presencia de cansancio.

Las alteraciones del sueño suelen ser uno de los síntomas más comunes. Por otra parte, también se afecta la autoestima de la persona y la confianza en sí mismos. Pueden acompañarse de síntomas somáticos, como despertar horas antes de que el despertador suene, pérdida de interés y el empeoramiento de la depresión por las mañanas. Estos episodios suelen acompañarse de sentimientos de culpa. Según la cantidad de síntomas que se presenten el episodio depresivo puede calificarse como; leve, moderado o grave (OMS, 1995).

En la depresión mayor según Hernández, Coronel, Aguilar y Rodríguez (2016), aparecen síntomas que se caracterizan por episodios en los que las emociones y pensamientos negativos existen en conjunto con un déficit cognitivo y alteraciones en la libido, el apetito y el sueño. Se incluyen síntomas como: sentimientos de tristeza, falta de ánimo; pensamientos negativos dirigidos al suicidio; déficit cognitivo afectando la motivación, la concentración, atención, la memoria, y una menor capacidad de tener pensamientos reflexivos; irritabilidad, disforia y falta de interés.

La depresión y los síntomas neurovegetativos se relacionan estrechamente. Según Chávez (2015), dentro de estos síntomas se encuentran; desregulación de la tensión arterial, secreción salival, fatiga, liberación de catecolaminas, menor o mayor apetito y alteraciones del ciclo vigilia-sueño. Estos síntomas son la representación física de la afectación emocional profunda que se presenta en la depresión. Los síntomas neurovegetativos muchas veces pueden enmascarar a la depresión haciendo más difícil su diagnóstico, ya que puede ser confundida con depresiones enmascaradas por la ansiedad, la constelación de quejas somáticas o/y la tensión.

Este tipo de depresión enmascarada genera síntomas que se vuelven crónicos con el tiempo y esto hace aún más difícil su determinación. Dentro de estos síntomas se encuentran: taquicardia que ocasiona disnea, debilidad generalizada, sensación glossofaríngea y sensación de opresión en el pecho. A su vez otros síntomas neurovegetativos que se presentan pueden ser; cefaleas, rigidez del cuello, zumbidos en los oídos y sensación de opresión en la cabeza. Por otra parte, son muy comunes los síntomas gastrointestinales, vomito, náuseas, pesadez, anorexia, estreñimiento, y diarrea. En mujeres puede aparecer, además, síntomas asociados con trastornos menstruales, genitourinarios y de pelvis (Chávez, 2015).

Según Chávez (2015), la depresión puede estar presente por muchos años enmascarada y puede generar el síndrome psicovegetativo. En este síndrome se pueden agrupar síntomas cardiovasculares, gastrointestinales, genitourinarios, presencia de cefaleas, obnubilación, estados dolorosos vagos. Las numerosas afectaciones que puede presentar el síndrome se agrupan en la siguiente tabla (Tabla 8).

Tabla 8. Síntomas del Síndrome Neurovegetativo

Tipo	Síntomas
Psicopatológicos	Dificultad de concentración. Fatiga psíquica. Tendencia a la irritabilidad y excitación. Sentimientos de ansiedad.
Psicosomáticos	Trastornos del sueño. Cansancio. Resistencia al esfuerzo. Vértigo. Tendencia a lipotimia. Aumento de secreción sudoral. Molestias circulatorias y pulmonares. Disminución del apetito. Anorexia y bulimia. Náuseas, sensación de hinchazón. Sequedad de boca.

	<p>Vómito.</p> <p>Opresión epigástrica dolorosa.</p> <p>Cefaleas.</p> <p>Dolores cervicales y escapulo-humerales, lumbalgias.</p> <p>Afectaciones sexuales.</p>
Somáticas	<p>Oscilaciones de la presión arterial.</p> <p>Hipotensión o hipertensión.</p> <p>Labilidad del pulso.</p> <p>Taquicardia.</p> <p>Palidez o congestión fugaz del rostro.</p> <p>Hipo e hiperacidez.</p> <p>Dispepsia funcional.</p> <p>Labilidad de la termorregulación.</p>

Fuente: Chávez (2015).

Diagnóstico

Trastorno de desregulación destructiva del estado de ánimo.

Según Esbec y Echeburúa (2011), los criterios de diagnóstico de la depresión, se basan en los síntomas y en las clasificaciones de la guía DSM-V. Existen diferentes clasificaciones de la depresión, y el diagnóstico de la enfermedad se basa en las mismas y los síntomas que se presentan. Según la American Psychiatric Association (2013), el primero es el trastorno de desregulación destructiva del estado de ánimo, en este se presentan: a) episodios de colera graves y recurrentes, los cuales se manifiestan verbalmente y/o en el comportamiento, se producen tres o más veces a la semana, b) estos criterios están presentes durante 12 o más meses y en este tiempo el paciente no ha tenido un periodo que durara tres o más meses consecutivos sin todos los síntomas anteriores.

Los criterios antes expuestos están presentes al menos en dos de tres contextos (casa, escuela, con los compañeros), y al menos uno de ellos es grave. El primer diagnóstico no se debe hacer antes de los 6 años o después de los 18 años. Los criterios comienzan antes de los diez años. Nunca ha habido un período bien definido de más de un día durante el cual se hayan cumplido todos los criterios sintomáticos, excepto la duración, para un episodio maníaco o hipomaníaco. Los comportamientos no se producen exclusivamente durante un episodio de trastorno de depresión

mayor y este diagnóstico no puede coexistir con el trastorno negativista desafiante, el trastorno explosivo intermitente o el trastorno bipolar, aunque puede coexistir con otros, como el trastorno de depresión mayor, el trastorno de déficit de atención con hiperactividad, el trastorno de conducta y los trastornos por consumo de sustancias) (American Psychiatric Association, 2013).

Trastorno de depresión mayor.

Según Santiago, Santos, Montesinos y Marín (2011), para diagnosticar este tipo de depresión se deben cumplir cinco o más de los síntomas siguientes, que han estado presentes durante el mismo período de dos semanas; al menos uno de los síntomas es (1) estado de ánimo deprimido o (2) pérdida de interés o de placer, a) Estado de ánimo deprimido la mayor parte del día, casi todos los días, b) disminución importante del interés o el placer por todas o casi todas las actividades la mayor parte del día, casi todos los días, c) pérdida importante de peso sin hacer dieta o aumento de peso, d) insomnio o hipersomnia casi todos los días, e) Agitación o retraso psicomotor casi todos los días, f) fatiga casi todos los días, g) Sentimiento de inutilidad, h) disminución de la capacidad para pensar o concentrarse e, i) pensamientos de muerte recurrentes

Trastorno depresivo persistente (distimia).

En este trastorno se presenta; a) estado de ánimo deprimido durante la mayor parte del día, durante un mínimo de dos años, b) debe presentarse dos o más de los síntomas (poca apetito, insomnio o hipersomnia, poca energía, baja autoestima, falta de concentración y/o desesperanza). c) durante dos años de la alteración, el individuo no ha estado sin síntomas (un año para niños y adolescentes). Los criterios a y b durante más de dos meses seguidos, d) los criterios para un trastorno de depresión mayor pueden estar continuamente presentes durante dos años, e) nunca se ha presentado un episodio maniaco o hipomaniaco y no se ha cumplido los criterios para trastorno ciclotímico (American Psychiatric Association, 2013).

Trastorno disfórico premenstrual.

a) Para este trastorno debe presentarse en la mayoría de las menstruaciones, al menos 5 síntomas, en la última semana antes del inicio de la menstruación, deben empezar a mejorar unos días después y hacerse mínimos o desaparecer en la semana después de la menstruación. b) uno o más de los siguientes síntomas deben estar presentes; labilidad afectiva intensa, irritabilidad intensa, estados de ánimo intensamente deprimido y ansiedad o tensión. c) uno o más de los siguientes síntomas han de estar presentes y hacer un total de 5 síntomas junto con los descritos en el apartado b; disminución del interés, dificultad de concentración, letargo, cambio en el apetito,

hipersomnias o insomnio, sensación de estar agobiado y síntomas físicos como dolor o tumefacción mamaria, dolor articular o muscular, sensación de “hinchazón” o aumento de peso (Besio, Martínez y Montero, 2012).

Trastorno depresivo inducido por una sustancia/medicamento.

En este caso se debe A) presentar una alteración importante y persistente del estado de ánimo que se caracteriza por estado de ánimo deprimido, disminución notable del interés o placer por todas o casi todas las actividades, B) existencia de pruebas a partir de la historia clínica del paciente, la exploración física o los análisis de laboratorio: 1) síntomas del Criterio A desarrollados durante o poco después de la intoxicación o abstinencia de una sustancia o después de la exposición a un medicamento. 2) La sustancia/medicamento implicado puede producir los síntomas del Criterio A (American Psychiatric Association, 2013).

Trastorno depresivo debido a otra afección médica.

A) Se presenta un periodo importante y persistente de estado de ánimo deprimido o una disminución notable del interés. B) Existencia de pruebas a partir de la historia clínica, la exploración física o los análisis de laboratorio de que el trastorno es la consecuencia fisiopatológica directa de otra afección médica. C) la alteración no se explica mejor por otro trastorno mental. D) El trastorno no se produce exclusivamente durante el curso de un síndrome confusional (American Psychiatric Association, 2013).

Tratamiento farmacológico de la depresión

El tratamiento antidepresivo surgió en 1957, con los medicamentos antidepresivos tricíclicos. En la actualidad, se conoce que hay más de treinta medicamentos para esta patología. Sin bien todos ellos se consideran eficaces y muy similares en cuanto a objetivos terapéuticos, poseen distintos mecanismos, algunos actúan como agonistas o antagonistas, ya sea de manera directa o indirecta (por ejemplo, inhibiendo la degradación) de distintos receptores de las aminas biológicas, al final todos buscan aumentar la cantidad circulante de las mismas y, por ende, generar un efecto terapéutico adecuado. Uno de los parámetros que los diferencia entre ellos es la capacidad de ejercer efectos secundarios (Heerlein, 2002).

Según López (2010), es importante conocer que los efectos antidepresivos que estos medicamentos poseen son debido a su acción sobre distintos receptores. Entre ellos, los más importantes son los de serotonina, noradrenalina y dopamina, sin embargo, no necesariamente la acción de los antidepresivos es solo en los receptores involucrados específicamente en la

fisiopatología, sino que a su vez tienen acción sobre muchos otros receptores que pueden estar relacionados con algunos de los efectos secundarios (Tabla 9). Además, muchos antidepresivos poseen pautas posológicas que pueden incrementar la probabilidad de producirse efectos secundarios (Tabla 10).

Tabla 9. Mecanismo de Acción, Lugares de Acción y Efectos Asociados de los Antidepresivos

Mecanismo de acción	Lugar de actuación	Efecto asociado
Inhiben recaptación de 5HT		
Estimulación del receptor 5HT1	-Corteza frontal -Ganglios basales -Sistema límbico -Hipotálamo	-Antidepresivo -Antiobesivo -Ansiolítico -Antibulímico
Estimulación del receptor 5HT2	-Hipotálamo -Sistema límbico -Ganglios basales -Tronco encéfalo -Mesolímbica -Medula espinal	-Antibulímico (vía receptor 5HT2C) -Agitación, ansiedad, crisis de pánico -Acatisia, extrapiramidalismo (por inhibición la liberación de DA) -Insomnio, mioclonías nocturnas -Apatía y reducción de la libido. -Anorgasmia, inhibición de la eyaculación.
Estimulación del receptor 5HT3	-Hipotálamo -Sistema límbico -Tronco encéfalo -Tracto digestivo	-Vómitos -Agitación, ansiedad, crisis de pánico -Nauseas -Incremento de la motilidad, calambres y diarrea
Antagonismo 5HT2	-Sistema límbico -Tronco encéfalo -Mesolímbico y medula espinal	-Ansiolítico -Hipnótico -Reversión de la disfunción sexual inducida por fármacos serotoninérgicos.
Inhiben recaptación NA		

Receptor alfa2 presináptico	-Corteza prefrontal	-Contrarresta la activación vegetativa de los cuadros abstinentiales (inhibe secreción NA)
Mecanismo de acción	Lugar de actuación	Efecto asociado
Receptor beta1 postsináptico	-Corteza frontal -Cerebelo -Sistema límbico -Tronco encéfalo -Corazón	-Antidepresiva -Activación motora, temblor -Efecto sobre emociones y energía; ansiedad -Relación inversa NA/presión arterial -Taquicardia
Receptor alfa1 postsináptico	-Rafe medio -Sistema nervioso simpático	-Estimula heterorreceptores somatodendríticos en neuronas serotoninérgicas: incrementa la liberación de 5HT con efecto antidepresivo -Reduce el tono parasimpático: síndrome pseudoanticolinérgico
Receptor alfa2 postsináptico	-Corteza prefrontal	-Mejora la cognición en el trastorno por déficit de atención, la enfermedad de Alzheimer y los síntomas negativos y cognitivos de la esquizofrenia. Estimula heterorreceptores axonales en neuronas serotoninérgicas; inhibe secreción de 5HT.
Otros		
Inhiben recaptación DA	-Sistema límbico -Corteza prefrontal -Ganglios basales	-Agravamiento de psicosis, delirium -Activación psicomotriz -Efecto antiparkinsoniano, movimientos anormales involuntarios
Antagonismo muscarínico	-Hipocampo, amígdala, neocórtex	-Pseudodemencia, delirium: vigilar la dosis o retirar fármaco.

	-Otras localizaciones SNC -Periférico	-Disminución del umbral convulsivo: vigilar la dosis -Midriasis, cicloplejia, precipitación de glaucoma de ángulo estrecho Sequedad de mucosas, mal sabor de boca; estreñimiento con riesgo de fecalomas, retención urinaria; taquicardia sinusal
Antagonismo H1		-Sedación, somnolencia, hipotensión arterial Aumento de apetito y peso

Fuente: López, (2010).

Tabla 10. Fármacos Antidepresivos. Consideraciones y Posología

Fármaco	Dosis eficaz (mg)	Horario	Vida media	Particularidades
ISRS				
Fluoxetina	20-60	Mañana	4-16 días	Más interacciones Vida media larga Antiobesivo Aprobado en niños/adolescentes
Fluvoxamina	100-300	Noche	17-22 h	Más interacciones Sedante Antiobesivo
Paroxetina	20-50	Mañana/noche	24 h	Anticolinérgico Sedante Vida media corta
Sertralina	50-200	Mañana	26 h	Menos interacciones Antiobesivo
Citalopram	20-40	Mañana	33 h	Menos interacciones

Escitalopram	10-20	Mañana	30 h	Menos interacciones Aprobado en niños/adolescentes
ISRN				
Venlafaxina	75-375	Mañana ± mediodía	5-11 h	Importante ansiolítico Riesgo cardiovascular
Fármaco	Dosis eficaz (mg)	Horario	Vida media	Particularidades
Desvenlafaxina	50-100	Mañana ± mediodía	9-13 h	Niveles en plasma más consistentes que con venlafaxina
Duloxetina	60-120	Mañana ± mediodía	12 h	Eficaz en dolor neuropático
Otros				
Mirtazapina	15-45	Noche	20-40 h	Sedante desde dosis bajas Aumento de apetito
Trazodona	150-300	Noche	5-13 h	Sedante desde dosis bajas
Vortioxetina	10-20	-	66 h	Náuseas frecuentes Alternativa en depresión resistente
Tricíclicos				
Amitriptilina	50-200	Noche	9-96 h	Sedante Efectos cardiovasculares Efectos anticolinérgicos
Clomipramina	30-250	Noche	12-36 h	Antiobsesivo Sedante Efectos cardiovasculares Efectos anticolinérgicos

Fuente: Álvarez, Pereira y Ortuño, (2017).

Antidepresivos tricíclicos.

Mecanismo de acción.

Pérez (2017), menciona que posteriormente a la aparición de los primeros fármacos, como la clorpromazina para la esquizofrenia, se empezó a desarrollar moléculas similares químicamente, con tres anillos de benceno, como la imipramina (primer antidepresivo de este grupo). Después, aparecieron otros como desipramina, maprotilina, nortriptilina, amitriptilina y clomipramina (llamados antidepresivos tricíclicos).

Estos antidepresivos son de los más antiguos en el tratamiento de la depresión e incluso han perdido sus usos como antidepresivos, debido a su capacidad para inducir sueño. Su mecanismo de acción de forma general se basa en la inhibición de la recaptura de serotonina y noradrenalina. Se sugiere que realizan una inhibición del mecanismo de bomba de membrana responsable de la recaptación de las aminas biológicas. A su vez, presentan efectos analgésicos y poseen acciones sobre los receptores H1 histaminérgicos, alfa-1 adrenérgicos y canales de sodio sensibles a voltaje, lo que ocasiona efectos secundarios frecuentes y en ocasiones poco tolerados (Wishart *et al.* 2018).

Su mecanismo de acción, según Heerlein (2002), se puede clasificar en: acciones prematuras o tempranas (que se generan rápidamente luego de la administración de estos antidepresivos), y acciones a mediano y/o largo plazo. En las primeras, se destaca un bloqueo de la recaptura neuronal de aminas, aumento del neurotransmisor, disminución del recambio del serotonina y disminución de la frecuencia de descarga a nivel neuronal. Mientras que en las segundas se genera una regulación "cuesta abajo" de los adrenoceptores beta, subsensibilidad al estímulo beta del sistema de formación AMPc, cambios en los adrenoceptores alfa y cambios en los receptores de serotonina.

En cuanto a su farmacocinética, son medicamentos que al generar una respuesta a nivel neuronal son altamente lipofílicos. Son medicamentos que se absorben adecuadamente tras la administración vía oral, el pico plasmático se registra dentro de las 6-12 horas posteriores y poseen un paso primario hepático. Poseen una alta afinidad y, por ende, unión a las proteínas plasmáticas, con un alto metabolismo hepático. La vida media de la amitriptilina es de 20-30 horas y la de la imipramina de 10-20 horas (Heerlein, 2002).

Efectos adversos y receptores implicados.

Los antidepresivos tricíclicos son fármacos que presentan numerosos efectos adversos debido a su acción en otros niveles y receptores. Su acción muchas veces depende del fármaco en cuestión y de la dosis; algunos poseen más efectos a nivel de serotonina como clomipramina, otros poseen más acción por noradrenalina como maprotilina y desipramina. Sin embargo, estos medicamentos actúan sobre otros receptores no involucrados en la depresión, como en el bloqueo sobre los receptores de histamina, generando aumento de peso y somnolencia (principal efecto secundario) (Retamal, 2001).

Adicionalmente, estos fármacos generan otros efectos secundarios, como un bloqueo de los receptores para la acetilcolina, produciendo constipación, boca seca, visión borrosa, somnolencia y un bloqueo de los receptores alfa 1 adrenérgicos, causando hipotensión, mareos y somnolencia. En pacientes de mayor edad, se debe tener precaución, ya que puede causar confusión y déficit cognitivo. Las amins terciarias son más afines por los receptores muscarínicos, por lo que se debe tener especial cuidado en pacientes con hipertrofia prostática, glaucoma o alteraciones del electrocardiograma (Heerlein, 2002).

Por otra parte, según Heerlein (2002), los antidepresivos tricíclicos poseen efectos a nivel cardiovascular y sobre otros sistemas. La hipotensión ortostática es el principal de los efectos cardiovasculares, es de mayor riesgo en la población adulta mayor y en los que presentan insuficiencia cardíaca. La mayoría producen una prolongación del espacio PR, del intervalo QTc, de la duración del QRS y un aplanamiento de la onda T. Pueden generar a su vez un aumento de peso, también poseen efectos neurológicos como temblor, síntomas extrapiramidales, secreción inapropiada de ADH y diversos retrasos en las funciones cognitivas. En bases de datos de estos medicamentos en específico, para la amitriptilina, se evidencia más de 10 interacciones con receptores, transportadores y demás (Tabla 11).

Tabla 11. Acción de Amitriptilina Sobre Distintos Receptores Involucrados en la Depresión y los Efectos Secundarios

Objetivo	Comportamiento	Organismo
Transportador de noradrenalina dependiente de sodio	Inhibidor	Humanos
Transportador de serotonina dependiente de sodio	Inhibidor	Humanos

Receptor de 5-hidroxitriptamina 2A	Antagonista	Humanos
Receptor de 5-hidroxitriptamina 1A	Inhibidor Inductor	Humanos
Receptor opioide de tipo Delta	Agonista	Humanos
Receptor opioide de tipo Kappa	Agonista	Humanos
Receptor del factor de crecimiento nervioso de alta afinidad	Agonista Activador	Humanos
Receptor de factores de crecimiento BDNF / NT-3	Agonista	Humanos
Receptor adrenérgico alfa-1A	Antagonista Inhibidor	Humanos
Receptor adrenérgico alfa-1D	Antagonista	Humanos
Receptor adrenérgico alfa-2A	Antagonista, agonista	Humanos
Receptor de histamina H1	Antagonista	Humanos
Subfamilia de canales dependientes de voltaje de potasio KQT miembro 2	Inhibidor	Humanos
Subfamilia A del canal dependiente de voltaje de potasio miembro 1	Inhibidor	Humanos
Receptor de histamina H2	Bloqueador	Humanos
Receptor de histamina H4	Aglutinante	Humanos
Sigma receptora intracelular no opioide 1	Agonista	Humanos
Receptor de 5-hidroxitriptamina 2C	Antagonista	Humanos
Receptor adrenérgico alfa-1B	Antagonista	Humanos
Receptor 7 de 5-hidroxitriptamina	Antagonista	Humanos
Receptor de 5-hidroxitriptamina 1D	Aglutinante	Humanos
Receptor opioide de tipo Mu	Aglutinante	Humanos
Receptor de 5-hidroxitriptamina 1B	Aglutinante	Humanos
Receptor de 5-hidroxitriptamina 6	Antagonista	Humanos
Subfamilia de canales dependientes de voltaje de potasio KQT miembro 3	Inhibidor	Humanos
Receptor de 5-hidroxitriptamina 1C	Antagonista	Rata
Receptor de acetilcolina muscarínico	Ligando	Humanos

HERG canal cardíaco K + humano	Bloqueador	Humanos
--------------------------------	------------	---------

Fuente: Wishart *et al.* (2018).

Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS).

Mecanismo de acción.

La introducción de estos medicamentos marcó un cambio en el tratamiento de la depresión, debido a que carecen de muchos de los efectos secundarios que se evidenciaban en otros antidepresivos. Según Ruiz y Rodríguez (2005), su mecanismo de acción se basa en producir un bloqueo en la recaptura de serotonina a nivel de la neurona presináptica, sin generar acción de gran importancia sobre noradrenalina (NA) o dopamina (DA). Estos medicamentos en general no poseen acción sobre los receptores de acetilcolina, alfa-1-adrenérgicos e histamina. Entre estos medicamentos sí se puede ver algunas variaciones en su vida media, la fluoxetina presenta una vida media de 72 horas y presenta un metabolito activo de hasta 10 días de vida media. Los otros ISRS presentan una vida media alrededor de las 20 horas, permitiendo su administración en dosis única diaria (Tabla 12).

Tabla 12. Medicamentos ISRS y Sus Dosis

Antidepresivo	Dosis diaria (mg/día)
Fluoxetina	20-40
Fluvoxamina	50-300
Paroxetina	20-50
Citalopram	20-60
Escitalopram	10-20
Sertralina	50-200

Fuente: Ruiz y Rodríguez, (2005).

Específicamente, el mecanismo de acción de estos medicamentos se basa en la inhibición de la bomba de recaptación a nivel de neurona presináptica de serotonina y, gracias a este, poseen numerosos usos e indicaciones. Se ha sugerido que tienen un efecto sobre los receptores 5HT1A en cuatro vías de los núcleos del rafe: para la depresión se generaría una estimulación en la vía que va a la corteza prefrontal. Entre los usos más comunes se destaca: en el trastorno disfórico de la fase luteal tardía, en la bulimia nerviosa, en los trastornos de personalidad y en el trastorno por estrés postraumático (Heerlein, 2002).

La fluoxetina es uno de los más utilizados en el tratamiento de la depresión y uno de los fármacos más representativos de este grupo. Su acción se basa en el bloqueo del transportador de recaptación de serotonina en el terminal presináptico, lo que al final resulta en niveles sostenidos de 5-hidroxitriptamina (5-HT) en ciertas zonas del cerebro. Además, la fluoxetina tiene una alta afinidad de unión por los transportadores de 5-HT, una afinidad débil por los transportadores de noradrenalina y casi ninguna afinidad por los transportadores de dopamina, lo que indica que es selectiva para 5-HT. Adicionalmente, interactúa con el receptor 5HT_{2C} y se ha vinculado que, a través de este mecanismo, puede llegar a aumentar los niveles de noradrenalina y dopamina en la corteza prefrontal (Wishart *et al.* 2018).

Efectos adversos y receptores implicados.

Estos medicamentos, al interactuar de forma específica con los receptores de serotonina y al tener una acción muy reducida con receptores de dopamina y noradrenalina, presentan una incidencia menor de efectos adversos. Sin embargo, se ha mostrado que la paroxetina presenta mayor riesgo de acciones, ya que se metaboliza a través del CYP2D6, por lo que deberá tenerse en consideración al momento de administrar otros compuestos que se metabolicen por esta vía, también presentan esta interacción la fluoxetina y fluvoxamina. Se documentan efectos adversos como; nerviosismo, dolor de cabeza, dificultad para conciliar el sueño, somnolencia, ansiedad y en un 70% se presenta disfunción sexual en el caso de paroxetina. Adicionalmente, se han descubierto algunos casos de hiponatremia, sobre todo con el uso fluoxetina y paroxetina (Ruiz y Rodríguez, 2005).

A pesar de ser de los antidepresivos que menos efectos adversos producen por su selectividad, sí interactúan con muchos de los receptores de serotonina. Debido a que generan una activación no selectiva de los mencionados receptores, logran activar receptores 5-HT₃ lo que genera síntomas a nivel intestinal, se les asocia con la producción de náuseas, agitación, ansiedad e incremento de la motilidad (Blier y Ward, 2003).

Adicionalmente, se presentan efectos específicos a nivel neurológico, de sedación e insomnio. Frecuentemente, se ha evidenciado que producen cefalea tensional, sin embargo, algunos de ellos pueden disminuir la repetición y gravedad de las migrañas. Se ha documentado en algunos casos la aparición de temblores y acatisia (presencia de inquietud), que se solucionan con el uso de beta bloqueadores. En particular, la paroxetina puede tener efectos sedativos, por lo cual se puede

recomendar disminuir la dosis. Sin embargo, en algunos pacientes aparece el efecto contrario, el insomnio, que puede acompañarse de tensión muscular e inquietud (Heerlein, 2002).

El uso de estos medicamentos se ha asociado con la aparición de otros efectos adversos poco comunes. Uno de ellos es la aparición del síndrome inapropiado de secreción de hormona antidiurética, el cual se caracteriza por letargia, dolor de cabeza, disminución de sodio y elevación de la eliminación urinaria de sodio. Se debe suspender el tratamiento con el fin de evitar complicaciones más severas como convulsiones, confusión grave o compromiso de la conciencia. Otro de los efectos adversos de mayor gravedad, es la aparición del síndrome serotoninérgico, representado por letargia, confusión, inquietud, sudoración, temblor y movimientos involuntarios, el cual puede llevar a hipertensión, hipertermia, ruptura del músculo, insuficiencia renal y posteriormente la muerte (Tabla 13) (Heerlein, 2002).

Tabla 13. Receptores con los que Interactúa Fluoxetina

Objetivo	Comportamiento	Organismo
Transportador de serotonina dependiente de sodio	Inhibidor	Humanos
Receptor de 5-hidroxitriptamina 2C	Antagonista	Humanos
Subunidad neuronal del receptor de acetilcolina alfa-2	Antagonista	Humanos
Subunidad neuronal del receptor de acetilcolina alfa-3	Antagonista	Humanos
Subunidad neuronal del receptor de acetilcolina beta-4	Antagonista	Humanos
Subunidad reguladora de quinasas dependientes de ciclina 1	No disponible	Humanos
Canal 2 dependiente de voltaje de potasio subfamilia H miembro 2	Inhibidor	Humanos

Fuente: Wishart *et al.* (2018).

Inhibidores de recaptura de serotonina y noradrenalina (IRSN).

Mecanismo de acción.

Según Pérez (2017), estos medicamentos actúan a nivel de serotonina, pero adicionalmente actúan en receptores de noradrenalina. Aquí se encuentran la venlafaxina, desvenlafaxina,

duloxetina y milnacipran. Estos medicamentos bloquean el transportador de noradrenalina (NAT), sin embargo, no solo aumentan las concentraciones de 5-HT y NA a nivel sináptico, sino que también generan un incremento en las concentraciones de dopamina (DA) a nivel de corteza prefrontal, debido a que en esta zona NAT recaptura también DA.

Por otra parte, se encuentran algunas diferencias entre los medicamentos de este grupo. La venlafaxina inhibe de forma más potente la recaptación de NA que de 5-HT, sobre todo con una dosis a partir de 150 mg/día, presenta una vida media de 4 a 10 horas. Específicamente, este medicamento presenta un mecanismo de acción basado en la potenciación de la actividad neurotransmisora en el sistema nervioso central a través de la inhibición de la recaptación de serotonina y norepinefrina (Wishart *et al.* 2018).

La venlafaxina es su vez el más representativo de este grupo. En sus inicios fue autorizado para el tratamiento de la depresión mayor, sin embargo, posee estudios que evidencian su efectividad en el tratamiento de alimentación, dolor crónico y fobia social. Es un medicamento de gran potencia, por lo cual se utiliza para depresiones que responden de manera inadecuada a los ISRS y posee la ventaja de que no inhibe el sistema citocromo P-450, con una unión de apenas del 27% a proteínas, lo cual es significativamente menor que otros antidepresivos (Heerlein, 2002).

Efectos adversos y receptores implicados.

Estos medicamentos presentan algunos efectos adversos significativos. Los que más frecuentemente se presentan son las náuseas y vómitos. Los efectos anticolinérgicos se presentan con una menor frecuencia que con los antidepresivos tricíclicos, pudiendo observarse un perfil de efectos adversos muy similar a los ISRS: cefalea, insomnio y vértigo. Sin embargo, con estos medicamentos se debe tener cuidado, ya que es posible una elevación de la presión arterial cuando se utilizan dosis superiores a los 300 mg/día, adicionalmente, se puede presentar hiponatremia y esto está asociado con el desarrollo del síndrome de la secreción de hormona antidiurética (SIADH) (Wishart *et al.* 2018).

Específicamente, para la venlafaxina se ha evidenciado distintos efectos adversos (Tabla 14). Según Heerlein (2002), este medicamento, a diferencia de los ISRS, no presenta efectos colaterales en la conducción cardíaca y parece no afectar el umbral convulsivante, tampoco genera aumento de peso de gran importancia. Sin embargo, en algunos casos produce insomnio, agitación, astenia, cefaleas, nerviosismo y vértigo. Adicionalmente, se ha observado náuseas, pérdida de peso, sequedad a nivel bucal, efectos en las deposiciones y aumento del colesterol y, por su mecanismo

sobre NA ha mostrado sudoración, retención de la orina, aumento de la presión intraocular (en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado) y un leve aumento en la presión diastólica.

Tabla 14. Acción de Venlafaxina en Sus Respectivos Receptores

Objetivo	Comportamiento	Organismo
Transportador de serotonina dependiente de sodio	Inhibidor	Humanos
Transportador de noradrenalina dependiente de sodio	Inhibidor	Humanos
Transportador de dopamina dependiente de sodio	Inhibidor	Humanos

Fuente: Wishart *et al.* (2018).

Inhibidores de la recaptura de noradrenalina y dopamina (IRND).

Mecanismo de acción.

Es un grupo de antidepresivos que posee un solo medicamento, el bupropion o anfebutamona. Según Pérez (2017), posee acción a través de la inhibición del transportador de noradrenalina (NAT) y de dopamina (DAT), lo que genera un aumento de las concentraciones de NA y DA a nivel del espacio sináptico. Este medicamento es inactivo en el transportador de serotonina (SERT), sin embargo, se ha encontrado que tanto el bupropión como su metabolito primario, bloquean la función de los receptores de serotonina tipo 3A. Adicionalmente, según Heerlein (2002), reduce el umbral de las convulsiones, lo que hace que cualquier condición de convulsión preexistente sea una contraindicación para su uso.

El principal efecto positivo del bupropion es que carece de efectos secundarios a nivel sexual. Tiene algunos otros usos debido a su mecanismo dopaminérgico como para el tratamiento del tabaquismo. Adicionalmente, diversos estudios han mencionado que podría ser útil para el tratamiento de los trastornos hiperactivos o por déficit atencional. El bupropion debe darse en una dosis diaria inicial de 150 mg por la mañana y después de 4 días puede aumentarse a 150 mg cada 12 horas. Luego de cuatro semanas de tratamiento sin cambios en el comportamiento, la dosis puede ser modificada a 450 mg por día, dividiéndola en 3 tomas (Heerlein, 2002).

Efectos adversos y receptores implicados.

El bupropion presenta algunos efectos adversos. Puede generar un aumento de la presión arterial en un 1.3mmHg y representar un riesgo para el empeoramiento de la hipertensión. No

obstante, no se ha mostrado un aumento en la incidencia de eventos cerebrovasculares, incluyendo accidente cerebrovascular o ataque al corazón en pacientes fumadores. Este medicamento puede generar efectos estimulantes en el sistema nervioso central, aumentando la actividad locomotora. Posee potencial de abuso por sus acciones en dopamina y noradrenalina, y se presenta actividades similares a las anfetaminas (Wishart *et al.* 2018).

El bupropion también puede presentar otros efectos adversos que son comunes como: ansiedad, cefalea al inicio del tratamiento, insomnio, incremento de la sudoración y efectos gastrointestinales, así como otros menos comunes como reacciones alérgicas, irregularidades en la menstruación, pérdida del cabello, fatiga, sedación, anorexia y mareos. Sin embargo, el principal efecto adverso y de mayor importancia son las convulsiones, las cuales depende de la dosis. Con dosis de 450 mg por día, la incidencia de convulsiones es de 0,4% mientras que con dosis entre 450 y 600 mg al día la incidencia aumenta al 5%. Otros efectos que se puede generar por el uso de este antidepresivo son las psicosis, en las cuales se ha descrito la presencia de delirios, alucinaciones y reacciones paranoideas (Tabla 15) (Heerlein, 2002).

Tabla 15. Acción de Bupropion en Sus Respectivos Receptores

Objetivo	Comportamiento	Organismo
Transportador de dopamina dependiente de sodio	Inhibidor	Humanos
Transportador de noradrenalina dependiente de sodio	Inhibidor	Humanos
Subunidad neuronal del receptor de acetilcolina alfa-3	Antagonista	Humanos
Receptor de 5-hidroxitriptamina 3A	Modulador negativo	Humanos

Fuente: Wishart *et al.* (2018).

Inhibidores selectivos de recaptura de noradrenalina (ISRN).

Mecanismo de acción.

Actualmente, según Ruiz y Rodríguez (2005), la reboxetina es el único representante de este grupo. Este presenta una vida media corta, por lo tanto, requiere dos tomas al día. Pérez (2017), menciona que este medicamento bloquea el NAT, generando así una mayor transmisión de noradrenalina a nivel sináptico. Su uso ha generado controversia. Principalmente, se indica como tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad.

La reboxetina se utiliza para el tratamiento de la depresión clínica, el trastorno de pánico y el trastorno de déficit de atención/hiperactividad (TDA/TDAH). Es un derivado a-ariloxibencilo de la morfolina. Se absorbe de forma rápida después de su administración oral y presenta una vida media de 12,5 horas. Se ha utilizado en el tratamiento de narcolepsia y trastornos del pánico. La reboxetina tiene dos centros quirales, pero solo existe como dos enantiómeros, (R, R) - (-) - y (S, S) - (+) – reboxetina. Mejora el funcionamiento social del paciente y no genera sedación ni enlentecimiento psicomotor. Posee la ventaja de que presenta pocos efectos adversos (Wishart *et al.* 2018).

Efectos adversos y receptores implicados.

Según Wishart *et al.* (2018), la reboxetina por su mecanismo de acción no afecta la recaptación de dopamina o serotonina y tiene una baja afinidad *in vivo* e *in vitro* por los receptores adrenérgicos, colinérgicos, histaminérgicos, dopaminérgicos y serotoninérgicos. Por tanto, según Ruiz y Rodríguez (2005), el fármaco no presenta un perfil de efectos secundarios gastrointestinales ni afecta la disfunción sexual, pero sí presenta efectos anticolinérgicos. Puede producir a su vez, insomnio, por lo tanto, debe tomarse por última vez al medio día.

Inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO).

Mecanismo de acción.

Hoy, este grupo de fármacos no se utiliza mucho, debido a que hay una gran variedad de tratamientos, sin embargo, se usa para depresiones atípicas y resistentes. Estos fármacos inhiben a la enzima monoamino oxidasa, tanto en su forma A como B. MAO_A es la encargada de la degradación de 5-HT y NA y, mientras que la MAO_B lo hace de la feniletilamina y ambas actúan en el metabolismo de la DA (Ruiz y Rodríguez 2005).

La fenelzina y la tranilcipromina actúan de forma no selectiva sobre la MAO, algunos IMAO como la tranilcipromina tienen cierto efecto inhibitorio sobre la recaptación de 5-HT y NA, y una acción simpaticomimética directa (Tabla 16). Actúan aumentando las concentraciones de serotonina y noradrenalina libres y/o alterando las concentraciones de otras aminas en el SNC. La inhibición de la MAO_A es más relevante para la actividad antidepresiva que la inhibición de la MAO_B . Los inhibidores selectivos de la MAO_B , como la selegilina, no tienen efectos antidepresivos (Wishart *et al.* 2018).

Tabla 16. Acción de Tranilcipromina en Sus Respectivos Receptores

Objetivo	Comportamiento	Organismo
Amino oxidasa [que contiene flavina] B	Inhibidor	Humanos
Amino oxidasa [que contiene flavina] A	Inhibidor	Humanos

Fuente: Wishart *et al.* (2018).

Efectos adversos y receptores implicados.

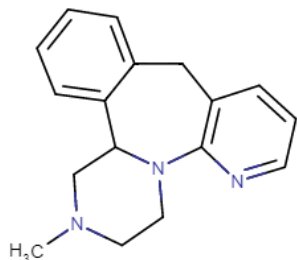
Estos medicamentos pueden generar una crisis de hipertensión generada por la ingestión de alimentos que poseen tiramina. Por esto, los usuarios de este tratamiento con IMAO deben cumplir una dieta sin estos alimentos como quesos, vinos, habas, cervezas y ahumados. También pueden presentar interacción con fármacos L-dopa, antiasmáticos, simpaticomiméticos, medicaciones para gripe que contienen dextrometorfano o antihipertensivos como la metildopa que posee acción central. Su administración en conjunto con los ISRS puede generar un síndrome serotoninérgico que se caracteriza por temblor, hipertonía, espasmos musculares y alteraciones autonómicas que es potencialmente letal (Ruiz y Rodríguez 2005).

Estos antidepresivos presentan un gran número de efectos secundarios, entre ellos; retención de líquidos, hipotensión ortostática, ganancia de peso, dificultad para conciliar el sueño y disfunción sexual. En algunos puede presentarse parestesias por el déficit de piridoxina y algunos como la fenelzina y la iproniazida se han vinculado con la afectación de hepatitis tóxica. Debido a lo anterior, son fármacos que presentan muchas interacciones y su uso debe de monitorizarse para evitarlas (Ruiz y Rodríguez 2005).

Medicamentos NASSA (Mirtazapina).

La Mirtazapina es un agente tetracíclico piperazino-azepina (Figura 8) que inicialmente se aprobó para el tratamiento del trastorno depresivo mayor (TDM) en los Países Bajos en 1994. Además de esta indicación, se ha mostrado que es efectivo para otras enfermedades, como el trastorno de pánico, trastorno de ansiedad generalizada, distimia, dolores de cabeza por tensión, sofocos, trastorno de estrés postraumático (TEPT), trastornos del sueño, trastornos por abuso de sustancias y trastornos sexuales; todo esto debido a que mejora los síntomas de los trastornos neurológicos, revierte la pérdida de peso causada por afecciones médicas, mejora el sueño, previene las náuseas y los vómitos después de la cirugía. Los efectos de este medicamento se ven muy rápidamente, al cabo de 1 semana después de comenzar la terapia (Wishart *et al.* 2018).

Figura 8. Estructura de Mirtazapina.



Fuente: Wishart *et al.* (2018).

Mecanismo de acción.

Dentro de este grupo encontramos la Mirtazapina, un medicamento específico por noradrenalina y serotonina. A grandes rasgos, es un medicamento que estimula la liberación del neurotransmisor noradrenalina, así como el neurotransmisor serotonina, en diversas áreas del cerebro. Se ha señalado que esta acción dual es muy efectiva para el tratamiento de la depresión y brinda una rápida mejora de los síntomas relacionados con el sueño; además, posee una acción ansiolítica (Gómez, 2007).

Específicamente, se ha demostrado que el fármaco Mirtazapina ejerce una acción antagonista sobre los receptores alfa-2 presinápticos en el sistema nervioso central, lo que genera un aumento de la actividad noradrenérgica y serotoninérgica. Adicionalmente, es un potente antagonista de los receptores de serotonina 5-HT₂ y 5-HT₃, y aumenta la transmisión de 5-HT_{1A}, aunque no se ha encontrado cómo actúa de manera específica sobre estos receptores. A su vez, posee un efecto antagónico adrenérgico alfa-1 periférico, es un potente antagonista del receptor de histamina (H₁) lo que puede contribuir a sus potentes efectos sedantes y, por último, también posee efectos sedantes gracias a la interacción con los receptores opioides (Wishart *et al.* 2018).

La mirtazapina posee una absorción bastante favorable que le confiere una acción bastante rápida. Una vez administrada por vía oral se absorbe extensamente a través del tracto gastrointestinal, sin perjudicarse por la presencia de alimentos. Posteriormente, al ser absorbida e ingresar al organismo, se une a proteínas plasmáticas en un 85% y es metabolizada por el hígado, específicamente a través del sistema de citocromo p450 en sus isoformas 1A₂, 2D₆ y 3A₄. Posee una vida media en el organismo de 20 a 40 horas y se elimina principalmente a través de la orina (75 %) y el resto por heces (García y Licon, 2018).

Efectos adversos y receptores implicados.

La mirtazapina posee pocos efectos adversos y en general los que posee son sobre todo beneficiosos para diversas patologías. Debido a su acción en numerosos receptores mencionada anteriormente, tiene efectos positivos sobre el apetito y aumento del peso, se ha utilizado para aumentar el apetito y disminuir las náuseas en pacientes con cáncer y mejora los hábitos alimenticios. Además, posee efectos sobre el sueño, se ha utilizado para tratar trastornos del sueño, debido a sus propiedades sedantes, lo cual es beneficioso para el paciente deprimido, ya que dicha patología suele incluir episodios de insomnio (Tabla 17) (Wishart *et al.* 2018).

Tabla 17. Acción de Mirtazapina sobre Sus Respectivos Receptores

Objetivo	Comportamiento	Organismo
Receptor de 5-hidroxitriptamina 2A	antagonista	Humanos
Receptor de serotonina 5HT3	antagonista	Humanos
Receptor adrenérgico alfa-2A	antagonista	Humanos
Receptor de 5-hidroxitriptamina 2C	antagonista	Humanos
Receptor opioide de tipo kappa	agonista	Humanos
Receptor de histamina H1	antagonista	Humanos
Receptores adrenérgicos alfa-1	antagonista	Humanos

Fuente: Wishart *et al.* (2018).

Si bien el medicamento mirtazapina es bastante seguro, existen algunos efectos adversos que deben ser vigilados y tomarse en cuenta al momento de administrarlo. Uno de los principales es el efecto sedante, ya que es mayor que el que producen normalmente los demás antidepresivos, sobre todo debe tenerse especial cuidado cuando se administra junto con otros medicamentos depresores del sistema nervioso central, como antidepresivos tricíclicos, antipsicóticos de primera y segunda generación, benzodiazepinas, anticonvulsivantes, fenotiazinas y analgésicos opioides (García y Licon, 2018).

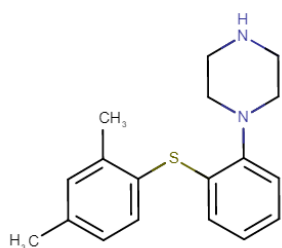
Adicionalmente, se debe considerar no dar en conjunto con otros fármacos que actúan en el sistema serotoninérgico, ya que se puede producir un síndrome serotoninérgico, especialmente

evitar medicamentos antibióticos como linezolid, inhibidores de la enzima monoaminoxidasa o aquellos que generen inhibición de recaptura de serotonina, como el tramadol o la metadona. Este medicamento también puede generar alteraciones a nivel gastrointestinal, debido al antagonismo que genera en los receptores 5-HT₃, produciendo constipación. Debe evitarse en pacientes de riesgo que padezcan sangrado de tubo digestivo inferior, cáncer colorrectal o pacientes postoperados por colostomía (García y Licon, 2018).

Medicamento modulador y simulador de serotonina (SMS).

En este apartado se mencionará al medicamento vortioxetina, el cual posee un mecanismo farmacológico complejo y bastante diferente al de los medicamentos antidepresivos antes mencionados. Este medicamento es un antipsicótico y antidepresivo atípico, dentro de las clasificaciones de tratamiento antidepresivo, se considera un modulador y simulador de serotonina (SMS). Posee un mecanismo de acción multimodal hacia el sistema neurotransmisor de serotonina, mediante el cual simultáneamente modula uno o más receptores de serotonina e inhibe la recaptación de serotonina. Posee una estructura química C₁₈H₂₂N₂S, es una molécula pequeña y tiene un peso molecular de 298.45 g/mol (Figura 9) (Wishart *et al.* 2018).

Figura 9. Estructura de Vortioxetina



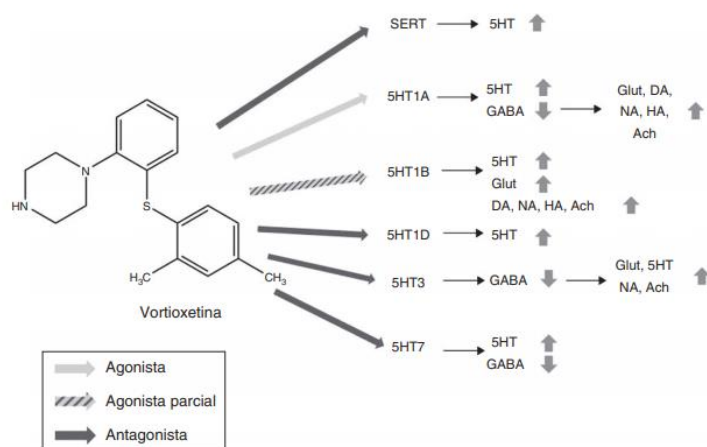
Fuente: Wishart *et al.* (2018).

Según Salagre, Grande, Solé, Sanchez y Vieta (2018), es una molécula que se absorbe de forma lenta y posee una biodisponibilidad sanguínea un poco restringida (75%) después de ser administrada vía oral. Al igual que el anterior medicamento, la presencia de alimentos no perjudica su absorción en el tracto gastrointestinal, al cabo de 7-11h se logra su concentración máxima y presenta una vida media de 57 horas, por lo que se considera un antidepresivo de vida media larga. Se moviliza altamente a tejidos a nivel periférico (volumen de distribución: 2.600l) y presenta una alta unión a proteínas plasmáticas (96%). Se metaboliza a nivel hepático por las isoenzimas del citocromo P-450 (CYP450), como el CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2C9, CYP2C19, CYP2A6, CYP2C8 y el CYP2B6 y se excreta principalmente a nivel renal.

Mecanismo de acción.

Según Wishart *et al.* (2018), la vortioxetina posee una acción sobre numerosos receptores y, específicamente, posee un mecanismo de acción multimodal hacia el sistema neurotransmisor de serotonina. Ejerce una acción inhibitoria en la recaptación de serotonina (SRI) a través de la inhibición del transportador de serotonina (SERT), además, actúa como agonista parcial del receptor 5-HT1B, agonista de 5-HT1A y antagonista de los receptores 5-HT3, 5-HT1D y 5-HT7. Todo esto lleva a un aumento en la transmisión serotoninérgica (Figura 10)

Figura 10. Mecanismo de Acción de Vortioxetina



Fuente: Salagre, Grande, Solé, Sanchez y Vieta, (2018).

Se ha propuesto que su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la liberación de GABA, el cual es el principal neurotransmisor inhibitorio del cuerpo humano, mediante la activación de los receptores serotoninérgicos 5HT1A. Gracias a este efecto, se produce de manera consecutiva una liberación de dopamina (DA), noradrenalina (NA), histamina (HA) y acetilcolina (Ach). Adicionalmente, bloquea los receptores 5HT1B, lo que genera también un aumento de la liberación de DA, NA, Ach e HA. También genera un bloqueo selectivo de los receptores 5-HT3 que están en las interneuronas de GABA. Así, interrumpe la inhibición por parte de GABA y aumenta la liberación de glutamato y consecuente a esto de 5HT, NA y Ac. Por otro parte, inhibe a los autorreceptores (5HT1B, 5HT1D, 5HT7), lo que permite apaciguar la retroalimentación negativa que sí generan fármacos como los ISRS y que restringe su acción antidepressiva (Salagre, Grande, Solé, Sanchez y Vieta, 2018).

Efectos adversos y receptores implicados.

Este medicamento, al ser multimodal y presentar un mecanismo de acción bastante complejo en diversos sistemas (Tabla 18), podría esperarse que genere algunos efectos adversos. Sin embargo, se ha mencionado que no genera alteraciones a nivel de sistema gastrointestinal, el deseo sexual no disminuye tanto y no da escalofríos tan marcados como otros antidepresivos tradicionales (Wishart *et al.* 2018).

Tabla 18. Receptores en los Cuales Actúa Vortioxetina

Objetivo	Comportamiento	Organismo
Transportador de serotonina dependiente de sodio	Inhibidor	Humanos
Receptor de 5-hidroxitriptamina 3A	Antagonista	Humanos
Receptor 7 de 5-hidroxitriptamina	Antagonista	Humanos
Receptor de 5-hidroxitriptamina 1B	Agonista parcial	Humanos
Receptor de 5-hidroxitriptamina 1A	Agonista	Humanos
Receptor adrenérgico beta-1	Ligando	Humanos
Transportador de noradrenalina dependiente de sodio	Bloqueador	Humanos

Fuente: Wishart *et al.* (2018).

En varios estudios se determinó algunos de los efectos adversos que se presentan en los pacientes después de administrar dosis de Vortioxetina. Se observó que los efectos secundarios más frecuentes son las náuseas y los vómitos, con un efecto transitorio y que depende de la dosis administrada. Además, se asoció con una mayor incidencia de dificultad para conciliar el sueño, presencia de inquietud, discinesia, hostilidad o comportamientos agresivos. En estudios a largo plazo, los efectos adversos más comunes fueron: náuseas, cefaleas, diarrea, nasofaringitis, aumento de peso e insomnio (Salagre, Grande, Solé, Sanchez y Vieta, 2018).

Tratamientos no farmacológicos de la depresión

Como antes se expuso, la depresión posee muchísimas causas, y muchas de ellas están relacionadas con situaciones sociales y personales, por lo que un tratamiento no farmacológico podría mejorar y usarse como una terapia coadyuvante en la depresión. Por su parte, según Esteban (2013), los tratamientos no farmacológicos cobran importancia en el tratamiento de la depresión ya que los fármacos convencionales presentan una adherencia terapéutica muy reducida (28% de abandono al mes, y 44 a 52% a los tres meses), por esta razón, en este apartado se describirá el abordaje no farmacológico de la depresión.

Terapias mente-cuerpo.

Según Gallego, Aguilar, Cangas, Rosado y Langer (2016), las terapias mente-cuerpo han adquirido gran popularidad en los últimos años para el abordaje de distintas enfermedades de salud mental como depresión estrés crónico y ansiedad. Entre estas terapias se encuentran el Taichí, el yoga y las terapias basadas en *mindfulness*. Los mecanismos de acción en los que se basan estas terapias se fundamentan en producir un aumento en la flexibilidad psicológica y aumentar el bienestar del mismo, mediante un trabajo sinérgico entre la regulación de la atención, la conciencia del cuerpo y la regulación emocional.

Meditación mindfulness.

Gutiérrez (2011) menciona que el *Mindfulness* está asociado conjuntamente al término de meditación, siendo este un estado de conciencia propia que se alcanza mediante su hábito consecutivo. Esta es una práctica que radica en poner la atención al momento presente, se puede efectuar como una práctica formal (en la meditación) o de forma informal. Se busca regular la atención y, al hacerlo, se produce una especial relación entre la apreciación y percepción de los estímulos sobre lo que sucede en el presente vivido, por lo cual puede mejorar la habilidad para producir cambios en el comportamiento y reducción de la reactividad en el estrés.

Esta práctica reduce los efectos de una reacción simpática en el sistema nervioso central, mediante el observar del fluir de la consciencia, permitiendo así un mejor manejo de las situaciones que desencadenan estrés. Por otra parte, ayuda a trabajar con el espectro de emociones y estados de conciencia. Esto ayuda significativamente en los pacientes que presentan ansiedad y depresión, se han empleado modelos como el de Kabat-Zinn con propósitos clínicos. Estas técnicas ofrecen mejoras en cuanto a procesos emocionales, cognitivos (atención-concentración), o en el rendimiento laboral o educativo (Gutiérrez, 2011).

Yoga.

Según Gallego, Aguilar, Cangas, Rosado y Langer (2016), el yoga es una estrategia mente/cuerpo proveniente de la India. El Hatha yoga es un modo que agrupa la base en común que comparten los diferentes estilos y es el que mayor atención científica ha generado. Presentan numerosas evidencias y efectividad en problemáticas como depresión, ansiedad o dolor crónico. Rubio (2020), menciona que el yoga parece mejorar el estado de ánimo por medio del aumento la actividad de un neurotransmisor aminoácido conocido por influir en el estado de ánimo, ansiedad, y el sueño. El yoga se asoció con una mejora del estado de ánimo y un aumento de los niveles de ácido gamma aminobutírico (GABA) en pacientes con depresión.

Taichí.

El taichí es otra de las estrategias mente/cuerpo que se han empleado. El Taichí tiene sus principios en las antiguas artes marciales chinas y armoniza la actividad física suave con efectos la conciencia corporal, de la meditación, la imaginación, y la atención enfocada en la respiración. Su práctica se ha relacionado con la certeza de la producción de efectos positivos en el manejo de enfermedades crónicas como dolor, enfermedades cardiovasculares, artritis. A su vez, también se le ha relacionado con la mejora de estrés, autoestima, ánimo o calidad de vida (Gallego, Aguilar, Cangas, Rosado y Langer, 2016).

Según Álvarez (2016), el taichí es considerado como una actividad física adecuada para mejorar la salud, debido a que esta práctica puede producir diversos efectos sobre cada uno de los sistemas principales del cuerpo humano. Se ha informado que la práctica durante un tiempo prolongado tiene efectos favorables en la mejora de la flexibilidad, el equilibrio, el sistema cardiovascular, la disminución del estrés, la ansiedad y mejora la depresión, debido a que mejora el estado de ánimo.

Cambios en el estilo de vida.

Según Esteban (2013), la incorporación de cuatro medidas (dieta saludable, ejercicio aeróbico, exposición a la luz solar y mejores hábitos del sueño), han mejorado la depresión en pacientes que lo padecen. Realizar cambios positivos en la vida cotidiana puede generar un mejor ambiente emocional y hormonal que pueden ayudar a mejorar los síntomas de la depresión. Por ejemplo, el abandonar hábitos no saludables como el consumo de tabaco, ya que el tabaquismo representa un factor de riesgo para padecer depresión.

Modelos Psicoterapéuticos.

Modelo cognitivo conductual.

Según Carrasco (2017), en este tipo de modelo la depresión es asociada a complejos pensamientos negativos acerca de la propia persona o del mundo que lo rodea, que son activados por una diversidad de situaciones externas o internas. Esta terapia desarrolla un marco general que puede incorporar estrategias, establece un modelo en etapas. Según Carrasco (2017): “La primera etapa consiste en la evaluación y el involucramiento en la terapia; la segunda, incluye módulos de terapia activa; y, la tercera, prevención de recaídas” (p.183).

En los módulos de la segunda etapa se involucran diversas acciones en áreas como: 1) actividad reducida, debido a que muchas personas con depresión pueden mejorar al implementar estrategias que les ayude a permanecer activos todo el día; 2) funcionamiento social perturbado, se puede ayudar al paciente al incrementar la recurrencia de actividades sociales, mejorar destrezas sociales y aumentar el apoyo, los pacientes pueden comenzar a identificar las respuestas negativas que afectan el desenvolvimiento social; 3) manejo inefectivo de estresores recientes, se puede ayudar a los pacientes a que evalúen sus estrategias para lidiar con los problemas y también pueden ayudar a reducir las evasiones que usan para lidiar con los mismos como el abuso del alcohol o la hiperfagia; 4) habilidades de resolución de problemas deficiente; 5) sesgos cognitivos; 6) perspectiva negativa de sí mismo (Carrasco, 2017).

Modelo interpersonal.

Este modelo tiene como fundamento principal que eventos en la infancia temprana influyen en la depresión. Este modelo utiliza la relación entre los eventos actuales que afectan la vida y la aparición de los síntomas depresivos como una integración que permite mejorar en los pacientes las afectaciones de este malestar. Se menciona que algunos eventos perturbadores en la vida pueden predisponer a padecer el trastorno en individuos que presentan vulnerabilidad, lo que lleva al retraimiento social, fatiga y pobre concentración. Lo anterior se evidencia con situaciones en las que los hogares tienen un miembro con depresión que tiende a caracterizarse por problemas con dificultades de comunicación, apego, apoyo social y criticismo crónico (Carrasco, 2017).

Modelo de orientación psicoanalítica.

Según Korman y Garay (2012), en este modelo los terapeutas deben ejercer prácticas de conciencia plena y de meditación para tener un conocimiento desde la experiencia de sus pacientes

y de esta forma poder llevar a cabo los tratamientos seleccionados. Esta práctica de conciencia plena es de gran utilidad también porque permite a los especialistas ver de forma consciente las reacciones que tienen los pacientes en estas prácticas. Con esta terapia se ha obtenido mejoras en el paciente depresivo y se ha reducido sus recaídas al abandonar el tratamiento farmacológico.

El tratamiento con este tipo de terapia es breve, involucra una entrevista de forma individual al inicio y posteriormente se llevan a cabo sesiones de grupo durante 8 semanas. Se combinan prácticas de meditación, como el escaneo del cuerpo, ensayos de respiración y técnicas de terapia cognitiva como la psicoeducación, este último posibilita la toma de conciencia de los pensamientos negativos. Por otro lado, este tipo de terapia tiene como fundamento principal que los individuos tomen los pensamientos y los sentimientos como eventos de la conciencia, busca apaciguar el funcionamiento automático que genera la mente, detener “el hacer” y cambiarlo por “el ser”. Se busca que la persona vulnerable aprenda a actuar de manera distinta frente a los eventos adversos o pensamientos negativos (Korman y Garay, 2012).

Hongos

Definición y taxonomía

Según Contreras (2007), los hongos son seres vivos que presentan distintas características, como una alimentación por absorción y poseen células dentro de estructuras filamentosas típicamente conocidas como hifas o micelio. Son un conjunto de organismos que carecen de clorofila (aclorófilos), que pertenecen al reino Fungi, son muy diversos, contienen posiblemente la proporción más grande de especies de reproducción de tipo asexual, comparada con cualquier otro grupo de organismos eucariotas. Por su parte, presentan una gran diversidad de formas y estructuras, así como tamaños, colores y olores.

Por otra parte, según Campbell y Reece (2007), un sistema de taxonomía es un tipo de edificación humana que tiene como objetivo ordenar la diversidad de la vida en un esquema. Los biólogos generaron un sistema de tres dominios (Bacteria, Archaea y Eukarya), estos son superreinos y en cuanto al nivel taxonómico, son un nivel superior a los reinos. Contreras (2007), menciona que, probablemente, la primera clasificación que se obtuvo de los hongos, fue basada en su acción o reacción en el cuerpo; si eran buenos (comestibles, medicinales, enteógenos y combustibles) si eran malos (tóxicos y venenosos).

Posteriormente, Contreras (2007) mencionó que: “el reino Fungi está organizado en la jerarquía linneana dentro de las categorías de Reino, Phylum (o División en la nomenclatura

botánica), Clase, Orden, Familia, Género y Especie. A su vez, por debajo del nivel de especie, se han propuesto diferentes categorías (p. ej., variedades, subespecies, secciones, entre otras)” (p.68). Actualmente, se ha propuesto una clasificación para el Reino Fungi (Tabla 19) (Contreras, 2007).

Tabla 19. Clasificación del Reino Fungi

Phyla	Clases
Ascomycota	Ascomycetes Neoelectomyces Pneumocystidiomycetes Saccharomycetes Schyzosacaromycetes Sordariomycetes Taphrynomyces
Basidiomycota	Basidiomycetes Urediniomycetes y Ustaliginomycetes
Chytridiomycota	Chytridiomycetes
Glomeromycota	Glomeromycetes
Zygomycota	Trichomycetes Zygomycetes

Fuente: Contreras, (2007).

Hongos alucinógenos

Historia.

Antes de mencionar la historia que poseen los hongos alucinógenos, es importante conocer la definición de los mismos. Según la Real Academia Española (2001), el término alucinógeno hace referencia a todas aquellas sustancias que producen alucinaciones, principalmente drogas. Los hongos pueden catalogarse como alucinógenos cuando presentan moléculas cuya acción en el sistema nervioso central genera alucinaciones.

Según Pedraza (2013) citando a Stamets (2002), el origen de los hongos se calcula que ocurrió hace 1200 millones de años. Estos se adaptaron a una gran cantidad de condiciones climáticas y eventos adversos. Lo anterior les permitió desarrollar capacidad de adaptación, permitiendo que obtuvieran una gran diversidad evolutiva. De esta forma, hoy siguen siendo un

misterio muchas de las especies que pertenecen a este reino, ya que poseen gran cantidad de efectos farmacológicos aún desconocidos.

Por otro lado, Burillo *et al.* (2013), mencionan que las sustancias naturales, entre ellas las provenientes de los hongos y las plantas, han sido ampliamente utilizadas desde la antigüedad en el ámbito religioso. Su uso empezó desde 300 años a.C, con el empleo del opio (a partir de la planta *Papaver somniferum*) como tratamiento por Dioscórides y Galeno en la antigua Grecia. Adicionalmente, se documentaba el uso de *Amanita muscaria* (hongo) y; la mescalina (2-etanamina), entre otras drogas, empleadas con fines terapéuticos y/o en ceremonias religiosas. Posteriormente, Arce y Balma (2012) citando a Harner (1973) y Winkelman (2007), mencionan que este tipo de sustancias perdieron el interés y fueron paulatinamente rechazadas por instituciones europeas.

Sin embargo, para inicios del siglo XX, Arce y Balma (2012), mencionan que los hongos alucinógenos fueron redescubiertos por muchos antropólogos, farmacólogos, etnobotánicos y etnomicólogos. Entre ellos, se destaca el etnomicólogo Robert Gordon Wasson (1978), quien fue uno de los primeros investigadores en esta época. Wasson mencionó que la aparición de los seres humanos consientes de forma espiritual fue debido a los hongos alucinógenos. Más tarde, otros investigadores, como Mckenna (1992), propusieron que estas sustancias (provenientes de hongos) generaban un sentido de interconexión e incrementaban la conciencia de sí mismo.

Por otro lado, Carod (2015) menciona que las civilizaciones en Mesoamérica poseían tiempo atrás un amplio conocimiento sobre las sustancias alucinógenas (conocidas como “enteógenos”) y que estas se empleaban con fines terapéuticos, mágicos y/o religiosos. El chamán era quien las usaba para realizar el “viaje chamánico”, en el cual su espíritu debía viajar al mundo sobrenatural, con el fin de encontrar otros espíritus y de esta forma adquiriría información valiosa sobre plantas y cómo curar enfermedades. El viaje culminaba con la reincorporación del espíritu del chamán.

De acuerdo con Tangarife, Ceballos y Rodríguez (2017) la definición del término chamán y lo que lo diferencia de una persona normal es:

La capacidad de dominar el trance para tener la posibilidad de identificar visiones e imágenes relacionadas con la intención por la cual se indujo a la experiencia enteógena. El chamanismo representa un estilo de vida diferente al de Occidente y centra su atención en ‘ver’ y entender la vida como un todo (p.110).

En un concepto más amplio del término “enteógeno” antes mencionado, según López (2017), se refiere a las drogas que generan un estado alterado de la conciencia, ya sean naturales o sintéticas. Este término posee un gran valor cultural, y en general es libre de prejuicios, ya que comúnmente se empleaba en los eventos religiosos y por los chamanes. Sin embargo, muchas veces no aplica el término a todas las drogas sintéticas, que son conocidas como “drogas de diseño”, ya que estas no se llegan a relacionar con la connotación espiritual y religiosa que caracteriza al término “enteógeno”.

Por otro lado, los mayas consumían distintos hongos, entre ellos el *Áizalaj Okox* (*Psilocybe cubensis*), el cual los aztecas los llamaron Teonanácatl. En estos lugares existía la tradición de moler el hongo con agua sobre las muestras de piedra de los santuarios que se iba a construir. Además, se menciona que había referencias al uso de hongos en distintos lugares como México, Guatemala, Honduras y El Salvador. Incluso, se menciona que en Guatemala se localizaron nueve piedras de hongos en las cuales los tallos muestran figuras antropomorfas con la costumbre antes mencionada de moler en polvo los hongos sagrados (Carod, 2015).

En un concepto más amplio, el teonanácatl se conocía desde antes de la conquista de México. Según Illana (2012), en escritos de los primeros religiosos de México, se describía que, en las fiestas de coronación de los reyes aztecas, se empleaba el uso de hongos sagrados denominados teonanácatl (aquellos hongos que hacen perder el sentido). Para los aztecas, el término teonanácatl, aplicaba para nombrar a las coronas secas del peyote, que este es el nombre común que recibe la especie *Lophophora williamsii*, el cual es un cactus de pequeño tamaño que contiene mescalina.

Guzmán (2016), menciona que uno de los hongos más utilizados por las culturas de México en la antigüedad, fue *Amanita muscaria*, y de este se han encontrado figuras, jeroglíficos y estatuillas. Una de ellas, muy importante, fue encontrada en la cultura capacha de Jalisco, la cual representa una estatuilla de arcilla de 15cm de alto que ilustra al hongo *A. muscaria*. Sin embargo, los indígenas en México ya no consumen el mencionado hongo, ya que este se vincula con una alta toxicidad relacionada con efectos neurológicos.

Por consiguiente, los indígenas en México y también en Guatemala hicieron un cambio en sus tradiciones, y pasaron de usar *A. muscaria* a usar especies del género *Psilocybe*. Este género es más abundante, posee propiedades alucinógenas y es inofensivo. De este género hay una leyenda en San Agustín Loxicha (Oaxaca) en México, que fue escuchada por el curandero Aristeo Matías.

Se menciona que el hongo *Psilocybe-zapotecorum*, es considerado sagrado y lo llaman la “corona de Cristo”. Se menciona que el hongo crece en el sitio donde cae un rayo y en él se coloca la sangre de Cristo (Guzmán, 2016).

Años después de los primeros descubrimientos de los hongos alucinógenos, surgió uno de los movimientos más importantes en la historia de los hongos alucinógenos, la contracultura o movimiento hippie. Según Mora (2018), citando a Ruiz (2007), esta contracultura nació de una revolución cultural que surgió en la Costa oeste de los Estados Unidos. Es una tendencia ideológica que busca la solidaridad en todo el mundo y acabar con los organismos de poder que controlan el sistema mundial. Es un movimiento que pretende una vida libre, buscando la felicidad en la tierra, que defiende a su vez el deseo de “ser” confraternales.

La espiritualidad del movimiento hippie estaba relacionada con el consumo de drogas “enteógenas”. Una de las principales fue la dietilamida de ácido lisérgico (LSD), debido a que esta contracultura se basaba en la imaginación de crear una sociedad alternativa, y esto se lograba mucho mejor con el consumo de estas sustancias. Otras sustancias empleadas a parte del LSD fueron la marihuana y drogas psicodélicas. Según una filosofía hippie, estas drogas permitían ampliar la mentalidad y sacar el mayor beneficio posible, creando un ambiente de libertad. A partir, de esto nació el famoso “viaje del ácido” (Mora, 2018).

Usos de los hongos en la farmacología y medicina.

Los hongos, a lo largo de los años, desde su descubrimiento, han adquirido una gran cantidad de usos; no solo en los rituales sino también en la medicina, la farmacología y otras ramas de las Ciencias de la Salud, e incluso en la alimentación. Según Pedraza (2013), citando a Curvetto (2009), los hongos son una fuente de alimento y de medicina desde la antigüedad. Se menciona que en China el uso y el consumo de los hongos es una tradición, ya que estos poseen un gran interés alimenticio y medicinal.

Uno de los principales hongos estudiados en el ámbito de la medicina es el *Cordyceps sinensis*. Según Pedraza (2013), citando a Bensky (2010), este hongo pertenece a un grupo de hongos entomopatógenos, que son aquellos hongos que parasitan a los insectos (en este caso a la larva de algunas especies de mariposas). Mencionan que este proviene a partir de los territorios tibetanos y posee uso por parte los monjes debido a su gran actividad medicinal, ya que es un armonioso regulador para el yin y para el yang.

Por otro lado, Calonge (2011), menciona que los hongos se han utilizado desde hace más de 4.000 años en China para aliviar enfermedades. Asimismo, se menciona que, en Egipto, las levaduras eran empleadas para la producción de cervezas, panes, y para generar bebidas abundantes en vitaminas. Más de 37 especies de hongos se utilizan para conseguir bebidas fermentadas en México y Mesoamérica. También se menciona que en países de Europa se emplea el uso de hongos como el cornezuelo y las trufas, con fines terapéuticos.

El cornezuelo (*Claviceps purpurea*) posee más de 50 alcaloides en su composición química y estructural, que tienen actividades sobre las fibras del músculo estriado. Además, posee ácido lisérgico (que es muy tóxico), también posee ergosterol (provitamina D), antihistamínicos, vasodilatadores y gran variedad de sustancias tóxicas. Otros hongos importantes son la yesca abedul (*Piptoporus betulinus*) y la yesca común (*Fomes fomentarius*) que poseen propiedades terapéuticas para el tratamiento de enfermedades pulmonares (Calonge, 2011).

Vargas (2017) menciona que muchas sustancias “enteógenas” también son empleadas en la psicoterapia y medicina. Entre ellas, se encuentra el LSD o Dietilamida del Ácido Lisérgico, esta es una droga sintética proveniente del hongo *Claviceps purpurea*. Este es de gran provecho en distintas ramas, como la farmacología, la neurología, y sobre todo la psiquiatría. Según Vargas (2017), citando a Blewett y Chwelos (1959), el LSD se empleó como una ayuda en entrevistas, en donde alentó a los colaboradores a tener una mayor muestra de la emoción. Además, mencionan que uno de los usos más relevantes que posee esta sustancia es la rehabilitación de alcoholismo y otras adicciones.

Los pacientes que consumían alcohol, al ingerir las dosis de LSD, según Vargas (2017) citando a Mangini (1998), se empezaron a sentir culpables de lo que habían hecho en su estado de embriaguez. Con esto, se esperaba que la persona mejorara y no consumiría de nuevo alcohol. Sin embargo, ahora se emplea con el fin de realizar una autoexploración de los problemas que cada paciente alcohólico presenta, con el fin de aceptar que los comportamientos realizados eran inapropiados.

Sus acciones farmacológicas se deben a que es una sustancia agonista parcial de los receptores 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C} de la serotonina. Además, posee acción sobre los receptores de dopamina, específicamente los receptores D₁ y D₂ y, activa los receptores de norepinefrina. Posee gran interés desde su descubrimiento, debido a que es uno de los fármacos más potentes a dosis muy bajas (10-20 microgramos). A dosis bajas (50-100 microgramos),

estimula efectos sensoriales. Dichos efectos empiezan a los 30-90 minutos después de la ingesta oral y duran alrededor de 8 horas o más. A nivel de efectos secundarios, uno de los que más se destaca es el conocido comúnmente como “flashbacks”, el cual consiste en sensaciones perceptivas que pueden aparecer como pseudoalucinaciones (Tartakowsky, 2014).

Por otro lado, un género de hongos alucinógenos que ha sido de gran importancia y estudiado desde la antigüedad, es el *Psilocybe*. El *Psilocybe cubensis* es una de las especies que más se ha investigado debido a su interés medicinal. Es un hongo pequeño, que posee un tallo largo, delgado y fibroso, el principal metabolito secundario que posee es la psilocibina. Se le ha asociado con efectos positivos en sesiones de psicoterapia, ya que ayuda a optimar el humor y eliminar distintos síntomas de enfermedades mentales, como la depresión, trastorno obsesivo compulsivo (TOC), adicciones y ansiedad. Muchos pacientes con TOC han reportado que luego de ingerirlo presentan una mejora de los síntomas durante varios meses. Muchos lograron eliminar a 100% sus pensamientos intrusivos después de ingerirlo de una forma frecuente (Arce, Gómez, Monge y Prado, 2020).

Psilocibina.

Carhart *et al.* (2016) mencionan que la psilocibina es un alcaloide natural que se encuentra en los hongos del género *Psilocybe* y que posee amplios usos en enfermedades mentales como ansiedad, trastorno obsesivo compulsivo y la depresión. Estos hongos del género *Psilocybe* se han utilizado desde la antigüedad con fines terapéuticos y religiosos como se aclaró en el apartado anterior. Por su parte, la psilocibina es un profármaco de psilocina (4-hidroxi-dimetiltriptamina), un agonista del receptor de serotonina y fármaco psicodélico clásico cuyos principales efectos psicoactivos están mediados por el agonismo del receptor de serotonina 2A (5-HT_{2A}).

La psilocibina posee muchos efectos que los consumidores perciben como psicodélicos y alucinógenos. Según Brown *et al.* (2017), genera efectos como un intenso estado de sueño con coloridas ilusiones visuales, cambios auditivos, táctiles, olfativos, gustativos y percepciones kinestésicas, percepciones alteradas del tiempo y espacio, cambios en la imagen corporal y las sensaciones e intensos cambios de humor. A pesar de ser una sustancia bastante antigua, el interés en esta ha aumentado debido a estudios que se han realizado, en los que se indica que, con condiciones apropiadas de preparación y dosificación, la psilocibina tiene seguridad y eficacia para aliviar la ansiedad y la depresión.

Según Tartakowsky (2014), citando a Caudevilla (2013):

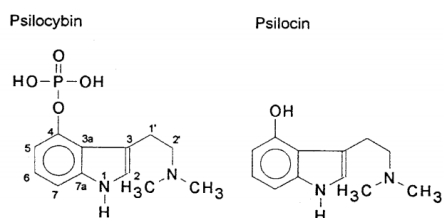
Los efectos psicológicos de la psilocibina corresponden a experiencias subjetivas con una alta carga emocional, en las que las palabras muchas veces resultan insuficientes como para comprender totalmente la experiencia. Sobre esta sustancia es importante mencionar que si bien se la suele clasificar como “alucinógena”, las alucinaciones (percepciones que no corresponden a estímulos reales) pueden ser uno de sus efectos, pero sólo con dosis elevadas; y además no corresponden al elemento fundamental de la experiencia (p.35).

La psilocibina ejerce todas estas acciones debido a que presenta interacción con diversos receptores a nivel cerebral. Además de su acción en los receptores 5-HT_{2A}, ejerce una acción agonista parcial (subtipos 5-HT_{1A} y 5-HT_{2C}) y aumenta la dopamina. Esto se relaciona con los fenómenos de despersonalización, desrealización y euforia. La psilocibina ejerce su acción sobre sitios encargados de la emoción, y la memoria, en las áreas frontales y corticales. Adicionalmente, actúa en la corteza cingulada y la ínsula, encargadas de la conciencia propia y actúa en áreas hipocampales asociadas con la memoria emocional (Tartakowsky, 2014).

Farmacología.

Passie, Seifert, Schneider y Emrich (2002), mencionan que la psilocibina, es una indolealquilamina sustituida y pertenece al grupo de las triptaminas alucinógenas (Figura 11). La psilocibina posee efectos psíquicos, el uso de dosis de 12-20mg vía oral mostró que produce una alteración bastante controlable del estado de la conciencia, el cual es producido por una estimulación del afecto, mayor capacidad de introspección y alteración del funcionamiento psicológico, con efectos que duran entre 3 y 6 horas. Según Tartakowsky (2014), la dosis activa de psilocibina es 10mg, al ser administrada vía oral. Dosis más altas de 30mg/70kg resultan también seguras y, la dosis máxima es de 150mg.

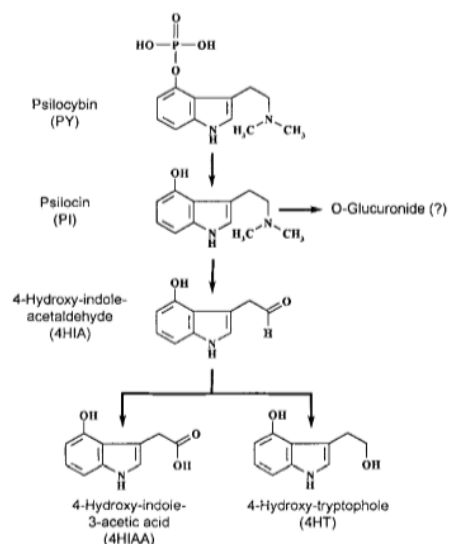
Figura 11. Estructura Molecular de Psilocibina y Psilocina



Fuente: Passie, Seifert, Schneider y Emrich, (2002).

En cuanto a la farmacocinética de la psilocibina, se han realizado diversos estudios con HPLC en combinación con detección fotométrica UV, para determinar estos parámetros. Hasler, Bourquin, Brenneisen, Bär y Vollenweider (1997) realizaron aportes de gran importancia sobre su farmacocinética y mencionan que, en el metabolismo de la psilocibina, sucede una extensa división del grupo éster fosfórico por la fosfatasa alcalina y esterasas de la mucosa intestinal. Esto indica que es un profármaco y que su metabolito hidroxilado representa el verdadero agente farmacológicamente activo. Se demostró que sufre desmetilación, desaminación y oxidación consecutivas por la acción de enzimas hepáticas tales como monoamino-oxidasas y aldehído deshidrogenasa, adicionalmente se demostró que el 4-hidroxiindol-acetaldehído (4HIA) es el metabolito intermedio (Figura 12).

Figura 12. Metabolismo de la Psilocibina

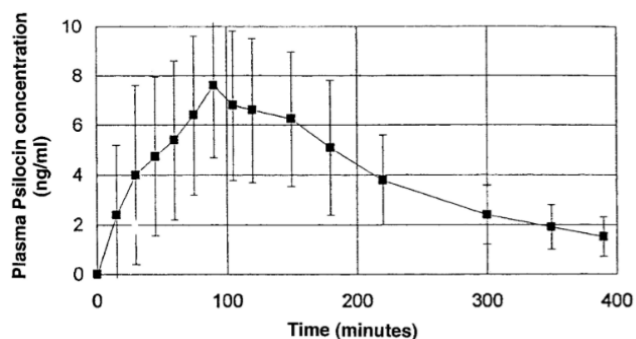


Fuente: Hasler, Bourquin, Brenneisen, Bär y Vollenweider (1997).

Según Passie, Seifert, Schneider y Emrich (2002), después de administrada vía oral (p.o), la psilocibina se absorbe y se distribuye por todo el cuerpo de manera uniforme. Se detecta cantidades significativas en el plasma de 20 a 40 minutos después y sus efectos psicológicos ocurren con niveles plasmáticos de 4–6 mg/ml. Por su parte, la dosis umbral depende de la dosis administrada, pero puede estar en el rango de 3–5 mg p.o. para un efecto simpaticomimético mas no alucinógeno. Los efectos completos ocurren con dosis de 8-25 mg p.o. tras 70 a 90 minutos. Se encontraron tanto psilocibina como psilocina equimolares, por tanto, ambas evocan efectos psicotrópicos cualitativamente y cuantitativamente similares en humanos. La psilocina se elimina

principalmente a través de los riñones, dos tercios ocurren después de 3 horas y posee una vida media de 50min (Figura 13).

Figura 13. Curso Temporal de los Niveles Plasmáticos de Psilocina Después de 0.224 Mg / Kg de Peso Corporal Psilocibina P.O



Fuente: Passie, Seifert, Schneider y Emrich, (2002).

Tanto la psilocina como la psilocibina son sustancias poco tóxicas que generan pocos efectos adversos graves. Hasta el momento, no se ha reportado ninguna muerte por el uso de esta sustancia, ya que nadie se ha acercado ni si quiera a una intoxicación aguda. Además, posee una actividad prácticamente selectiva al SNC, por lo tanto, los efectos sobre otras partes del organismo son muy escasos. No posee efectos tóxicos a nivel digestivo, renal, respiratorio, circulatorio, endocrino o neurológico, tanto a corto como a largo plazo, y no ocasiona dependencia (Tartakowsky, 2014).

La psilocibina produce un fenómeno que se llama “regulación a la baja”. Este fenómeno radica en que los receptores 5-HT_{2A} se desactivan después de estar persistentemente activados por la acción estimulante de la sustancia, por lo tanto, se permite mantener niveles altos de serotonina sin que se ocasionen otros efectos subjetivos. Por esta razón es que el administrar la psilocibina de manera continua y por un tiempo largo resulta imposible (Tartakowsky, 2014).

Por otra parte, en cuanto a su farmacodinámica, la psilocibina ha mostrado que genera un aumento general del metabolismo cortical, aumento del metabolismo bilateral en la corteza frontomedial y frontolateral (24%), así como en el giro cingulado anterior (25%), la corteza temporal-medial (25%) y los ganglios basales (19%). Además, se han encontrado aumentos pequeños en el sensorimotor (15%) y la corteza occipital (14%) (Passie, Seifert, Schneider y Emrich, 2002).

Adicionalmente, la psilocibina interactúa activamente con los receptores serotoninérgicos como se ha mencionado anteriormente. Posee un efecto sobre los receptores 5HT1A, 5HT1D, 5HT2A y 5HT2C. Específicamente, se une con una alta afinidad a los receptores 5HT2A ($K_i = 6nM$) y en una menor proporción a los receptores 5HT1A ($K_i = 190nM$). Por lo tanto, la actividad de psilocibina se ha mostrado que es gracias a una activación de los receptores 5HT2A, específicamente en el núcleo dorsal del rafe. Además, se menciona que la psilocibina posee actividad sobre los receptores de dopamina D2 e induce una activación de las neuronas noradrenérgicas del locus coeruleus (el cual representa un centro importante para la integración de la información sensorial) (Passie, Seifert, Schneider y Emrich, 2002).

Química Computacional

Historia

Amador y Olvera (2009), mencionan que las primeras computadoras que han existido se empezaron a vender en 1986. Eran artefactos que poseían un alto costo de miles de dólares. A partir de ese momento, la fabricación de computadoras ha tenido una gran trayectoria, y es uno de los crecimientos más extensos a nivel de tecnología en el mundo. Desde 1993, se consideran las quinientas computadoras más grandes del mundo y los resultados se publican año con año. Después de esto, la fabricación de computadoras ha ido creciendo enormemente hasta lo que conocemos hoy, siendo cada vez una herramienta más útil para numerosas actividades y con gran aporte en la química computacional, para predecir desde interacciones hasta propiedades de cualquier molécula.

Por otra parte, según Mó y Yáñez (2011), en el mundo de la ciencia, se considera a la química computacional como una ciencia joven, que surgió a raíz de la química cuántica. El origen de la química cuántica se dio en 1925 gracias al físico austríaco Erwin Schrödinger, que desarrolló su famosa ecuación (Figura 14), la cual permite explicar el espectro de los sistemas hidrogenoides. A partir de ese momento, empezó el camino de esta ciencia, mas no fue un camino fácil, en donde ni siquiera figuras como la de Paul A. M. Dirac, que fue creador de la primera formulación relativista de las ecuaciones básicas de la Química Cuántica, tenía un criterio optimista respecto al futuro de esta rama de las ciencias modernas. La ecuación de Schrödinger representaba solo aproximaciones, por ende, no solo era necesario realizar métodos matemáticos que fueran capaces

de resolver aproximadamente la ecuación de Schrödinger, sino también se necesitaba valorar el éxito y fiabilidad de los resultados por medio de una comparación con la evidencia experimental.

Figura 14. Ecuación de Erwin Schrödinger

$$i\hbar \frac{\partial \Psi}{\partial t} = \frac{\hbar^2}{2m} \frac{\partial^2 \Psi}{\partial x^2} + V(x) \Psi(x, t) \equiv \hat{H} \Psi(x, t)$$

Fuente: Mó y Yáñez, (2011).

Al transcurrir los años, se generaron distintas eras de la química cuántica, en donde cada vez pesaba más la parte experimental, para obtener datos de las estructuras electrónicas de átomos y moléculas. Gracias a muchos aportes realizados por distintos científicos a lo largo de los años, se obtuvo modelos que permitían evidenciar que el calcular las frecuencias de vibración tienen también consecuencias relevantes en el cálculo de magnitudes termodinámicas, ya que las energías o las entalpías que se obtienen experimentalmente incluyen la energía del punto cero, que depende directamente de la vibración y gracias a todas estas observaciones es que hoy se puede obtener con más precisión cálculos termodinámicos (Mó y Yáñez, 2011).

Debido a la complejidad de los cálculos en la química cuántica, fue necesaria la implementación de métodos computacionales. Según Pérez (2018), citando a Giacomantone (2016), los métodos computacionales consisten en la implementación y elaboración de algoritmos basados en modelos y herramientas que utilizan las matemáticas. Gracias a esto, se desarrollan los primeros sistemas que podían dar aproximaciones de gran importancia a un método que llamaron *ab initio* en los años 40; y años más tarde el MIT, empleó el método *ab initio* para moléculas con dos átomos. Gracias a esto, John A. Pople aportó a la química cuántica, dándole la peculiaridad de ser una ciencia predictiva, y de esta forma otorgó a la comunidad científica con una poderosa herramienta para demostrar y predecir las propiedades de los compuestos químicos.

Generalidades sobre la química computacional

Según Nicolas, Marín, Castro y Ruvalcaba (2006), la química computacional o medicinal es el estudio de los procesos químicos mediante herramientas a nivel computacional. Este estudio usa el modelado molecular con el fin de incorporar moléculas en tres dimensiones y, de esta forma, establecer propiedades físicas, químicas y farmacocinéticas de una molécula, o bien comprender y exponer comportamientos. Adicionalmente, se investiga las moléculas desde un panorama más amplio, con la interpretación, caracterización y predicción de propiedades geométricas (ángulos de

enlace y distancias), funciones de onda (orbitales naturales y coeficientes), y energía (afinidad electrónica, potencial de ionización, energía electrónica y energía de interacción).

Según Pérez (2018) en relación con lo anterior: “la química computacional utiliza teorías, conceptos y modelos de la química teórica, basados en tratamientos físicos provenientes de la materia física clásica, cuántica y la mecánica estadística, incorporados en software” (p.1). Esta procura proponer las técnicas de operaciones necesarias para resolver los modelos teóricos y para comprobar su validez mediante la comparación en conjunto con los datos experimentales. La aplicación de esta nueva tecnología permite obtener diversos cálculos que ayudan en el desarrollo de nuevos materiales, fármacos, entre otros, sin implicar costos innecesarios (Pérez, 2018).

Nicolas, Marín, Castro y Ruvalcaba (2006), mencionan que el objetivo de la química computacional radica en obtener una descripción de las moléculas, tanto de su geometría y estructura electrónica como de la energía de los sistemas químicos que se estudian, y gracias a esto obtener una buena predicción de las propiedades moleculares. Para ello, se utilizan distintos programas computacionales. Según Amador y Olvera (2009):”Los programas de química computacional modernos contienen los avances científicos de la disciplina de las últimas décadas. Su empleo pleno es difícil y requiere del dominio de intrincados aspectos de la química cuántica y computacional” (p. 183).

Mediante el uso de estos programas se puede realizar muchas funciones de gran importancia de una forma más accesible antes de ir a un laboratorio. Según Lewars (2016), algunos de los asuntos más investigados computacionalmente son: 1) geometría molecular: las formas de las moléculas: longitudes de enlace y ángulos; 2) energías de moléculas y estados de transición: esto nos dice qué isómero es el adecuado en equilibrio y (desde el estado de transición y las energías reactivas) qué tan veloz debería ir una reacción; 3) reactividad química: por ejemplo, saber dónde se concentran los electrones (sitios nucleofílicos) y hacia dónde quieren ir (sitios electrofílicos), lo que nos ayuda a predecir en qué lugar varios reactivos atacarán una molécula, así como la interacción con enzimas y propiedades físico-químicas de las moléculas.

Fernández (2011) menciona que, en la química computacional, se emplea distintos softwares dedicados a resolver problemas químicos, bioquímicos, tecnológicos e industriales, donde se busca identificar algunos aspectos como: modelado molecular (o simulación molecular), quimiometría, quimioinformática y bioinformática. Con el empleo de estos programas, se desea obtener el cálculo de propiedades de moléculas reales o aún no sintetizadas, y de sistemas

moleculares. Los fundamentos se basan en teorías y modelos de mecánica clásica y cuántica, electromagnetismo y termodinámica estadística, cuyos métodos computacionales típicos son: *ab initio* y DFT, mecánica molecular y dinámica, incluida la cinética química, minimización de energía, análisis conformacional y espectroscópico e integración termodinámica. Estos aspectos generalmente están asociados con el Modelado Molecular.

Las herramientas de la química computacional.

Los químicos tienen a su disposición una selección de métodos para llevar a cabo todas las funciones que la química computacional ofrece. Como antes se mencionó, las principales herramientas disponibles pertenecen a cinco clases amplias: 1) mecánica molecular, 2) cálculos de *Ab Initio* (*ab initio*, del latín: "desde el principio") que se basan en la ecuación de Schrödinger, donde se describe cómo los electrones se comportan en una molécula, esto nos da una energía y una función de onda, la última se puede utilizar para calcular la distribución de electrones. De la distribución de electrones podemos decir cosas como qué tan polar es la molécula y qué partes de ella pueden ser atacadas por nucleófilos o por electrófilos (Lewars, 2016).

3) Los cálculos semiempíricos son, como *ab initio*, basados en la ecuación de Schrödinger, sin embargo, se hacen más aproximaciones para resolverlos. Este programa se basa en una especie de biblioteca de integrales que se compiló encontrando el mejor ajuste de algunas entidades calculadas como, geometría o energía y es la mezcla entre la teoría y el experimento. 4) Cálculos funcionales de densidad, llamados cálculos DFT; son, como *ab initio* y cálculos semiempíricos, basados en la ecuación de Schrödinger, sin embargo, a diferencia de los otros dos métodos, DFT no calcula una función de onda, sino que más bien deriva la distribución electrónica. 5) Cálculos de dinámica molecular (Lewars, 2016).

Modelado molecular.

El modelado molecular es el nombre que se le ha dado a la aplicación de la mecánica molecular para las determinaciones estructurales, sin embargo, hoy incluye aspectos de la química cuántica y se identifica por el empleo de técnicas gráficas con el objetivo de representar la estructura y el comportamiento que poseen las moléculas. La química computacional utiliza el modelado molecular y radica en la caracterización y la predicción de las estructuras y la estabilidad del sistema químico, además de la estimación de diferencias energéticas entre diversos estados, y consiste en la explicación de mecanismos y métodos químicos generales a nivel atómico y molecular (Nicolas, Marín, Castro y Ruvalcaba, 2006).

Los métodos gráficos son un pilar en el que se sustenta el modelado molecular. Gracias a estos métodos es posible la interpretación de forma visual de las conformaciones y propiedades de las moléculas. En la mayoría de los estudios de modelado molecular, se involucra la elección del modelo, para poder explicar las interacciones tanto inter como intramoleculares presentes en un sistema, los dos modelos más utilizados son la mecánica molecular y la mecánica cuántica, y con estos modelos se puede predecir la energía que se encuentra en cualquier orientación de átomos y moléculas en un sistema, y determinar cómo esta energía se influencia al cambiar la posición que poseen las partículas (Nicolas, Marín, Castro y Ruvalcaba, 2006).

Dinámica molecular.

Para los cálculos de la dinámica molecular, como su nombre lo indica, se emplean las leyes del movimiento de las moléculas, que cambian de forma o se mueven bajo la influencia de la fuerza. En términos más sencillos, permite simular el movimiento en particular de un sistema de partículas, y posee la ventaja de que puede aplicarse de igual forma a sistemas pequeños y grandes. Lo esencial en este método es conocer los potenciales de interacción de las fuerzas entre las moléculas y las ecuaciones que rigen su dinámica (Nicolas, Marín, Castro y Ruvalcaba, 2006).

Según Lewars (2016), gracias a la dinámica molecular, se puede simular el movimiento de una enzima a medida que cambia de forma al unirse a un sustrato, o el movimiento de un conjunto de moléculas de agua alrededor de una molécula de proteína. La simulación dinámica se inicia con tener un conocimiento sobre la energía del sistema como una función de las coordenadas atómicas. La estabilidad de las diferentes estructuras posibles se determina gracias a la superficie de energía potencial.

Según Nicolas, Marín, Castro y Ruvalcaba (2006), para una simulación dinámica se requiere conocer 1) la estructura inicial, esta se podrá conocer a partir de datos experimentales; 2) temperatura/energía, la energía de la estructura depende de la temperatura que posee el sistema y se fracciona entre energía potencial y cinética; 3) tamaño del paso, la molécula debe moverse en un tiempo corto de forma que no cambie; 4) duración de la simulación; 5) la presión. No debe confundirse la dinámica molecular ("movimiento") con la mecánica molecular (un tratamiento "mecánico" de moléculas).

Uso en el diseño de nuevos fármacos

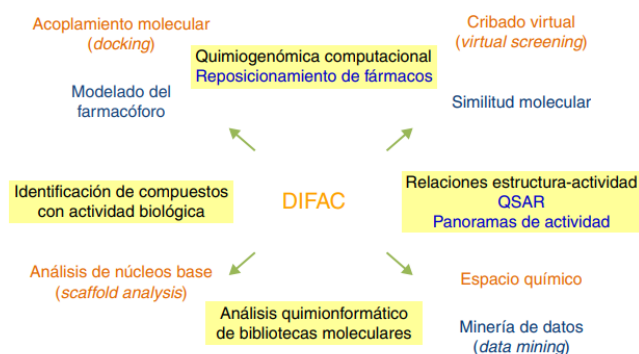
Saldívar, Prieto y Medina (2017) mencionan que el diseño y la obtención de nuevos fármacos es un ámbito sumamente importante en el abordaje de las enfermedades hoy. Por ende,

es de gran relevancia mejorar la forma en que se obtienen los mismos. Muchos de los fármacos que existen hoy fueron obtenidos a través de una selección al azar “prueba-error” de forma experimental, en donde se analizaba mediante ensayos biológicos el mayor número posible de sustancias, tanto de origen natural como sintético, con el fin de obtener unas con posibles efectos terapéuticos. Lo anterior realmente no era muy rentable, ya que no se poseía una base científica de por qué determinada sustancia se escogía para ser evaluada, simplemente se hacía al azar.

Con la introducción de la química computacional en el ámbito del descubrimiento y diseño de nuevos fármacos, se cambió totalmente esta forma tradicional de obtener medicamentos. Como bien se conoce en el presente, los fármacos realizan sus funciones gracias a una interacción con un receptor respectivo. El conocimiento de las estructuras de un determinado receptor hace más fácil la tarea de identificar qué sustancias podrían tener una interacción con el mismo, y, por ende, un efecto farmacológico deseado. Por esto, son imprescindibles programas computacionales que apoyen o faciliten la obtención de moléculas prototipo en las industrias farmacéuticas, lo que además permite optimizar moléculas ya existentes, con el fin de generar análogos que tengan mejores perfiles de tolerabilidad, más especificidad, menos efectos adversos y muchas otras características que los posicionen como una mejor opción terapéutica. Esto mediante cambios dirigidos en la interacción entre el análogo y el respectivo receptor (Saldívar, Prieto y Medina, 2017).

Por esta razón, según Medina, Fernández y Naveja (2015), el término DIFAC (diseño de fármacos asistido por computadora) es una aplicación de gran relevancia en las industrias farmacéuticas modernas. El DIFAC está integrado por muchas disciplinas de carácter científico que incluyen la química teórica, el modelado molecular, la química computacional y la quimioinformática. Numerosas universidades emplean el DIFAC (Figura 15), con el fin mejorar la síntesis de nuevos medicamentos, esta nueva forma de diseñar medicamentos, aunque parezca sencilla, no lo es, y estas técnicas computacionales siempre deben acompañarse de la etapa experimental, ya que si bien optimizan la identificación de los potenciales de las moléculas y predicen posibles interacciones, no son 100% exactos.

Figura 15. Líneas de Investigación Representativas de Un Grupo Académico Enfocado en Difac



Fuente: Medina, Fernández y Naveja, (2015).

Como bien se ha mencionado, según Pouplana, Barril y Luque (2009), la química computacional ha logrado beneficiar a esta área de la farmacología, y su uso se ha expandido no solo a obtener una molécula que pueda interactuar con un receptor, sino que además permite una mejora de sus propiedades farmacocinéticas (ADMET), que prometen una optimización en la absorción, distribución y metabolismo del fármaco, junto a su excreción y toxicidad, generando así fármacos cada vez más seguros y con mejores perfiles de tolerabilidad.

Es esencial, para obtener una respuesta terapéutica deseada, que exista una interacción activa y óptima entre el receptor y el ligando. Para lograr un reconcomiendo entre ambos, es imprescindible que exista una afinidad entre los dos, y esta depende del conjunto de interacciones establecidas entre los grupos químicos presentes en el ligando con los residuos (grupos R) del receptor. Dichas interacciones pueden ser de distintas índoles: por enlaces de hidrogeno, interacciones dipolo-dipolo o de van der Waals. Por otra parte, la afinidad se ve afectada también por la desolvatación del ligando y receptor en el proceso de formación del complejo. Por todo esto, es de suma importancia que el ligando (fármaco) reúna todos los requisitos geométricos y químicos primordiales que debe presentar para generar una interacción con una específica área del receptor (Pouplana, Barril y Luque, 2009).

Según Saldívar, Prieto y Medina (2017), la investigación de moléculas “prototipo” con potencial farmacológico y su optimización se logra gracias a distintas herramientas. Entre las principales, destacan: 1) el acoplamiento molecular automatizado (o en inglés *molecular docking*), este busca obtener la conformación y posición óptima entre un ligando y un receptor. El acoplamiento molecular automatizado posee dos componentes: el *docking* que investiga la

conformación y orientación que poseen las moléculas, y el *scoring*, que determina el valor que mide la interacción entre las estructuras; 2) modelado del farmacóforo, este método se explica como un arreglo en tres dimensiones de las características mínimas estéricas y electrónicas para generar una interacción; 3) Cribado virtual, este es como un filtro *in silico* (a nivel computacional), que permite seleccionar moléculas “hits” para ser evaluadas experimentalmente.

Por otra parte, la evaluación de propiedades farmacocinéticas es de importancia en la escogencia de una molécula como un posible fármaco, debido a que las propiedades farmacocinéticas predicen si una molécula podría tener buena biodisponibilidad, liposolubilidad y masa molecular, con el fin de excluir aquellos compuestos que no cumplan con estas características o bien que puedan generar problemas de toxicidad. Gracias a los estudios de Lipinski, surgieron las reglas que debe reunir un compuesto para ser considerado “drug-like”, tales como: una masa molecular inferior a 500, un coeficiente de partición-agua inferior a 5, un número de grupos dadores inferior a 5, y un número de grupos aceptores de puente de hidrógeno inferior a 10 (Pouplana, Barril y Luque, 2009).

CAPÍTULO III: MARCO METODOLÓGICO

Enfoque de la investigación

La presente investigación es de enfoque cuantitativo, este posee un proceso de tipo probabilístico y numérico. Según Hernández, Fernández y Baptista (2014), este tipo de investigación es secuencial y probatoria. Posee características como: un orden riguroso, revisión de la literatura, establecimiento de hipótesis a partir de preguntas y trazado de un plan para probarlas (diseño). Se mide variables de un determinado contexto, se analiza las mediciones obtenidas utilizando métodos estadísticos y con base en este se extraen las conclusiones. La recolección de los datos se fundamenta mediante la medición de variables y de los datos se obtienen de mediciones, se representan mediante números (cantidades) y se deben analizar con métodos estadísticos. Estos análisis se interpretan a la luz de las predicciones iniciales (hipótesis) y de estudios previos (teoría).

El enfoque de la investigación es de tipo cuantitativo, ya que cumple con las características antes mencionadas que lo identifican. La investigación se realizará desde el ámbito probabilístico y numérico, al emplear programas computacionales. Esta investigación se realiza mediante la recolección de datos numéricos, como lo son propiedades fisicoquímicas del análogo (peso

molecular, número de átomos, número de enlaces rotables, número de aceptores de hidrógeno y donadores de hidrógeno), liposolubilidad, datos del análogo con los receptores implicados en la depresión; todos estos son parámetros necesarios para el análisis del análogo como tratamiento de la depresión y con lo cual se pretende interpretar y fundamentar desde datos numéricos la teoría expuesta en el marco teórico y las hipótesis realizadas.

Tipo de la investigación

En la investigación cuantitativa, se han identificado distintos diseños correspondientes a este método. Según Hernández, Fernández y Baptista (2014), entre ellos, se encuentran los diseños experimentales. Un experimento posee una acepción general, que se refiere a “elegir o realizar una acción” y una particular (observar las consecuencias de la acción). En este diseño se construye el contexto y se manipula la variable independiente y se observa el efecto que genera en la variable dependiente. En un concepto más sencillo, los diseños experimentales se utilizan cuando el investigador pretende establecer el posible efecto que genera la manipulación de una variable.

La presente investigación posee un diseño de tipo experimental. Cumple con este diseño debido a que, en la investigación se pretende modificar una variable (en este caso, la estructura química de la molécula psilocibina), para generar un efecto debido a ese cambio (en este caso, modificar la interacción que posee con los receptores implicados en la depresión y en los implicados en los efectos adversos de los antidepresivos tradicionales), con el fin de demostrar su posible uso como tratamiento para la depresión.

Otro tipo de diseño para la investigación cuantitativa es el de experimentos “puros”, que es parte de los experimentales. Hernández, Fernández y Baptista (2014), mencionan que este diseño hace referencia a aquellos que reúnen dos requisitos para lograr el control y la validez interna, los cuales son: grupos de comparación (manipulación de la variable independiente) y equivalencia de los grupos. Este tipo de diseño incluye una o más variables independientes y una o más variables dependientes. Adicionalmente, se pueden utilizar prepruebas y pospruebas, con el fin de evaluar la evolución antes y después del tratamiento experimental.

Esta investigación, de igual forma, presenta un diseño de tipo experimental “puro”. Debido a que, se realiza pruebas para determinar el efecto que genera un cambio en una variable. En este contexto, se hace referencia a que en la investigación se probará, inicialmente, la interacción de la molécula psilocibina con el receptor implicado en la depresión y, posteriormente, se le realizará de nuevo pruebas a esta interacción, pero después de realizar los cambios a las variables

independientes (cambios estructurales a la molécula), con el fin de evaluar el cambio antes y después del tratamiento experimental. Adicionalmente, se observará el cambio en otra variable, que será la interacción con otros receptores que están implicados en los efectos adversos de los antidepresivos tradicionales.

Dentro de las investigaciones cuantitativas se encuentra a su vez, el tipo explicativo. Los estudios de tipo explicativo van más allá de solo la descripción de conceptos o fenómenos. En este diseño, el interés se centra en explicar el por qué sucede un fenómeno y en qué condiciones se manifiesta, así como por qué se relaciona con dos o más variables. Por otra parte, las investigaciones con este tipo de diseño, son más estructuradas y brindan un sentido de entendimiento del fenómeno en estudio (Hernández, Fernández y Baptista, 2014).

La presente investigación es también del tipo explicativo mencionado anteriormente, debido a que no solo describe fenómenos, sino que a su vez busca el porqué de esos fenómenos, mediante la utilización de programas computacionales en donde, además de conocer la interacción entre el análogo de la molécula psilocibina y los receptores de serotonina, se obtienen parámetros que indican por qué sucede esa interacción y, por ende, el porqué de su posible uso como tratamiento alternativo en la depresión. De igual forma, este tipo de investigación se aplica en la interacción de los análogos de la molécula de psilocibina con los receptores involucrados en los efectos secundarios de los antidepresivos tradicionales. Ya que, además de visualizar la interacción del análogo, se explica la relación que un determinado cambio en la molécula de psilocibina con su interacción sobre los receptores involucrados en los mencionados efectos adversos.

Variables de la investigación

Cuadro de operacionalización de variables

Objetivo específico	Variable	Definición conceptual	Indicador	Instrumento
1. Elaborar una biblioteca de análogos estructurales de la molécula psilocibina que cumpla con los	Análogos estructurales de la molécula psilocibina.	Un análogo estructural representa un cambio que se le realiza a un ligando en específico. Los cambios estructurales en el ligando se realizan con el objetivo de optimizar su afinidad por un respectivo receptor (Pouplana, Barril y Luque, 2009).	Donantes de enlace de hidrógeno, aceptores de enlaces de hidrógeno, masa molecular (gramos/mol) y	MarvinSketch Herramienta web SwissADME.

<p>parámetros de “druglikeness” mediante programas computacionales.</p>			<p>coeficiente de reparto (logP) de los análogos estructurales de la molécula de psilocibina.</p>	
<p>2. Demostrar la interacción del análogo estructural de la molécula psilocibina sobre los respectivos receptores de serotonina implicados en la depresión mediante programas computacionales.</p>	<p>Interacción. Receptores de serotonina.</p>	<p>La interacción de un ligando con un receptor depende de la afinidad y la especificidad del mismo con el respectivo receptor. La afinidad se debe a la formación de enlaces entre el ligando (fármaco) y receptor; por medio de enlaces iónicos principalmente, sin embargo, puede reforzarse con otros enlaces: fuerzas de van der Waals, puentes de hidrógeno o interacciones hidrófobas (Pazos, 2003).</p> <p>El organismo posee diversos tipos de receptores de serotonina. Los más importantes a nivel farmacológico son 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃ y 5-HT₄. Son la mayoría, receptores acoplados a proteínas G, el subtipo 5-HT₃ es un canal catiónico no selectivo. Estos receptores son estimulados por la serotonina (5-hidroxi-triptamina) (Lüllmann, Mohr y Hein, 2010).</p>	<p>Cambio en E libre de Gibbs DeltaG Kcal/mol</p>	<p>UCSFChimera + Programa computacional PyRx.</p>

<p>3. Comparar la interacción del análogo estructural de la molécula psilocibina con los receptores involucrados en los efectos secundarios del tratamiento convencional de la depresión, mediante métodos computacionales.</p>	<p>Interacción. Efectos secundarios.</p>	<p>La interacción entre un ligando (fármaco) y su receptor es la causante de un efecto farmacológico. Sin embargo, una interacción no solo puede realizarse para determinar una respuesta terapéutica positiva, sino también para evitarla en un respectivo receptor implicado en efectos secundarios, con el fin de reducir esa interacción y, por ende, los efectos secundarios asociados (Pouplana, Barril y Luque, 2009).</p> <p>Todo fármaco tiene la capacidad de producir efectos secundarios. El efecto secundario de un medicamento se define como, una respuesta nociva no intencionada que ocurre a dosis usadas en un paciente después de la administración de un determinado medicamento (Quintana y Velazco, 2018).</p>	<p>Cambio en E libre de Gibbs DeltaG Kcal/mol</p>	<p>UCSFChimera + Programa computacional PyRx.</p>
---	--	---	---	---

Instrumentos

Programa MarvinSketch.

El software MarvinSketch, según Santos, Figueroa, Mendoza, y Castro (2017), es un programa a nivel computacional que permite la edición digital de estructuras químicas y su transformación en archivos de visualización 3D, lo que permite la fabricación de moléculas tridimensionales. Este pertenece a Marvin Suite, el cual es un software comercial perteneciente a

la compañía ChemAxon. Con el fin de aplicar este instrumento, se pretende realizar cambios estructurales a la molécula psilocibina para obtener análogos.

Herramienta web SwissADME.

Según Daina, Michielin y Zoete (2017), SwissADME es una herramienta web de fácil uso y análisis, que permite la obtención de datos fisicoquímicos y farmacocinéticos de pequeñas moléculas. Este sitio permite mostrar, guardar y compartir resultados por molécula individual o mediante gráficos globales intuitivos e interactivos. SwissADME está integrado en el espacio de trabajo SwissDrugDesign. En el sitio web, se puede introducir un código SMILES que se obtiene para cada molécula en específico, a partir de este código se obtiene estimaciones fisicoquímicas, similitud a los medicamentos “druglikeness”, farmacocinética y propiedades de amigabilidad química. Este instrumento se empleará sobre los análogos estructurales de la molécula de psilocibina, con el fin de determinar los parámetros de “druglikeness”.

Programa computacional UCSFChimera.

Según Yang, *et al.* (2012), el programa computacional chimera permite la visualización tridimensional de estructuras. Se proporciona una alineación inicial de la secuencia que se va a modelar, a partir de una estructura conocida. Posteriormente, calcula un conjunto de estructuras plausibles que contienen todos los átomos que no son de hidrógeno. El proceso de modelado y visualización tridimensional que posee el programa puede realizarse ingresando solo la secuencia objetivo, o, si ya está disponible, una alineación de secuencia que incluya el objetivo y al menos otra secuencia para la cual se conoce una estructura. El programa, además, posee una visualización tridimensional de una interacción entre una diana (receptor) y un ligando, en la cual se pueden ver los aminoácidos y fuerzas implicadas en dicha interacción. Este instrumento se aplicará con el objetivo de visualizar la interacción tridimensional entre los análogos estructurales de la molécula de psilocibina y los receptores de serotonina implicados en la depresión.

Asimismo, el anterior instrumento se utilizará con el fin de visualizar tridimensionalmente la interacción de los análogos estructurales de la molécula psilocibina con los receptores involucrados en los efectos secundarios de los antidepresivos tradicionales, los aminoácidos implicados en la interacción y la fuerza de unión de la misma.

Programa computacional PyRx.

Dallakyan y Olson (2015), mencionan que PyRx es un software empleado para la detección virtual en el descubrimiento de nuevos fármacos. Este software se puede utilizar para seleccionar

bibliotecas de compuestos contra posibles objetivos de fármacos. Ayuda desde la preparación de datos, hasta el análisis de los resultados. Adicionalmente, PyRx incluye una hoja de cálculo química y un potente motor de visualización que son esenciales para el diseño de fármacos basado en estructuras. Este instrumento se pretende aplicar sobre los análogos estructurales de psilocibina y el receptor de serotonina implicado en la depresión, con el objetivo de obtener la afinidad de unión (medida como ΔG cambios en la energía de Gibbs (kcal/mol)) y, con base en esto, determinar la interacción que posee cada análogo con los blancos moleculares antes mencionados.

El anterior instrumento también se aplicará sobre los análogos estructurales de la molécula de psilocibina y los receptores implicados en los efectos adversos de los antidepresivos tradicionales, con el fin de obtener cambios en la energía de Gibbs (kcal/mol) y, de acuerdo con esos datos, se determinará la interacción positiva o negativa que posee el análogo sobre los mismos.

Herramienta web Swiss-model.

La herramienta web Swiss-model fue el primer servidor de modelado de homología de proteínas diseñado. Con esta herramienta, se puede generar la estructura cristalina de distintas proteínas en tres dimensiones a partir de una secuencia diana que sirve como planilla, mediante la extrapolación de información de una estructura de proteína que esté relacionada con la evolución de la proteína que se desea moldear. Swiss-model genera actualmente 3000 modelos por día, lo cual lo convierte en uno de los servidores de modelado de estructuras más utilizado (Waterhouse *et al.* 2018).

Esta herramienta se utilizará para obtener las estructuras cristalinas en 3D de los receptores necesarios que no hayan determinado, ya que esta permite generar dichas estructuras mediante homología. Esto con el fin de poder utilizarlos posteriormente en el anclaje molecular.

Herramienta web Drugbank.

La herramienta web Drugbank es una base de datos en línea completa y de acceso gratuito para el uso público. Contiene información sobre objetivos de futuros medicamentos, en esta base de datos se recopila la información completa del fármaco (secuencia, estructura, vía, mecanismo de acción, propiedades farmacocinéticas, indicaciones y demás información). Es una herramienta ampliamente utilizada por la industria farmacéutica, químicos medicinales, farmacéuticos, médicos y estudiantes (Wishart *et al.* 2017).

Drugbank se utilizará para obtener información necesaria de la molécula psilocibina, así como de los fármacos antidepresivos a utilizar para elaborar la comparación entre los análogos estructurales y los receptores implicados en los efectos secundarios.

Procedimientos y recursos

Para la preparación del receptor 5-HT1A de serotonina:

La estructura molecular del receptor de serotonina 5-HT1A implicado en la depresión se modelará mediante el método basado en homología con un receptor beta-adrenérgico mediante la herramienta web swiss-model (Waterhouse *et al.* 2018). A la estructura obtenida en el paso anterior se le realizará la limpieza y preparación para el anclaje molecular, en el cual se le eliminarán solventes, iones y ligandos utilizando el programa UCSF-Chimera (Pettersen *et al.* 2004). Luego se agregarán hidrógenos y cargas utilizando la herramienta Dockprep implementada en el mismo software.

Para la preparación del receptor 5-HT2A de serotonina:

La estructura molecular del receptor de serotonina 5-HT2A implicado en la depresión se obtendrá en la base de datos PDB (Deshpande *et al.* 2004) con el número 6A93. A la estructura obtenida en el paso anterior se le realizará la limpieza y preparación para el anclaje molecular, en el cual se le eliminarán solventes, iones y ligandos utilizando el programa UCSF-Chimera (Pettersen *et al.* 2004); luego se agregarán hidrógenos y cargas utilizando la herramienta Dockprep implementada en el mismo software.

Para la elaboración de los análogos estructurales de la molécula psilocibina:

La estructura de la molécula de psilocibina se obtendrá en la base de datos Drugbank (Wishart *et al.* 2017). A esta estructura se le realizarán cambios utilizando el programa MarvinSketch (Marvin 19.1.0, 2019, ChemAxon), para obtener la biblioteca de análogos estructurales de la molécula psilocibina.

Los mencionados análogos, se limpiarán y se prepararán para el anclaje molecular utilizando el programa UCSF-Chimera (Pettersen *et al.* 2004), y seguidamente se agregará hidrógenos y cargas, usando la herramienta Dockprep, implementada en el mismo software. Se les determinará las propiedades de peso molecular(g/mol), coeficiente de reparto (logP), donantes de enlace de hidrógeno y aceptores de enlaces de hidrógeno, por medio el programa SwissADME (Daina, Michielin, y Zoete, 2017).

Para el docking molecular:

Con la macromolécula preparada (receptor de serotonina implicado en la depresión) y los ligandos preparados (Psilocibina y sus análogos), se procederá a realizar el análisis de anclaje molecular, utilizando el programa PyRx (Dallakyan y Olson, 2015). Este programa permite obtener una medida de afinidad de unión calculada como cambio de la energía libre de Gibbs (A menor ΔG , mayor afinidad de unión).

Para la determinación de efectos adversos de los antidepresivos tradicionales:

La estructura molecular de los receptores 5HT3A, adrenérgico alfa-1 e histaminérgico H2, se modelará mediante el método basado en homología por medio de la herramienta web swiss-model (Waterhouse *et al.* 2018) y, se obtendrá los receptores dopaminérgicos D2 y muscarínico M1 en la base de datos PDB (Deshpande *et al.* 2004) con un número específico para cada tipo de receptor (Tabla 20). A las estructuras obtenidas en el paso anterior se les realizará la limpieza y preparación para el anclaje molecular. En el cual se les eliminarán solventes, iones, ligandos y cadenas adicionales utilizando el programa UCSF-Chimera (Pettersen *et al.* 2004). Luego se agregarán hidrógenos y cargas utilizando la herramienta Dockprep implementada en el mismo software.

Tabla 20. Numero O Código Utilizado para la Obtención de los Receptores Implicados en los Efectos Adversos por Medio de PDB

Receptor	Código
Dopaminérgico D2	6CM4
Muscarínico M1	5CXV

Fuente: Deshpande *et al.* (2004).

Posteriormente, con las estructuras de los receptores implicados en los efectos adversos de los antidepresivos tradicionales obtenidos en el paso anterior ya preparados, se procederá a realizar el anclaje molecular, con los análogos estructurales de la molécula psilocibina y los antidepresivos tradicionales (amitriptilina, bupropion, fluoxetina, mirtazapina, venlafaxina y virtioxetina), mediante el programa PyRx (Dallakyan y Olson, 2015). Se obtendrá una medida de la afinidad de los análogos y los antidepresivos antes mencionados por los receptores, calculada como cambio de la energía libre de Gibbs, y estos resultados se compararán (kcal/mol).

Proceso de recolección y análisis de datos

El proceso de recolección se realizará por medio de instrumentos como softwares, sitios web y bases de datos en línea adecuadas. Esto con el fin preparar de los receptores implicados en

la depresión y de los receptores implicados en los efectos adversos de los antidepresivos tradicionales. Adicionalmente, estos programas computacionales se emplearán para la obtención de la estructura molecular de psilocibina y para la realización de los cambios estructurales, con el objetivo de obtener los análogos estructurales. A los receptores y análogos se les realizarán anclajes moleculares por medio del instrumento PyRx y, con los datos de cambio en la energía de Gibbs (kcal/mol), se determinará la fuerza de interacción que poseen. Adicionalmente, se obtendrá una visualización tridimensional de las interacciones por medio del programa UCSF-Chimera. Los datos obtenidos se analizarán para determinar si los análogos estructurales cumplen con los parámetros de “druglikeness”, si interactúan de forma adecuada con el receptor de serotonina y, por ende, si generan un efecto terapéutico y, por último, si presentan una incidencia menor de efectos adversos que el tratamiento convencional con antidepresivos.

CAPÍTULO IV: ANÁLISIS DE RESULTADOS

En este capítulo se analiza los resultados obtenidos del proceso *in silico* de la elaboración y estudio de los análogos estructurales de la molécula psilocibina para el tratamiento de la depresión. Este da respuesta a los objetivos establecidos en la investigación, expone asimismo los resultados recopilados por métodos computacionales y la discusión de los datos obtenidos del anclaje molecular, propiedades físico-químicas, así como predicción y comparación con los antidepresivos tradicionales de los posibles efectos adversos mediante tablas y figuras.

Se generó 50 análogos estructurales de la molécula psilocibina por medio de métodos computacionales (Figura 16), a través del programa computacional Marvin sketch. A la molécula psilocibina se le realizó diversos cambios en sus grupos funcionales con el fin de mejorar su unión a los receptores de serotonina 5-HT_{1A} y 5-HT_{2A}. La psilocibina como tal es una sustancia muy similar a la sustancia endógena (serotonina) en cuanto a su estructura (Figura 16).

En el análogo 3 se cambió el grupo éster fosfórico de la psilocibina por un grupo hidroxilo (Figura 16). Debido a que, más allá de solo realizar el cambio para que fuese similar a la serotonina, también se realizó para mejorar su interacción, ya que según Thornton y Neilson (1998), los grupos -OH (hidroxilo) son muy polares y generan interacciones/uniones por medio de puentes de hidrógeno. Esto es importante porque, al agregar este grupo funcional, se puede mejorar la reacción y la fuerza de unión entre los análogos y sus respectivos receptores, debido a que las reacciones químicas muchas veces pueden ser necesarias para establecer una interacción entre una sustancia y su respectivo receptor.

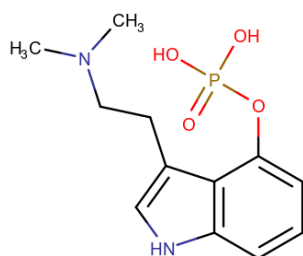
Los grupos funcionales carbonilos, como el de las cetonas, también son de gran interés químico y sobre todo en cuanto al tipo de reacciones que generan con otras sustancias. Según Hurtado, Cassiani y Velásquez (2013), las cetonas poseen pares de electrones libres y pueden, de igual forma que el grupo funcional anterior, establecer uniones por medio de puentes de hidrógeno con otros compuestos que tengan enlaces O-H o N-H. De acuerdo con esto, a los análogos del 43 al 50 se les agregó una cetona (Figura 16).

Asimismo, a diversos de los análogos se les agregó grupos aromáticos, dobles enlaces y demás grupos funcionales para obtener estructuras diferentes. Al agregarles los grupos aromáticos

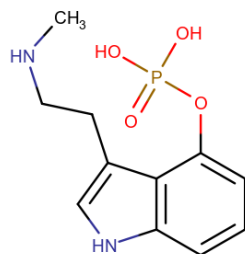
se pretendía mejorar su lipofilidad, ya que, según Hurtado, Cassiani y Velásquez (2013), los grupos aromáticos son poco solubles en agua y más solubles en compuestos lipofílicos. Esto es de suma importancia, ya que la psilocibina y sus análogos son moléculas que deben atravesar barreras como la hematoencefálica para llegar al SNC. A los análogos 10, 11, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 40, 41, 42, 43 y 44 se les agregó grupos aromáticos con el fin de mejorar esta propiedad fisicoquímica (Figura 16).

Figura 16. Representación Estructural de la Psilocibina, Serotonina y Sus Análogos (Análogos 1-4)

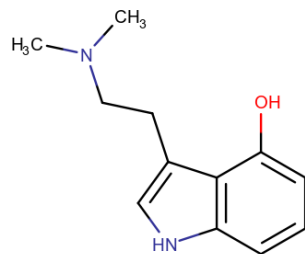
Psilocibina (C₁₂H₁₇N₂O₄P)



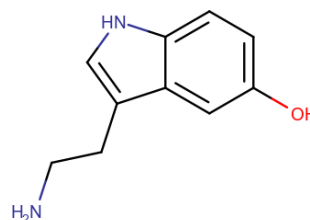
Análogo 1 (C₁₁H₁₅N₂O₄P)



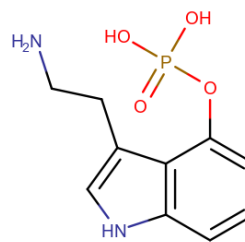
Análogo 3 (C₁₂H₁₆N₂O)



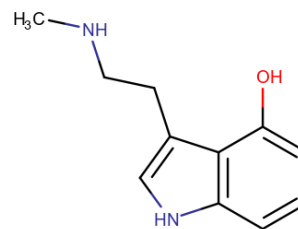
Serotonina (C₁₀H₁₂N₂O)



Análogo 2 (C₁₀H₁₃N₂O₄P)



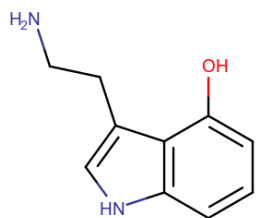
Análogo 4 (C₁₁H₁₄N₂O)



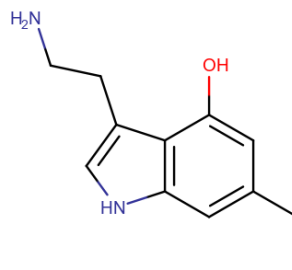
Fuente: Elaboración propia, (2020).

Figura 16. Representación Estructural de la Psilocibina, Serotonina y Sus Análogos (Análogos 5-12)

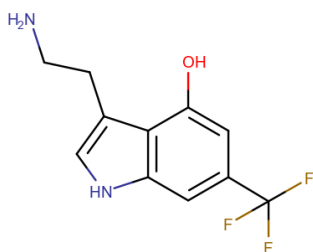
Análogo 5 (C₁₀H₁₂N₂O)



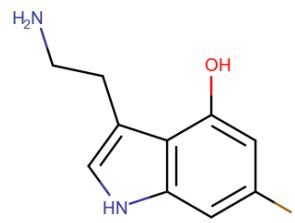
Análogo 6 (C₁₁H₁₃FN₂O)



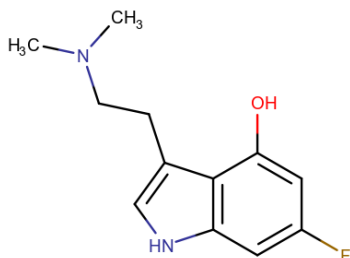
Análogo 7 (C₁₁H₁₁F₃N₂O)



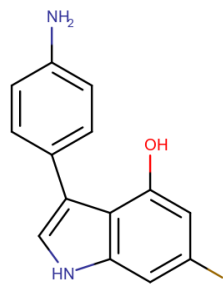
Análogo 8 (C₁₀H₁₁FN₂O)



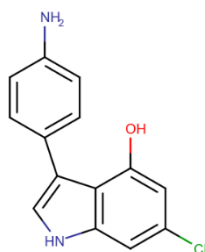
Análogo 9 (C₁₂H₁₅FN₂O)



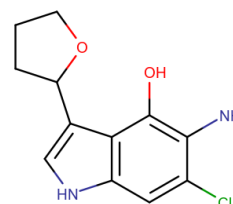
Análogo 10 (C₁₄H₁₁FN₂O)



Análogo 11 (C₁₄H₁₁ClN₂O)



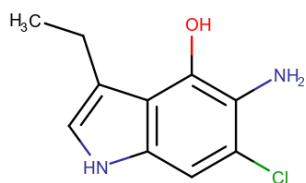
Análogo 12 (C₁₂H₁₃ClN₂O₂)



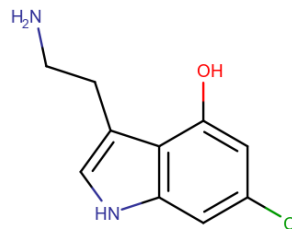
Fuente: Elaboración propia, (2020).

**Figura 16. Representación Estructural de la Psilocibina, Serotonina y Sus Análogos
(Análogos 13-20)**

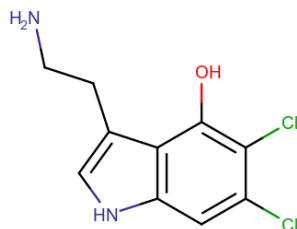
Análogo 13 (C₁₀H₁₁ClN₂O)



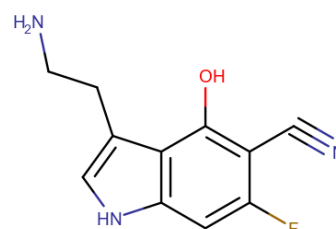
Análogo 14 (C₁₀H₁₁ClN₂O)



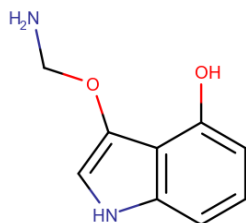
Análogo 15 (C₁₀H₁₀Cl₂N₂O)



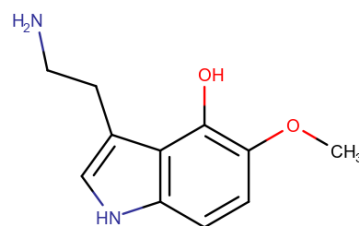
Análogo 16 (C₁₁H₁₀FN₃O)



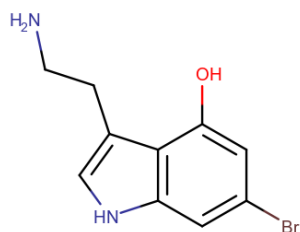
Análogo 17 (C₉H₁₀N₂O₂)



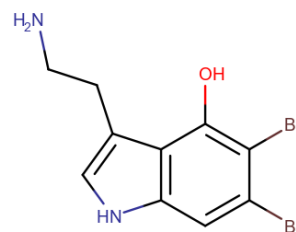
Análogo 18 (C₁₁H₁₄N₂O₂)



Análogo 19 (C₁₀H₁₁BrN₂O)



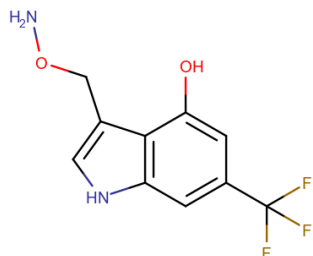
Análogo 20 (C₁₀H₁₀Br₂N₂O)



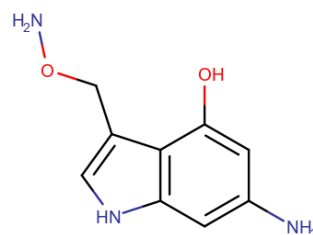
Fuente: Elaboración propia, (2020).

Figura 16. Representación Estructural de la Psilocibina, Serotonina y Sus Análogos (Análogos 21-28)

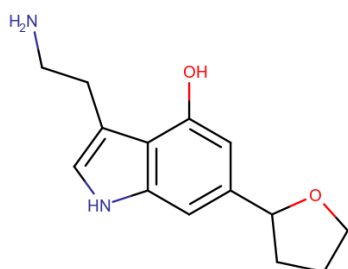
Análogo 21 (C₁₀H₉F₃N₂O₂)



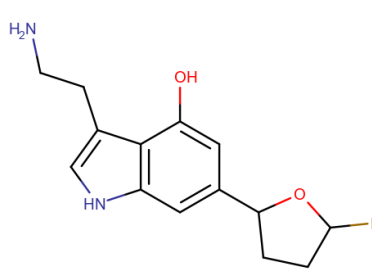
Análogo 22 (C₉H₁₁N₃O₂)



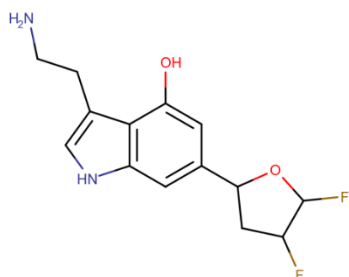
Análogo 23 (C₁₄H₁₈N₂O₂)



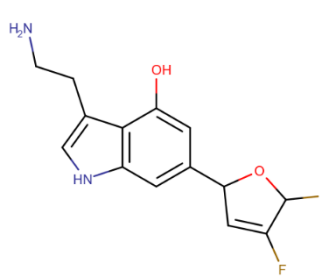
Análogo 24 (C₁₄H₁₇FN₂O₂)



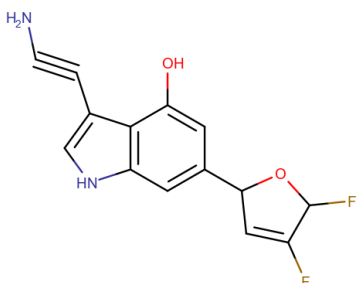
Análogo 25 (C₁₄H₁₆F₂N₂O₂)



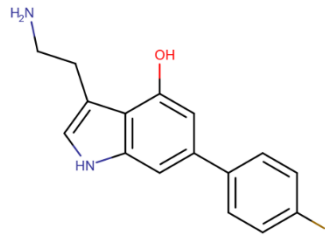
Análogo 26 (C₁₄H₁₄F₂N₂O₂)



Análogo 27 (C₁₄H₁₀F₂N₂O₂)



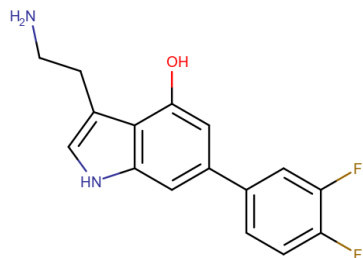
Análogo 28 (C₁₆H₁₅FN₂O)



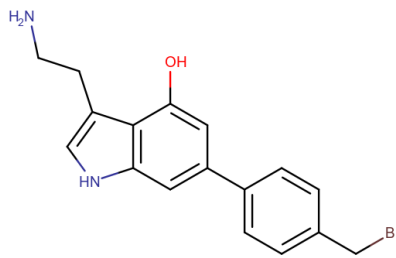
Fuente: Elaboración propia, (2020).

Figura 16. Representación Estructural de la Psilocibina, Serotonina y Sus Análogos
(Análogos 29-36)

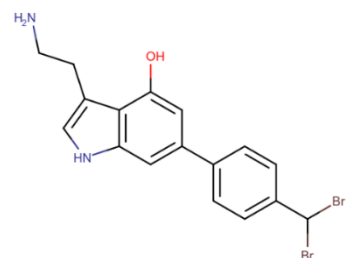
Análogo 29 (C₁₆H₁₄F₂N₂O)



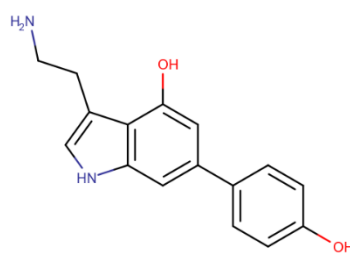
Análogo 30 (C₁₇H₁₇BrN₂O)



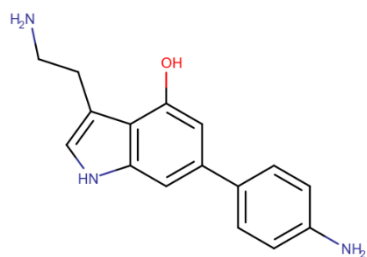
Análogo 31 (C₁₇H₁₆Br₂N₂O)



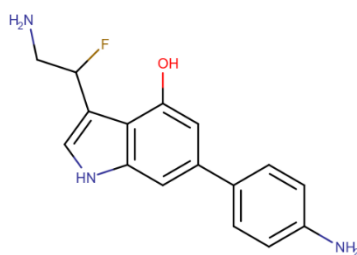
Análogo 32 (C₁₆H₁₆N₂O₂)



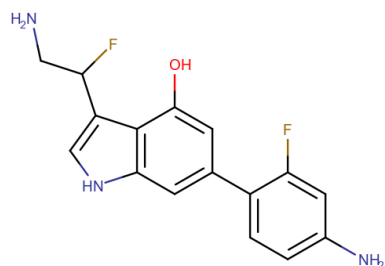
Análogo 33 (C₁₆H₁₇N₃O)



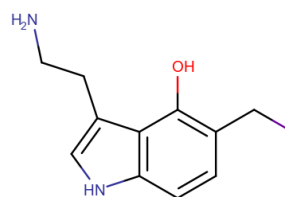
Análogo 34 (C₁₆H₁₆FN₃O)



Análogo 35 (C₁₆H₁₅F₂N₃O)



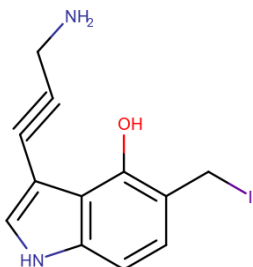
Análogo 36 (C₁₁H₁₃IN₂O)



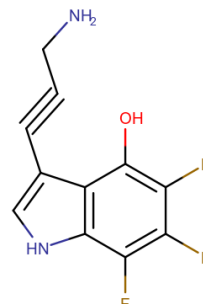
Fuente: Elaboración propia, (2020).

Figura 16. Representación Estructural de la Psilocibina, Serotonina y Sus Análogos (Análogos 37-44)

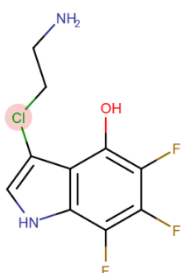
Análogo 37 (C₁₂H₁₁N₂O)



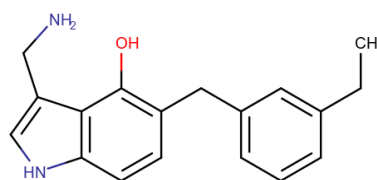
Análogo 38 (C₁₁H₇F₃N₂O)



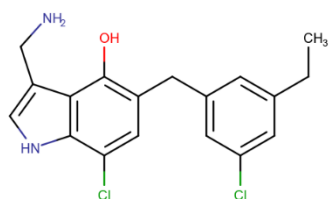
Análogo 39 (C₁₀H₉ClF₃N₂O)



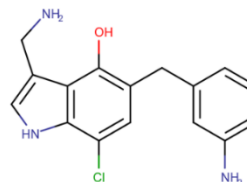
Análogo 40 (C₁₈H₂₀N₂O)



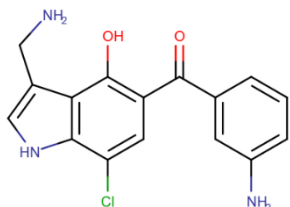
Análogo 41 (C₁₈H₁₈Cl₂N₂O)



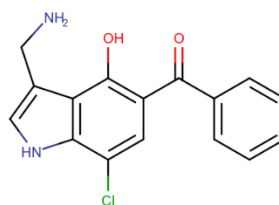
Análogo 42 (C₁₆H₁₆ClN₃O)



Análogo 43 (C₁₆H₁₄ClN₃O₂)



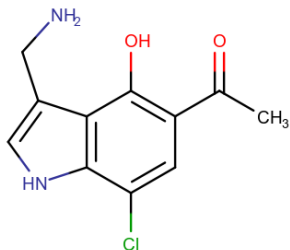
Análogo 44 (C₁₆H₁₃ClN₂O₂)



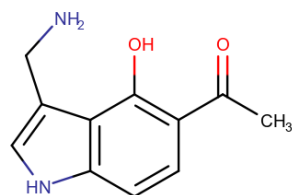
Fuente: Elaboración propia, (2020).

Figura 16. Representación Estructural de la Psilocibina, Serotonina y Sus Análogos (Análogos 45-50)

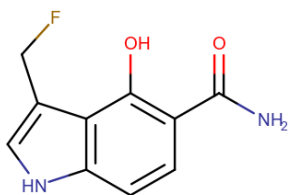
Análogo 45 (C₁₁H₁₁ClN₂O₂)



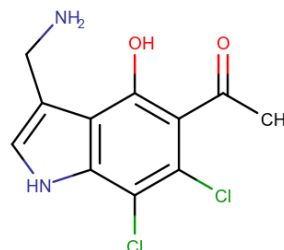
Análogo 47 (C₁₁H₁₂N₂O₂)



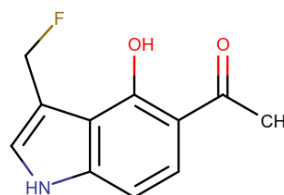
Análogo 49 (C₁₀H₉FN₂O₂)



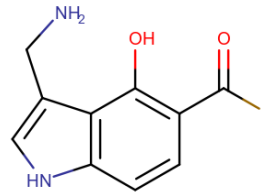
Análogo 46 (C₁₁H₁₀Cl₂N₂O₂)



Análogo 48 (C₁₁H₁₀FNO₂)



Análogo 50 (C₁₀H₉FN₂O₂)



Fuente: Elaboración propia, (2020).

Para la elaboración y la elección de una molécula o sus respectivos análogos como un posible fármaco, según Pouplana, Barril y Luque (2009), se debe tener en consideración algunos aspectos y parámetros físico-químicos de las moléculas. Lipinski *et al.* 2001, establecieron una serie de reglas empíricas que debía reunir un compuesto para ser considerado como fármaco, es decir, “drug-likeness”, las cuales son las siguientes: una masa molecular inferior a 500, un coeficiente de partición (logP) inferior a 5, número de grupos donadores de puentes de hidrógeno inferior a 5, y un número de grupos aceptores de puentes de hidrógeno inferior a 10.

Tabla 21. Propiedades Físicoquímicas de “Druglikeness” del Ligando (Psilocibina) y Sus Respectivos Análogos Estructurales

Molécula	Masa molecular (g/mol)	LogP	Aceptores de H	Donadores de H
Psilocibina	284.25	-0.47	5	3
Análogo 1	270.22	0.23	5	4
Análogo 2	256.19	-0.14	5	4
Análogo 3	204.27	1.95	2	2
Análogo 4	190.24	1.69	2	3
Análogo 5	176.22	1.25	2	3
Análogo 6	208.23	1.66	3	3
Análogo 7	244.21	2.28	5	3
Análogo 8	194.21	1.54	3	3
Análogo 9	222.26	2.17	3	2
Análogo 10	242.25	2.74	2	3
Análogo 11	258.70	2.97	1	3
Análogo 12	252.70	2.07	2	3
Análogo 13	210.66	2.21	1	3
Análogo 14	210.66	1.77	2	3
Análogo 15	245.11	2.35	2	3
Análogo 16	219.22	1.46	4	3
Análogo 17	178.19	0.90	3	3
Análogo 18	206.24	1.25	3	3
Análogo 19	255.11	1.88	2	3
Análogo 20	334.01	2.52	2	3
Análogo 21	246.19	1.91	6	3
Análogo 22	193.20	0.32	3	4
Análogo 23	246.30	1.70	3	3
Análogo 24	264.30	1.97	4	3

Fuente: Elaboración propia, (2020).

Tabla 21. Propiedades Físicoquímicas de “Druglikeness” del Ligando (Psilocibina) y Sus Respectivos Análogos Estructurales

Análogo 25	282.29	2.05	5	3
Análogo 26	280.27	2.01	5	3
Análogo 27	276.24	2.05	4	3
Análogo 28	270.30	2.94	3	3
Análogo 29	288.29	3.24	4	3
Análogo 30	345.23	3.29	2	3
Análogo 31	424.13	3.87	2	3
Análogo 32	268.31	2.20	3	4
Análogo 33	267.33	2.06	2	4
Análogo 34	285.32	2.18	3	4
Análogo 35	303.31	2.48	4	4
Análogo 36	316.14	2.09	2	3
Análogo 37	326.13	2.19	2	3
Análogo 38	240.18	2.26	5	3
Análogo 39	278.66	2.76	5	3
Análogo 40	280.36	3.24	2	3
Análogo 41	349.25	4.30	2	3
Análogo 42	301.77	2.53	2	4
Análogo 43	315.75	2.17	3	4
Análogo 44	300.74	2.67	3	3
Análogo 45	238.67	1.67	3	3
Análogo 46	273.12	2.11	3	3
Análogo 47	204.23	1.12	3	3
Análogo 48	207.20	2.06	3	2
Análogo 49	208.19	1.27	3	3
Análogo 50	208.19	1.22	4	3

Fuente: Elaboración propia, (2020).

Estos parámetros “drug-likeness” son de gran importancia debido a que permiten predecir la biodisponibilidad y la capacidad que puede tener una molécula de generar un efecto terapéutico

en el cuerpo. Los 50 análogos generados a partir de la molécula psilocibina cumplen con las reglas de Lipinski *et al.* 2001 antes mencionadas (Tabla 21).

Los análogos, al cumplir con una masa molecular inferior a 500, permiten la predicción de la biodisponibilidad que estos pueden poseer, ya que, como se sabe, moléculas de bajo peso molecular poseen una mayor facilidad de moverse e ingresar a través de las membranas biológicas y, por ende, de llegar de manera óptima a su sitio de acción en el organismo.

Asimismo, los análogos que mayor logP presentaron son: 29, 30, 31, 40 y 41 con un coeficiente de partición de 3.24, 3.29, 3.87, 3.24 y 4.30 respectivamente (Tabla 21), siendo entonces los más lipofílicos, ya que, según Koeppen (2009), sobre el coeficiente de partición, a mayor valor de LogP, más se distribuye esta sustancia en el líquido lipofílico. Por tanto, los análogos mencionados son los que mayor probabilidad poseen de atravesar la barrera hematoencefálica (que está compuesta de sustancias lipofílicas) y, por ende, de generar mejores efectos terapéuticos. Adicionalmente, estos coinciden con análogos a los cuales se les agregó un grupo aromático para mejorar su lipofilidad.

Por otra parte, para establecer que un fármaco pueda generar una acción sobre un órgano diana no solo basta con conocer sus propiedades fisicoquímicas, sino que también es necesario que este interactúe de cierta forma con receptores, enzimas y sitios de acción (farmacodinámica). Todo esto se puede generar gracias a métodos computacionales que permiten establecer esta interacción y medirla cuantitativamente con el fin de predecir si una molécula puede tener un efecto biológico adecuado. El acoplamiento molecular automatizado (docking) consiste en buscar una posición óptima entre un ligando y una diana molecular. El acoplamiento molecular posee el componente scoring, que consiste en asignar un valor que mide la interacción entre las dos estructuras, sin embargo, este no es exacto, ya que se basa en aproximaciones, pero es de gran utilidad para conocer de manera general la interacción entre las dos estructuras (Saldívar, Prieto y Medina, 2017).

Generalmente, con el acoplamiento molecular, se obtiene la energía libre de Gibbs (afinidad de unión). Según Macarulla y Goñi (1994), esta es una energía que se encuentra almacenada en los reactivos y, en el momento que sucede una reacción química, se desprende en aquellos procesos

que son espontáneos, por tanto, los productos de la reacción poseen menos energía que los reactivos, por lo que, en todo proceso espontáneo (que suceda más rápido) el cambio en esta energía será negativa. En otras palabras, al ser más negativo el cambio en la energía de Gibbs, más fácilmente sucede una reacción, por ende, más afinidad hay entre dos estructuras para reaccionar de una forma más espontánea.

Tabla 22. Afinidad de Unión (Cambio en Energía Libre de Gibbs) de la Serotonina, Psilocibina y Sus Análogos Estructurales con el Receptor 5-HT1A Y 5-HT2A

Molécula	Afinidad de unión (ΔG) al receptor 5-HT1A (kcal/mol)	Afinidad de unión (ΔG) al receptor 5-HT2A (kcal/mol)
Serotonina	-6.0	-5.9
Psilocibina	-6.2	-6.3
Análogo 1	-6.2	-6.1
Análogo 2	-6.7	-6.5
Análogo 3	-5.7	-5.6
Análogo 4	-5.5	-6.0
Análogo 5	-5.2	-5.3
Análogo 6	-5.9	-5.9
Análogo 7	-6.2	-6.2
Análogo 8	-6.0	-5.6
Análogo 9	-5.8	-5.7
Análogo 10	-7.0	-7.0
Análogo 11	-7.1	-7.1
Análogo 12	-6.3	-6.4
Análogo 13	-5.8	-5.7
Análogo 14	-5.9	-5.5
Análogo 15	-5.1	-5.9
Análogo 16	-5.7	-6.1
Análogo 17	-5.5	-5.5
Análogo 18	-5.4	-5.1

Tabla 22. Continuación. Afinidad de Unión (Cambio en Energía Libre de Gibbs) de la Serotonina, Psilocibina y Sus Análogos Estructurales con el Receptor 5-HT1A Y 5-HT2A

Molécula	Afinidad de unión (ΔG) al receptor 5-HT1A (kcal/mol)	Afinidad de unión (ΔG) al receptor 5-HT2A (kcal/mol)
Análogo 19	-5.1	-5.5
Análogo 20	-5.3	-5.1
Análogo 21	-6.2	-6.2
Análogo 22	-6.7	-6.1
Análogo 23	-6.5	-6.7
Análogo 24	-6.8	-6.5
Análogo 25	-6.8	-7.0
Análogo 26	-6.8	-6.6
Análogo 27	-7.1	-7.2
Análogo 28	-7.3	-7.3
Análogo 29	-7.5	-7.3
Análogo 30	-7.0	-7.0
Análogo 31	-7.1	-7.5
Análogo 32	-6.5	-6.7
Análogo 33	-7.2	-6.9
Análogo 34	-6.7	-6.9
Análogo 35	-7.1	-6.8
Análogo 36	-5.5	-5.1
Análogo 37	-6.1	-6.0
Análogo 38	-6.1	-6.1
Análogo 39	-6.3	-6.1
Análogo 40	-7.0	-7.1
Análogo 41	-7.1	-7.7
Análogo 42	-6.8	-6.6
Análogo 43	-6.9	-6.7
Análogo 44	-7.4	-6.5

Tabla 22. Continuación. Afinidad de Unión (Cambio en Energía Libre de Gibbs) de la Serotonina, Psilocibina y Sus Análogos Estructurales con el Receptor 5-HT1A Y 5-HT2A

Molécula	Afinidad de unión (ΔG) al receptor 5-HT1A (kcal/mol)	Afinidad de unión (ΔG) al receptor 5-HT2A (kcal/mol)
Análogo 45	-5.9	-5.9
Análogo 46	-5.8	-5.6
Análogo 47	-5.8	-5.9
Análogo 48	-6.1	-6.2
Análogo 49	-6.2	-5.7
Análogo 50	-6.1	-5.7

Fuente: Elaboración propia, (2020).

Con el fin de probar la interacción que poseen los análogos generados y la psilocibina con los receptores de serotonina, se realizó un acoplamiento molecular, en donde se midió la afinidad de unión entre estos y la de la serotonina con dos receptores que están implicados en la depresión, el 5-HT1A y el 5-HT2A. Se obtuvo que la psilocibina posee una afinidad de unión superior que la serotonina por ambos receptores, de -6.2 (kcal/mol) para el receptor 5-HT1A y de -6.3 (kcal/mol) para el receptor 5-HT2A, mientras que, la serotonina posee una afinidad de unión por el receptor 5-HT1A y 5-HT2A de -6.0 y -5.9 respectivamente (Tabla 22).

Esto indica que efectivamente la psilocibina posee una fuerte unión por los receptores de serotonina y, en complemento con la teoría, posee una afinidad un poco mayor por el receptor 5-HT2A. Esto explica por qué la psilocibina a pequeñas dosis es efectiva como tratamiento de la depresión: al estimular el receptor 5-HT2A, que es posináptico, se estimula la liberación de serotonina en distintas áreas del SNC. Cowen (2008), menciona que, al estimular este receptor, se puede evocar cambios en la plasticidad neuronal para producir una mejora duradera en el estado de ánimo, debido a que, esto está involucrado en los procesos de reaprendizaje emocional frente a las situaciones negativas, necesarios para la efectividad del tratamiento.

Por otra parte, al poseer la psilocibina una acción agonista sobre los receptores 5-HT1A, se puede evocar distintas acciones. El papel de este receptor en la fisiopatología de la depresión ha sido controversial, ya que, según Hjorth, Bengtsson, Kullberg, Carlzon, Peilot y Auerbach (2000),

los antagonistas de este receptor aumentan la eficacia clínica de antidepresivos como los ISRS y la liberación de 5-HT se reduce notablemente al estimular el (auto)receptor 5-HT_{1A} con agonistas de acción directa. Por tanto, al estimular este receptor con la psilocibina más bien se estaría generando una retroalimentación negativa y una disminución de 5-HT.

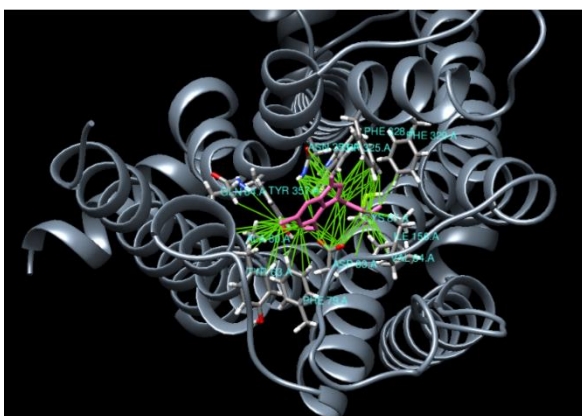
Sin embargo, Cowen (2008) establece, contradictoriamente con respecto a lo anterior, que la unión de serotonina al receptor cerebral 5-HT_{1A} se encuentra disminuida en pacientes deprimidos, por lo que más bien una estimulación de esta podría resultar en una mejora clínica. Además, López (2010), apoyando esta teoría, menciona que la estimulación del receptor 5-HT_{1A} en la corteza frontal, ganglios basales, sistema límbico e hipotálamo genera un efecto antidepresivo, además, genera un efecto ansiolítico y según mencionan Salagre, Grande, Solé, Sanchez y Vieta, (2018), medicamentos modernos como la vortioxetina que poseen efectividad en el tratamiento de la depresión, realizan una estimulación de este receptor lo que genera una disminución en la liberación de GABA (principal neurotransmisor inhibitor del organismo).

Los análogos generados a partir de la psilocibina mostraron resultados muy variados: algunos mejoraron su afinidad de unión y otros, por el contrario, disminuyeron su unión por los receptores 5-HT_{1A} y 5-HT_{2A}. Para el análogo 29, se obtuvo una afinidad de -7.5 kcal/mol por el receptor 5-HT_{1A}, siendo este el que mayor afinidad presentó por este receptor y, para el receptor 5-HT_{2A} el análogo que más afinidad presentó fue el análogo 41, con -7.7 kcal/mol (tabla 22). Por tanto, se esperaría, según lo antes expuesto, que estos análogos presenten una efectividad superior como tratamiento de la depresión, si nos basamos en la teoría de que se requiere una mayor estimulación en estos dos receptores.

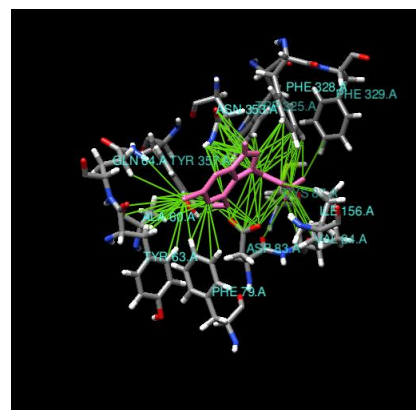
En cuanto a los análogos 15 y 19, se obtuvo una afinidad de unión de -5.1 kcal/mol por el receptor 5-HT_{1A} y los análogos 18, 20 y 36 mostraron una afinidad de unión de -5.1 kcal/mol por el receptor 5-HT_{2A} (tabla 22), siendo estos los que presentaron menor afinidad de unión de todos los análogos generados. No obstante, se esperaría, según estas predicciones, que estos análogos sean los que menos efectos terapéuticos tengan, ya que incluso poseen menor afinidad (cambio en energía de Gibbs más positivo) por ambos receptores que la propia sustancia endógena (serotonina).

Se escogió 6 análogos de los 50 que se generaron, como “lead”, debido a que fueron los que mejor resultado proporcionaron en cuanto a la afinidad de unión con los receptores 5HT1A y 5HT2A, (específicamente los análogos 11, 27, 28, 29, 31, 41) y, se modelaron en 3D con ambos receptores. Según García (2016), una molécula “hit” es identificada por medio de ensayos confirmativos generados estructuralmente con el objetivo de aumentar su potencia con respecto al receptor blanco. Posteriormente, sigue la fase de generar “leads” o en español prototipos. Estos, además de fuerza específica contra el blanco, deben poseer un perfil favorable, con propiedades farmacocinéticas adecuadas.

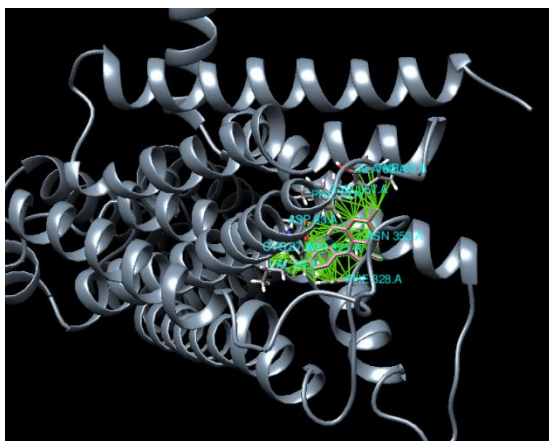
Figura 17. Representación en 3D del Modelo de Acoplamiento del Análogo 11 Con:
A) Receptor 5-H1A (Estructura Color Gris). B) Receptor 5-H2A (Estructura Color Gris)
 Análogo 11 (-7.1 kcal/mol)



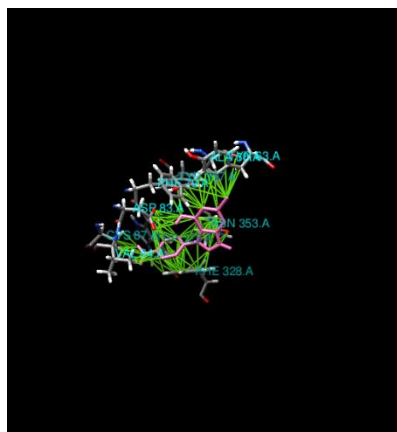
a)



Análogo 11 (-7.1 kcal/mol)



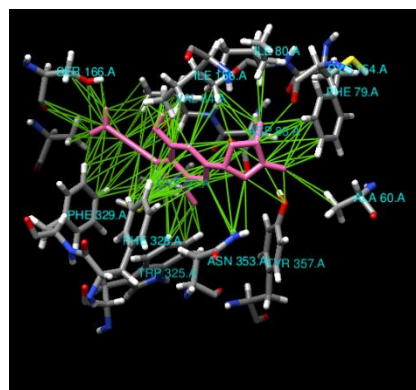
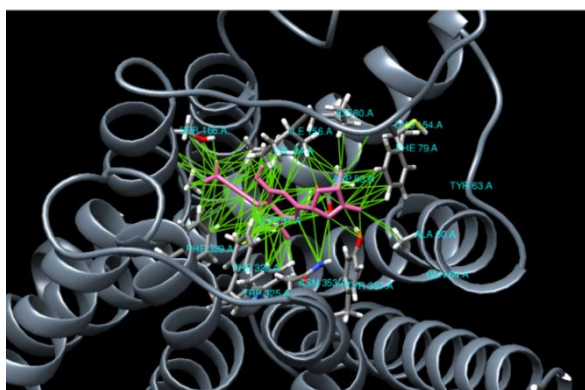
b)



Fuente: Elaboración propia, (2020).

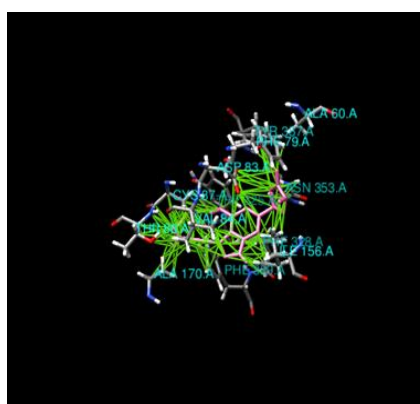
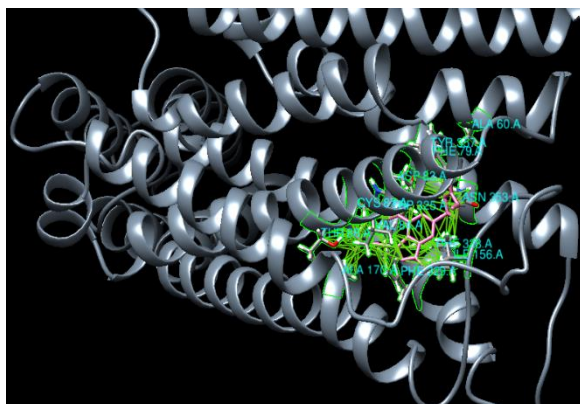
El acoplamiento molecular del análogo 11 con el receptor 5-HT1A, muestra los aminoácidos implicados en la interacción, se evidencia la presencia de una interacción entre los aminoácidos GLN 64, ALA 60, TYR 63, PHE 79, ASP 83, VAL 84 (Figura 17), además se evidencia con ambos receptores que la interacción de ambas estructuras sucede con los grupos exteriores (R) de los aminoácidos que conforman a los receptores 5HT1A y 5HT2A.

Figura 18. Representación en 3D del Modelo de Acoplamiento del Análogo 27 Con:
A) Receptor 5-H1A (Estructura Color Gris). B) Receptor 5-H2A (Estructura Color Gris)
 Análogo 27 (-7.1 kcal/mol)



a)

Análogo 27 (-7.2 kcal/mol)

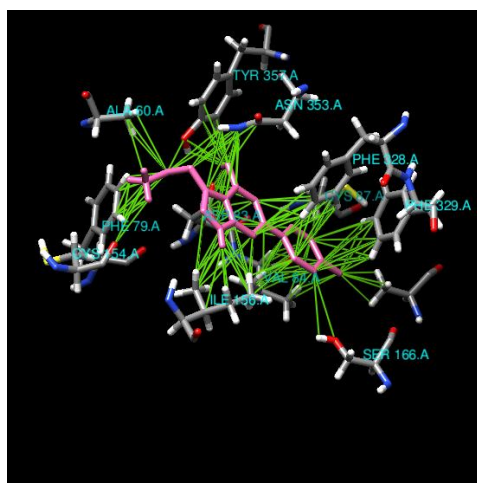
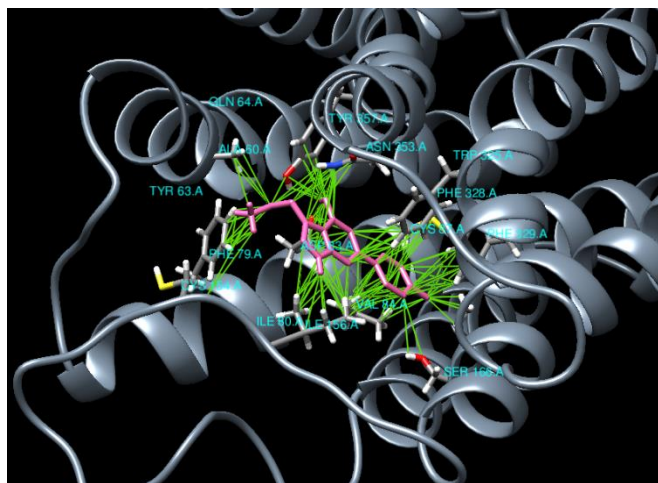


b)

Fuente: Elaboración propia, (2020).

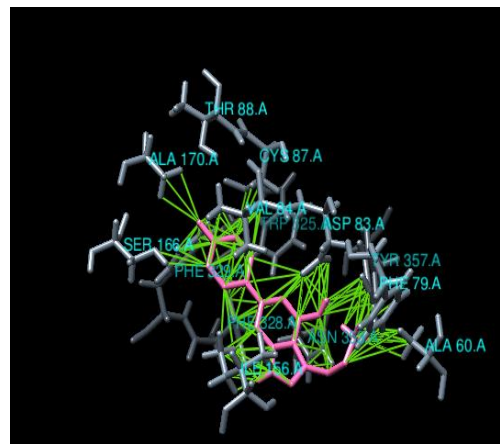
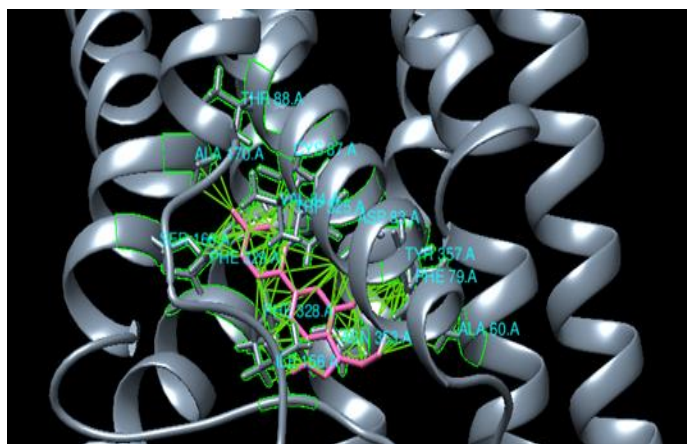
Figura 19. Representación en 3D del Modelo de Acoplamiento del Análogo 28
Con: A) Receptor 5-H1A (Estructura Color Gris). B) Receptor 5-H2A (Estructura Color
Gris)

Análogo 28 (-7.3 kcal/mol)



a)

Análogo 28 (-7.3 kcal/mol)

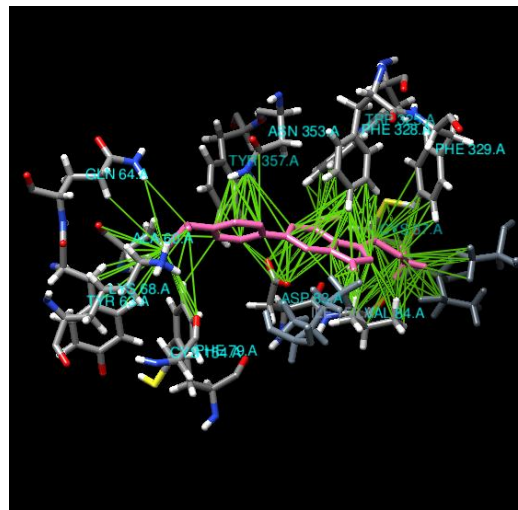
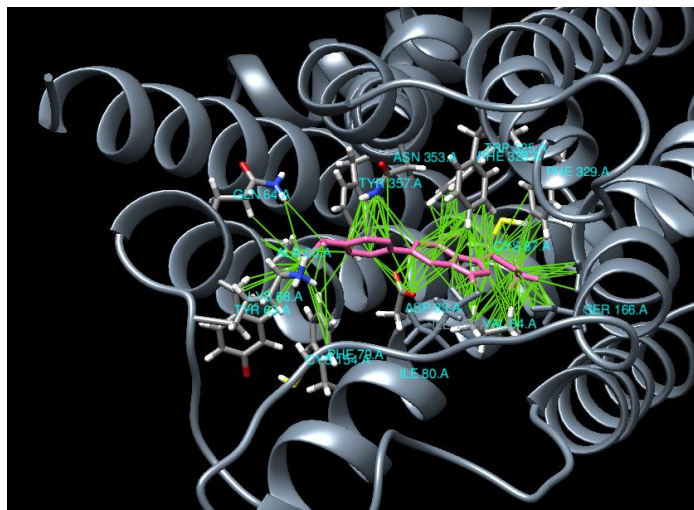


b)

Fuente: Elaboración propia, (2020).

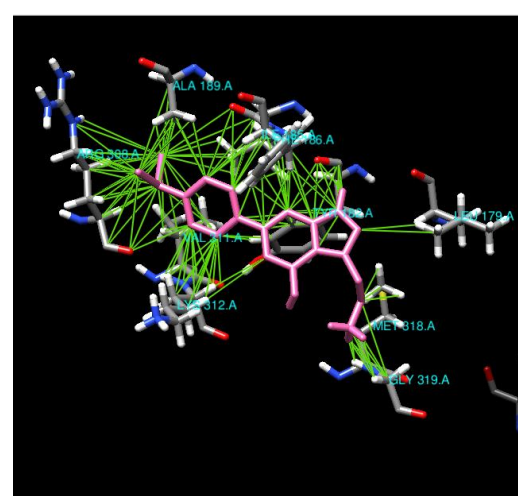
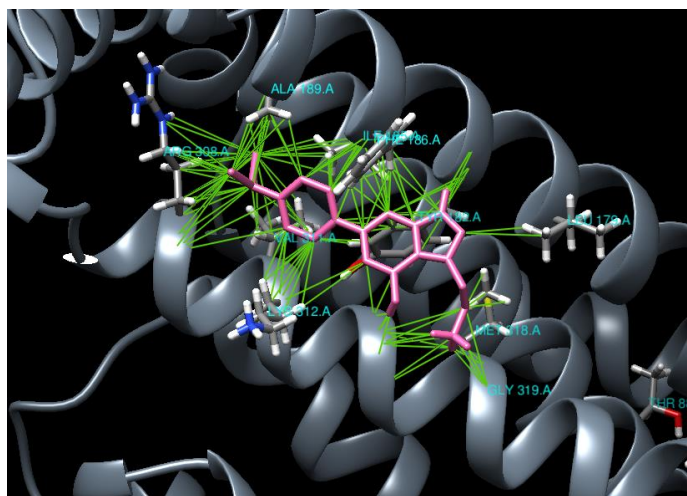
Figura 21. Representación en 3D del Modelo de Acoplamiento del Análogo 31
Con: A) Receptor 5-H1A (Estructura Color Gris). B) Receptor 5-H2A (Estructura Color
Gris)

Análogo 31 (-7.1 kcal/mol)



a)

Análogo 31 (-7.5 kcal/mol)

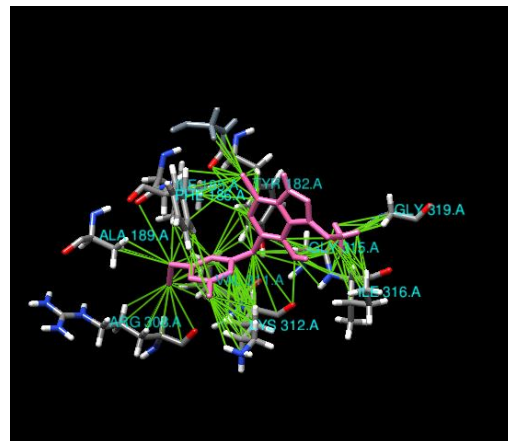
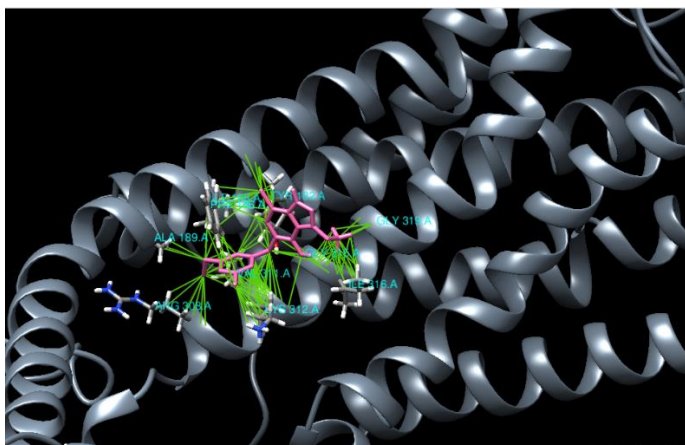


b)

Fuente: Elaboración propia, (2020).

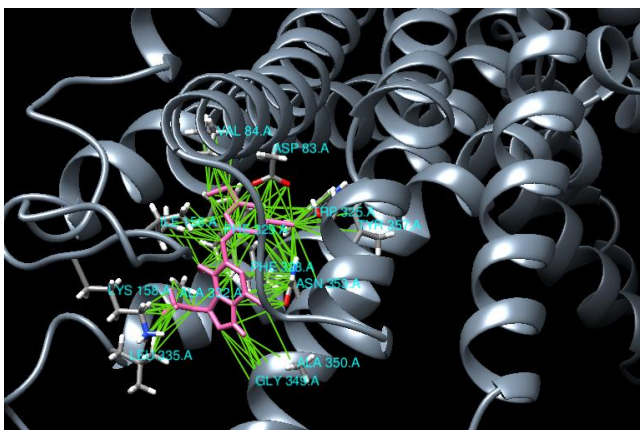
Figura 22. Representación en 3D del Modelo de Acoplamiento del Análogo 41
Con: A) Receptor 5-H1A (Estructura Color Gris). B) Receptor 5-H2A (Estructura Color
Gris)

Análogo 41 (-7.1 kcal/mol)



a)

Análogo 41 (-7.7 kcal/mol)



28 con el receptor 5-HT1A y el receptor 5-HT2A (Figura 19), también para el análogo 29 con el receptor 5-HT1A y el receptor 5-HT2A (Figura 20), para el análogo 31 con el receptor 5-HT1A y el receptor 5-HT2A (Figura 21) y, por último, para el análogo 41 con el receptor 5-HT1A y el receptor 5-HT2A (Figura 22).

Con el fin de predecir la incidencia de efectos adversos que podrían tener los análogos estructurales seleccionados como prototipos, se realizó un anclaje molecular con distintos receptores implicados en efectos adversos de algunos de los fármacos más representativos para el tratamiento de la depresión, y se realizó una comparación con estos. Se utilizó un fármaco representante de los antidepresivos tricíclicos (amitriptilina), IRND (bupropion), ISRS (fluoxetina), NASSA (mirtazapina), IRSN (venlafaxina) y multimodales (vortioxetina).

Muchos de estos fármacos están relacionados con distintos efectos adversos, debido a una estimulación de distintos receptores. Por su parte, la amitriptilina genera un efecto antagonista sobre los receptores adrenérgicos alfa-1, un efecto bloqueador en receptores H2, efecto estimulante sobre el receptor muscarínico, y muchos más que parecen estar involucrados en los numerosos efectos adversos que posee (Wishart et al. 2018).

Por su parte, al bupropion se le ha asociado un efecto inhibitor sobre el transportador de dopamina, de noradrenalina y es un modulador negativo de los receptores 5-HT3A. A la fluoxetina se le ha asociado un efecto inhibitor en el receptor H2, así como una estimulación de los receptores 5-HT3A. La mirtazapina se ha asociado con un efecto antagonista sobre el receptor 5-HT3A y el receptor alfa-1. A la venlafaxina se le ha demostrado una acción inhibitoria sobre receptores de noradrenalina, así como dopamina. A la vortioxetina se le ha demostrado una acción antagonista sobre el receptor 5-H3A (Wishart et al. 2018).

Tabla 23. Afinidad de Unión de los Antidepresivos y los Análogos Prototipos con el Receptor Serotoninérgico 5HT3A

Antidepresivo	Afinidad de unión $\Delta G(\text{kcal/mol})$	Análogo	Afinidad de unión $\Delta G(\text{kcal/mol})$
Amitriptilina	-8.1	11	-6.2

Bupropion	-6.3	27	-6.1
Fluoxetina	-8.2	28	-8.0
Mirtazapina	-7.5	29	-8.1
Venlafaxina	-7.4	31	-8.0
Vortioxetina	-7.1	41	-6.8

Fuente: Elaboración propia, (2020).

Según López, (2010), la estimulación de los receptores de serotonina 5-HT_{3A} está relacionada con numerosos efectos a nivel gastrointestinal, incluso fármacos como fluoxetina han demostrado generar efectos adversos como náuseas, vómitos, incremento de la motilidad, calambres y diarreas al estimular este receptor. La Fluoxetina posee la mayor afinidad de unión por este receptor (-8.2 kcal/mol), le sigue la amitriptilina con una afinidad de -8.1 kcal/mol y el bupropion es el que menor afinidad presenta (-6.3 kcal/mol). En cuanto a los análogos, el 27 presenta una afinidad de -6.1 kcal/mol, por lo que se esperaría que posea menos efectos adversos a este nivel al tener una afinidad de unión con el receptor incluso menor que el bupropion (-6.3 kcal/mol). Por su parte, el análogo 29 presenta una afinidad de -8.1 kcal/mol, por lo que se podría predecir que este generaría más efectos adversos de náuseas y vómitos; sin embargo, se esperaría que fuesen menores a los ocasionados por la fluoxetina y similares a los ocasionados por amitriptilina (Tabla 23).

Tabla 24. Afinidad de Unión de los Antidepresivos y los Análogos Prototipo con el Receptor Adrenérgico Alfa-1

Antidepresivo	Afinidad de unión $\Delta G(\text{kcal/mol})$	Análogo	Afinidad de unión $\Delta G(\text{kcal/mol})$
Amitriptilina	-8.2	11	-8.7
Bupropion	-6.8	27	-5.9
Fluoxetina	-8.4	28	-5.7
Mirtazapina	-7.4	29	-5.8
Venlafaxina	-6.4	31	-6.2
Vortioxetina	-7.3	41	-5.8

Fuente: Elaboración propia, (2020).

La estimulación del receptor alfa-1 adrenérgico está involucrada con efectos a nivel cardiovascular. Según Jácome (2005), al estimularse estos receptores se produce una

vasoconstricción cutánea y esplácnica. Además, se genera contracción uterina y del esfínter vesical. Muchos de los antidepresivos generan un efecto antagonista sobre estos receptores, como se mencionó anteriormente, por lo que se esperaría que se genere efectos contrarios a los antes mencionados. El medicamento fluoxetina fue el que presentó más afinidad por el receptor adrenérgico alfa-1 con un valor de -8.4 kcal/mol de cambio en la energía de Gibbs, por lo que se esperaría que este fármaco genere los efectos antes mencionados, el que menos afinidad presentó fue venlafaxina con un valor de -6.4 kcal/mol (Tabla 24).

Por otra parte, el análogo que menos afinidad presentó por el receptor alfa-1 adrenérgico fue el análogo 28 con una afinidad de unión de -5.7 kcal/mol, por lo que se podría esperar que genere menos efectos adversos a nivel de vasoconstricción, contracción del esfínter vesical, incluso presenta una afinidad menor que los antidepresivos analizados. En contraste con lo anterior, el análogo 11 es el que más afinidad presentó con un valor del -8.7 kcal/mol. Se podría predecir que este es el que más efectos adversos produciría a este nivel, incluso mayor que los antidepresivos analizados. Los demás análogos presentaron una menor afinidad por el receptor que los antidepresivos, por lo tanto, se esperaría una incidencia menor de efectos adversos (Tabla 24).

Tabla 25. Afinidad de Unión de los Antidepresivos y los Análogos Prototipo con el Receptor Dopaminérgico D2

Antidepresivo	Afinidad de unión $\Delta G(\text{kcal/mol})$	Análogo	Afinidad de unión $\Delta G(\text{kcal/mol})$
Amitriptilina	-8.5	11	-9.8
Bupropion	-6.0	27	-6.9
Fluoxetina	-8.1	28	-6.2
Mirtazapina	-8.2	29	-6.9
Venlafaxina	-6.6	31	-6.9
Vortioxetina	-6.6	41	-6.2

Fuente: Elaboración propia, (2020).

Según López (2010), la estimulación de los receptores dopaminérgicos ocasionada por una inhibición en la recaptación de dopamina genera efectos relacionados con el empeoramiento de psicosis, delirios, activación psicomotora, efecto antiparkinsoniano y movimientos anormales involuntarios. Adicionalmente, según Lüllmann, Mohr y Hein (2010), el agonismo directo sobre

los receptores D2 de dopamina genera una disminución de la secreción de prolactina. Por lo que una estimulación sobre estos receptores generaría efectos a nivel de exacerbación de psicosis y delirio.

El análogo 11 muestra una afinidad de unión de -9.8 kcal/mol, la cual es mayor que la que se presentó con la amitriptilina (-8.5 kcal/mol). Se esperaría que este análogo genere más efectos adversos a nivel del SNC como delirio y psicosis. Sin embargo, los análogos 41 y 28 presentaron una afinidad de unión de -6.2 kcal/mol, lo cual representa una menor afinidad por el receptor D2 que los fármacos Amitriptilina (-8.5 kcal/mol), Fluoxetina (-8.1 kcal/mol), Mirtazapina (-8.2 kcal/mol), Venlafaxina (-6.6 kcal/mol) y Vortioxetina (-6.6 kcal/mol). Se esperaría que estos análogos presenten una incidencia menor de estos efectos adversos que los mencionados antidepresivos (Tabla 25).

Tabla 26. Afinidad de Unión de los Antidepresivos y los Análogos Prototipo con el Receptor Histaminérgico H2

Antidepresivo	Afinidad de unión $\Delta G(\text{kcal/mol})$	Análogo	Afinidad de unión $\Delta G(\text{kcal/mol})$
Amitriptilina	-7.0	11	-6.5
Bupropion	-5.4	27	-6.6
Fluoxetina	-7.7	28	-7.3
Mirtazapina	-7.4	29	-7.3
Venlafaxina	-5.9	31	-6.7
Vortioxetina	-6.9	41	-7.6

Fuente: Elaboración propia, (2020).

Diversos fármacos antidepresivos poseen acción sobre los receptores de histamina H2. Como se mencionó anteriormente, fluoxetina y amitriptilina son inhibidores de este receptor. Se esperaría que estos medicamentos no tengan efectos adversos a nivel gástrico, ya que, según Ahumada, Santana y Serrano (2002), al generarse un bloqueo de estos a nivel gastrointestinal en las células parietales, se produce una inhibición de la secreción gástrica. La fluoxetina presentó una afinidad por este receptor de -7.7 kcal/mol y la amitriptilina de -7.0 kcal/mol, por lo que cualquier análogo que presente menos unión tendrá aún menos efectos a nivel gástrico (Tabla 26).

Todos los análogos generados tendrían una incidencia menor de efectos adversos a este nivel, debido a que todos poseen un ΔG más positivo (o sea menos afinidad) que la fluoxetina. En específico, el análogo 11 es el que mostró una afinidad menor por el receptor H2 con un valor de -6.5 kcal/mol. No obstante, ninguno de los análogos cumple con una afinidad menor que el medicamento bupropion, el cual presentó un ΔG de -5.4 kcal/mol (Tabla 26).

Tabla 27. Afinidad de Unión de los Antidepresivos y los Análogos Prototipo con el Receptor Muscarínico M1

Antidepresivo	Afinidad de unión $\Delta G(\text{kcal/mol})$	Análogo	Afinidad de unión $\Delta G(\text{kcal/mol})$
Amitriptilina	-7.8	11	-7.8
Bupropion	-6.3	27	-7.2
Fluoxetina	-9.0	28	-6.8
Mirtazapina	-9.9	29	-7.6
Venlafaxina	-6.8	31	-7.6
Vortioxetina	-8.0	41	-6.9

Fuente: Elaboración propia, (2020).

Fármacos antidepresivos como la amitriptilina generan una estimulación sobre el receptor muscarínico. Según Cardinali y Dvorkin (2011), el estímulo de estos receptores en diversas áreas genera muchos efectos que pueden asociarse con efectos adversos. La estimulación de este receptor a nivel de músculo ciliar y constrictor ocular genera contracción, lo que lleva a miosis, a nivel de vejiga en el detrusor genera igualmente una contracción. Además, según mencionan Brenner y Stevens (2019), los receptores M1 se acoplan a proteínas G, que al ser estimulados a nivel de músculo liso generan contracción muscular, a nivel glandular generan estimulación de la secreción glandular y a nivel de músculo liso vascular generan una relajación por la estimulación de síntesis de óxido nítrico que producen. Por ende, se esperaría que al generarse una acción sobre este receptor M1, se genere efectos adversos como visión borrosa o dificultad para ver y sudoración excesiva.

Los fármacos antidepresivos que más afinidad presentaron por el receptor M1, fueron mirtazapina y fluoxetina, con un valor de -9.9 y -9.0 kcal/mol respectivamente. En contraste con esto, el análogo que más afinidad presentó fue el 11, con un valor de -7.8 kcal/mol, lo significa que

los análogos generados mostrarían una incidencia menor de efectos adversos muscarínicos que los antes mencionados fármacos, y que la vortioxetina (-8.0 kcal/mol). Por su parte, el análogo 28 presentó una afinidad de -6.8 kcal/mol, siendo este el que menos efectos adversos provocaría de los 6 análogos analizados, teniendo una incidencia menor de efectos adversos que los antes mencionados antidepresivos, por ejemplo, la amitriptilina (-7.8 kcal/mol), similar en perfil de efectos a la venlafaxina (-6.8 kcal/mol) y, mayor que Bupropion (-6.3) (Tabla 27).

De forma integral, y según los resultados expuestos anteriormente, el análogo que se considera más adecuado para implementarse como una posible alternativa del tratamiento de la depresión es el 28. Debido a que, con respecto a la acción sobre los receptores 5-H1A y 5-HT2A, la interacción con estos es favorable, con una afinidad de unión de -7.3 kcal/mol para ambos (Tabla 22). Por otro lado, este análogo es el que menos interacción presentó con los receptores adrenérgicos alfa-1, dopaminérgicos D2 y muscarínico M1, por ende, se esperaría que este sea el que menos efectos adversos presente a este nivel de los 6 análogos seleccionados como prototipo. En cuanto al receptor 5-HT3A, se esperaría que este análogo genere un poco más de efectos adversos, sin embargo, no mayores a los que se presentan con amitriptilina y fluoxetina, y, por último, con el receptor histaminérgico H2 se esperaría una incidencia de efectos a este nivel similares e incluso menores a los que se presenta con fármacos antidepresivos como la fluoxetina y la mirtazapina.

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Conclusiones

Los análogos generados a partir de la molécula psilocibina mediante programas computacionales, cumplen con los parámetros de “druglikeness” establecidos por Lipinski para el empleo como un futuro fármaco en el tratamiento de la depresión.

Los análogos generados a partir de la molécula psilocibina mostraron efectivamente una acción sobre los receptores de serotonina 5-HT_{1A} y 5-HT_{2A}, siendo los análogos 11, 27, 28, 29, 31 y 41 los que mejor interacción presentaron por ambos receptores.

Los análogos antes mencionados, al poseer una afinidad por los receptores 5-HT_{1A} y 5-HT_{2A} más fuerte que la psilocibina y la serotonina, evidencian la efectividad terapéutica que estos podrían poseer, al mejorar la plasticidad neuronal por medio de la estimulación de los receptores 5-HT_{2A} y generar un efecto antidepresivo por medio de la estimulación de los receptores 5-HT_{1A} como posible alternativa del tratamiento a la depresión.

El análogo 28 es el que menos interacción presentó con los receptores involucrados en los efectos adversos de los 6 análogos seleccionados como prototipo, específicamente en los receptores adrenérgicos alfa-1, dopaminérgicos D₂ y muscarínicos M₁, evitando así menos efectos adversos a estos niveles que muchos antidepresivos tradicionales.

Recomendaciones

- Compañías y laboratorios encargados de la producción de medicamentos deben ampliar la investigación de distintas moléculas a partir de hongos generadas por métodos computacionales, con gran potencial clínico en el tratamiento de enfermedades mentales como la depresión.
- La Universidad Internacional de las Américas debe ampliar su conocimiento y enseñanza a los estudiantes de la carrera de Farmacia, acerca de la importancia del manejo de las herramientas computacionales como una alternativa en el descubrimiento de nuevos fármacos y su relevancia en las industrias encargadas de producir medicamentos, impartiendo más cursos relacionados a este ámbito.
- Se les recomienda a Universidades Nacionales de Costa Rica y a revistas científicas investigar más acerca de la molécula psilocibina, realizar más estudios y tesis acerca

de esta, y su potencial uso como tratamiento de la depresión partiendo de los datos obtenidos en esta investigación.

Bibliografía

Ahumada, J., Santana, M., y Serrano, J. (2002). *Farmacología práctica: para las diplomaturas en ciencias de la salud (enfermería, fisioterapia, podología) con autoevaluación*. Ediciones Díaz de Santos.

Alcalde, A. (2011). Importancia del sistema serotoninérgico en la fisiopatología intestinal. *Colegio oficial de Farmacéuticos de Zaragoza*.

Álvarez, O. (2016). Beneficios de la práctica del Tai Chi Chuan para la salud: *Correo Científico Médico*, 20(2), 400-402.

Álvarez, M., Pereira, V., y Ortuño, F. (2017). Tratamiento de la depresión: *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado*, 12(46), 2731–2742.

Álvaro, J., Garrido, A., y Schweiger, I. (2010). Causas sociales de la depresión. Una revisión crítica del modelo atributivo de la depresión: *Revista internacional de sociología*, 68(2), 333-348.

Amador, C., y Olvera, C. (2009). La química computacional en el salón de clase: *Educación química*, 20(2), 182-186.

American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5®)*. American Psychiatric Pub.

Arce, J., y Balma, C. (2012). Las plantas y los hongos alucinógenos: reflexiones preliminares sobre su rol en la evolución humana: *Reflexiones*, 91(2), 9-32.

Arce, L., Gómez, I., Monge, M., y Prado, J. (2020). Metabolitos secundarios con actividad medicinal extraídos de hongos provenientes de Centroamérica: *Tecnología en Marcha*, 33(3), 80-89.

Balma, C., y Maickel, R. (2009). Los alucinógenos y los teoremas de “Gating” en la acción psicofarmacológica alucinatoria y en la esquizofrenia: *Revista Costarricense de Psicología*, 28(41-42), 85-99.

Besio, C., Martínez, V., y Montero, A. (2012). Síndrome premenstrual y trastorno disfórico premenstrual en la adolescencia: *Rev. Soc. Psiquiatr. Neurol. Infanc. Adolesc.*, 23(3).

Blier, P., y Ward, N. (2003). Is there a role for 5-HT_{1A} agonists in the treatment of depression?: *Biological psychiatry*, 53(3), 193-203

Botto, A., Acuña, J., y Jiménez, J. (2014). La depresión como un diagnóstico complejo. Implicancias para el desarrollo de recomendaciones clínicas: *Rev Med Chile*, vol (142), 1297- 1298.

Brenner, G., y Stevens, C. (2019). *Farmacología Básica*. Elsevier Health Sciences.

Brown, R., Nicholas, C., Cozzi, N., Gassman, M., Cooper, K., Muller, D., Thomas, C., Hetzel, S., Henriquez, K., Ribaudó, A., y Hutson, P. (2017). Pharmacokinetics of Escalating Doses of Oral Psilocybin in Healthy Adults: *Clinical Pharmacokinet*, 56(12), 1543-1554.

Burillo, G., López, E., Climent, B., Munné, P., Nogue, S., Pinillos, M. A., y Hoffman, R. (2013). Drogas emergentes (III): plantas y hongos alucinógenos: *In Anales del Sistema Sanitario de Navarra*, vol (36), 505-518.

Campagne, D. (2012). Causas orgánicas y comórbidas de la depresión: el primer paso: *Semergen - Medicina de Familia*, 38(5), 301–311.

Campbell, N y Reece, J. (2006). *Biología*. Ed. Médica Panamericana.

Cardinali, D., y Dvorkin. M. (2011). Best y Taylor. *Bases Fisiológicas de la Práctica Médica*. Ed. Médica Panamericana.

Carhart, R., Bolstridge, M., Rucker, J., Day, C. M., Erritzoe, D., Kaelen, M., Bloomfield, M., Rickard, J., Forbes, B., Feilding, A., Taylor, D., Pilling, S., Curran, V., y Nutt, D. (2016). Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study: *The Lancet Psychiatry*, 3(7), 619-627.

Carrasco, A. (2017). Modelos psicoterapéuticos para la depresión: hacia un enfoque integrado: *Interamerican Journal of Psychology*, 51(2), 181-189.

Carod, F. (2015). Alucinógenos en las culturas precolombinas mesoamericanas: *Neurología*, 30(1), 42-49.

Calonge, F. (2011). *Hongos medicinales*. Editorial Paraninfo.

Chávez, K. (2015). La depresión enmascarada desde la sintomatología neurovegetativa: *Revista Electrónica Psyconex*, 7(10), 1-7.

Contreras, A. (2007). La sistemática, base del conocimiento de la biodiversidad: *Universidad autónoma del estado de Hidalgo*.

Cowen, J., y Browning, M. (2015). ¿Qué tiene que ver la serotonina con la depresión?: *Revista oficial de la asociación mundial de psiquiatría*, 158.

Cowen, P. (2008). Serotonin and depression: pathophysiological mechanism or marketing myth?: *Trends in Pharmacological Sciences*, 29(9), 433-436.

Crespo, J. M. (2007). Receptores 5HT2 y lugares de unión de 3H-imipramina y 3H-paroxetina en membrana de plaqueta en trastorno bipolar. [Tesis doctoral, Universidad de Barcelona, España]. Dipòsit Digital de la Universitat de Barcelona, <http://hdl.handle.net/2445/42793>

Curto, P., Grau, C., Fortuño, M., Riobóo, N., y Vidal, C. (2011). Factores sociológicos que influyen en el desarrollo de la depresión en las mujeres: *Anuario de hojas de Warmi*, (16).

Daina, A., Michielin, O., y Zoete, V. (2017). SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules: *Scientific reports*, 7, 42717.

Dallakyan S., y Olson A. (2015). Small-molecule library screening by docking with PyRx: *Methods Mol. Biol.* 1263, 243–250. 10.1007/978-1-4939-2269-7_19

Daniel, J., y Haberman M. (2017). Clinical potential of psilocybin as a treatment for mental health conditions: *Mental Health Clinical*, 7(1), 25-26. Doi: 10.9740/mhc.2017.01.024.

Deshpande, N., Address, K., Bluhm, W., Merino, J., Townsend, W., Zhang, Q., Knezevich, C., Xie, L., Chen, L., Feng, Z., Green, R., Flippen, J., Westbrook, J., Berman, H., y Bourne, P. (2004). The RCSB Protein Data Bank: a redesigned query system and relational database based on the mmCIF schema: *Nucleic acids research*, 33(1), 233-237.

Dávila, A., González, R., Liangxiao, M., y Xin, N. (2016). Estudio sinomédico de la fisiopatología de la depresión: *Revista Internacional de Acupuntura*, 10(1), 10-11.

Davis, A., Barrett, F., May, D., Cosimano, M., Sepeda, N., Johnson, M, Finan, P., y Griffiths, R. (2020). Effects of Psilocybin-Assisted Therapy on Major Depressive Disorder: A Randomized Clinical Trial: *JAMA Psychiatry*,

Esbec, E., y Echeburúa, E. (2011). La reformulación de los trastornos de la personalidad en el DSM-V: *Actas españolas de Psiquiatría*, 39(1), 1-11.

Escalona, J., Carrasco, R., y Padrón, J. (2008). Introducción al diseño racional de fármacos. La Habana: *Editorial Universitaria*.

Esteban, S. (2013). Evidencia Orientada a Pacientes (EOP) Tratamiento no farmacológico de la depresión. *Evidencia: Actualización en la Práctica Ambulatoria*, 16(2), 74-77.

Falcato, M., Muñoz, H., y Urquiola, Y. (2017). Depresión en la adolescencia: consideraciones necesarias para su diagnóstico y tratamiento: *Revista de Enfermedades no Transmisibles Finlay*, 7(3), 152-154.

Fernández, F. (2011). Perspectivas da Química Computacional: *Boletim da Sociedade Portuguesa de Química*, 123, 47-53.

Fernández, P. (2015). Velázquez. Farmacología Básica y Clínica. Ed. Médica Panamericana.

Gallego, J., Aguilar, J., Cangas, A., Rosado, A., y Langer, A. (2016). Efecto de intervenciones mente/cuerpo sobre los niveles de ansiedad, estrés y depresión en futuros docentes de educación primaria: un estudio controlado: *Revista de Psicodidáctica*, 21(1), 87-101.

García, J. (2016). Nuevos métodos “*in silico*” y clásicos de selección de moléculas farmacológicamente activas: *In Anales de la Real Academia de Ciencias Veterinarias*. vol. 24, 267-300.

García, R. (2010). Prevalencia de depresión en una población de pacientes con cáncer: *Gaceta Mexicana de Oncología*, 9(3), 89-93.

García, E., y Licon, D. (2018). Usos potenciales de la mirtazapina en cuidados paliativos más allá de su efecto antidepressivo: *Revista de la Sociedad Española del Dolor*, 25(1), 37-44.

García, E., Moreno, L., y Esplugues, J. V. (2001). Importancia farmacológica y clínica de los receptores serotoninérgicos del tracto gastrointestinal.: *Gastroenterología y Hepatología*, 24(2), 70-76.

Geiger, H., Wurst, M., y Daniels, R. (2018). Dark classics in chemical neuroscience: Psilocybin: *ACS chemical neuroscience*, 9(10), 2438-2447.

Gómez, G. (2007). Tratamientos de la depresión. Clínica del medicamento y/o clínica por la palabra: *Desde el Jardín de Freud*, (7), 75-94.

González, L., y Marín, A. (2015). Depresión en adultos mayores de Costa Rica: situación y factores de riesgo en centros diurnos: *Revista Hispanoamericana de Ciencias de la Salud (RHCS)*, 1(2), 74-80.

Goodale, E. (2007). El papel de la norepinefrina y de la dopamina en la depresión: *Revista de Toxicomanías*, vol 50, 19-22.

Grob, C., Bossis, A., y Griffiths, R. (2013). Use of the classic hallucinogen psilocybin for treatment of existential distress associated with cancer: *In Psychological aspects of cancer*, 291-308.

Grob, C., Danforth, A., Chopra, G., Hagerty, M., McKay, C., Halberstadt, A., y Greer, G. (2011). Pilot study of psilocybin treatment for anxiety in patients with advanced-stage cancer: *Archives of general psychiatry*, 68(1), 71-78.

Guadarrama, L., Escobar, A., y Zhang, L. (2006). Bases neuroquímicas y neuroanatómicas de la depresión: *Revista de la Facultad de Medicina UNAM*, 49(2), 66-72.

Gutiérrez, G. (2011). Meditación, mindfulness y sus efectos biopsicosociales. Revisión de literatura: *Revista electrónica de psicología Iztacala*, 14(2), 223.

Guzmán, G. (2016). Las relaciones de los hongos sagrados con el hombre a través del tiempo: *Anales de Antropología*, vol (50), 134-147.

Hasler, F., Bourquin, D., Brenneisen, R., Bär, T., y Vollenweider, F. (1997). Determination of psilocin and 4-hydroxyindole-3-acetic acid in plasma by HPLC-ECD and pharmacokinetic profiles of oral and intravenous psilocybin in man: *Pharmaceutica Acta Helveticae*, 72(3).

Heerlein, A. (2002). Tratamientos farmacológicos antidepresivos: *Revista chilena de neuro-psiquiatría*, 40, 21-45.

Hernández, H., Coronel, P., Aguilar, J., y Rodríguez, E. (2016). Neurobiología de la depresión mayor y de su tratamiento farmacológico: *Salud mental*, 39(1), 47-58.

Hernández, R., Fernández, C., y Baptista, P. (2014). Metodología de la investigación. McGraw-Hill.

Hjorth, S., Bengtsson, H., Kullberg, A., Carlzon, D., Peilot, H., y Auerbach, S. (2000). Serotonin autoreceptor function and antidepressant drug action: *Journal of Psychopharmacology*, 14(2), 177-185.

Hurtado, E., Cassiani, J., y Velásquez, I. (2013). Química orgánica-Análisis, mecanismo y aplicaciones. Grupo de Investigación en Compuestos Heterocíclicos de la Universidad del Atlántico.

Illana, C. (2012). El redescubrimiento del teonanácatl: *Yesca*, 95-98.

Jácome, A. (2005). Fisiología endocrina. Academia Nal. De Medicina.

Koeppen, B. (2009). Berne y Levy Fisiología sexta edición. (Koeppen, B. y Stanton, B, eds), pp. 3-19. Elsevier España.

Korman, G., y Garay, C. (2012). El modelo de terapia cognitiva basada en la conciencia plena (mindfulness): *Revista argentina de clínica psicológica*, 21(1), 5-13.

Lewars, E. (2016). Computational Chemistry. Springer International Publishing.

López, A. (2010). Manual de Farmacología. Guía para el uso racional del medicamento. Elsevier España.

López, J. (2017). Los alucinógenos. Los Libros De La Catarata.

Lüllmann, H., Mohr, K., y Hein, L. (2010). Farmacología: texto y atlas. Editorial Médica Panamericana.

Macanche, C., González, R., y Cruz, M. (2004). Situación actual de la salud mental en Costa Rica: *In Situación actual de la salud mental en Costa Rica*.

Macarulla, J., y Goñi, F. (1994). Bioquímica humana. Curso básico. Reverte.

Medina, J., Fernández, E., y Naveja, J. (2015). Avances en el diseño de fármacos asistido por computadora: *Educación Química*, 26(3), 180–186. doi:10.1016/j.eq.2015.05.002

Mó, O., y Yáñez, M. (2011). La química computacional en la nueva frontera: *Arbor*, 187(1), 143-155.

Mendoza, N. (2008). Farmacología médica. Editorial Médica Panamericana.

Mora, P. (2018). Movimiento de contracultura: el movimiento hippie. [Trabajo fina de grado, Universitat Jaume, España]. Repositorio uji, <http://repositori.uji.es/xmlui/handle/10234/177791>

Moreno, J. (2016). Los hongos: héroes y villanos de la prosperidad humana: *Revista digital universitaria*, Vol. 17, No. 9. <http://www.revista.unam.mx/vol.17/num9/art69/art69.pdf>

Moreno, J., Campos, M., Lara, C., y Torner, C. (2005). El sistema serotoninérgico en el paciente deprimido. Segunda parte: *Salud mental*, 28(6), 20-26.

Rubio, E (2020). Yoga y depresión. Enriquerubio.net.

Nicolas, M., Marín, E., Castro, F., y Ruvalcaba, R. (2006). Algunos Aspectos Básicos de la Química Computacional: *Universidad Nacional Autónoma de México*.

Orozco, W. (2013). Depresión postparto: *Revista médica de Costa Rica y Centroamérica*, 70(608), 639-647.

Passie, T., Seifert, J., Schneider, U., y Emrich, H. (2002). The pharmacology of psilocybin: *Addiction biology*, 7(4), 357-364.

Pazos, A. (2003). Acciones de los fármacos I. Interacciones fármaco y receptor: Flórez J.

Pedraza, H. (2013). Micoterapia: Guía de Hongos para la Salud. [Tesis de Magíster, Universidad Nacional de Colombia, Colombia]. Repositorio Universidad Nacional, <http://bdigital.unal.edu.co/11550/7/Anexo%20Micoterapia.2013.pdf>

Pérez, A. (2018). Química computacional: *Naturalis*, 1-4.

Pérez, E., Cervantes-Ramírez, V., Hijuelos-García, N., Pineda-Cortés, J., y Salgado-Burgos, H. (2017). Prevalencia, causas y tratamiento de la depresión Mayor: *Revista biomédica*, 28(2), 73-98.

Pérez, R. (2017). Tratamiento farmacológico de la depresión: actualidades y futuras direcciones: *Revista de la Facultad de Medicina (Méx.)*, vol (60), 7-16.

Pettersen, E., Goddard, T., Huang, C., Couch, G., Greenblatt, D., Meng, E., y Ferrin, T. (2004). UCSF Chimera—a visualization system for exploratory research and analysis: *Journal of computational chemistry*, 25(13), 1605-1612.

Pouplana, R., Barril, X., y Luque, F. (2009). Química computacional en el diseño de fármacos: *Lifescienceslab*, 28-31.

Puig, M., Celada, P., y Artigas, F. (2004). Control serotoninérgico de la corteza prefrontal: *Rev Neurol*, 39, 539-547.

Quintana, I., y Velazco, Y. (2018). Reacciones adversas de los antidepresivos: consideraciones actuales: *Revista Médica Electrónica*, 40(2), 420-432.

Quirce, C. (2010). El chamanismo y las drogas enteogénicas/alucinatorias del mundo precolombino: *Revista Costarricense de Psicología*, 29(43), 1-15.

Ravelo, A., y Braun, A. (2009). Relevancia de los productos naturales en el descubrimiento de nuevos fármacos en el s. XXI: *Rev. Real Acad. Cienc. Exactas Físicas Nat*, 103, 409-420.

Retamal, P. (2001). Psicofarmacoterapia antidepresiva: *Revista médica de Chile*, 129(7), 813-818.

Reuelta, E., Segura, E., y Paulino, T. (2010). Depresión, ansiedad y fibromialgia: *Revista de la Sociedad Española del dolor*, 17(7), 326-332.

Romero, C. (2007). Depresión y enfermedad cardiovascular: *Revista Uruguaya de cardiología*, 22(2), 92-109.

Rossi, L. (2018). Historia de las drogas y sus usos: *Intersecciones Psi*, 9-11.

Ruhé, H., Mason, N., y Schene, A. (2007). Mood is indirectly related to serotonin, norepinephrine and dopamine levels in humans: a meta-analysis of monoamine depletion studies: *Molecular psychiatry*, 12(4), 331-359.

Ruiz, J., y Rodríguez, J. (2005). Tratamiento farmacológico de la depresión: *Revista clínica española*, 205(5), 233-240.

Salagre, E., Grande, I., Solé, B., Sanchez, J., y Vieta, E. (2018). Vortioxetina: una nueva alternativa en el trastorno depresivo mayor: *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*, 11(1), 48-59.

Saldívar, F., Prieto, F., y Medina, J. (2017). Descubrimiento y desarrollo de fármacos: un enfoque computacional: *Educación química*, 28(1), 51-58.

San, L. (2011). Comprender la depresión: *Editorial Amat*.

Santiago, G., Santos, P., Montesinos, S., y Marín, I. (2011). Protocolo diagnóstico del paciente depresivo: *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada acreditado*, 10(84), 5707-5708.

Santos, W., Figueroa, B., Mendoza, F., y Castro, J. (2017). Herramientas para la enseñanza de la visualización y diseño molecular de metabolitos y macromoléculas: *Investigación y Ciencia de la Universidad Autónoma de Aguascalientes*, (71), 45-51.

Sequeira, A., y Fornaguera, J. (2009). Neurobiología de la depresión: *Revista Mexicana de Neurociencia*, 10(6), 462-478.

Serna, C., Cruz, I., Real, J., Gascó, E., y Galván, L. (2010). Duración y cumplimiento del tratamiento antidepresivo (2003 a 2007) según la base de datos de prescripción: *European Psychiatry*, 206-213.

Serrano, D. (2009). La psilocibina: perspectiva histórica y farmacológica e investigaciones actuales autorizadas: *Cultura y droga*, 166-168.

Sesma, E., Finkle, J., Gonzalez, M., y Gaviria, M. (2013). Depresión perimenopáusicas: una revisión: *Revista de la Asociación Española de Neuropsiquiatría*, 33(120), 681-691.

Silva, H. (2002). Nuevas perspectivas en la biología de la depresión: *Revista chilena de neuro-psiquiatría*, 40, 9-20.

Sharp, T., y Cowen, P. (2011). 5-HT and depression: is the glass half-full?: *Current opinion in pharmacology*, 11(1), 45-51.

Tangarife, H., Ceballos, L., y Rodríguez, J. (2017). Chamanismo, enteógenos y arte contemporáneo: *Revista Cultura y Droga*, 23(25), 106-136.

Tartakowsky, I. (2014). Psicoterapia asistida con LSD, psilocibina y MDMA: Descripciónes realizadas por los terapeutas en torno a los procesos clínicos. [Tesis de master, Universidad de Chile, Chile]. Repositorio uchile. <http://repositorio.uchile.cl/handle/2250/135079>

Thornton, R., y Neilson, R. (1998). Química orgánica. Pearson Educación

Trueta, C., y Cercós, M. (2012). Regulación de la liberación de serotonina en distintos compartimientos neuronales: *Salud mental*, 35(5), 435-443.

Val, C. (2020). El potencial terapéutico de la Psilocibina: *Artículos, estudios científicos, psicología*.

Vargas, L. (2017). Uso de enteógenos en psicoterapia. [Trabajo de grado para optar para el título de psicóloga, Universidad del Rosario, Colombia]. Repositorio Institucional EDocUR, <https://repository.urosario.edu.co/handle/10336/14154>.

Vidal, R. (2009). Modulación de los receptores 5-ht4 y 5-ht1b tras el tratamiento crónico con fármacos antidepresivos. [Tesis doctoral, Universidad de Cantabria, España]. Instituto de Biomedicina y Biotecnología de Cantabria, <http://hdl.handle.net/10261/88726>

Waterhouse, A., Bertoni, M., Bienert, S., Studer, G., Tauriello, G., Gumienny, R., Heer, F., de Beer, T., Rempfer, C., Bordoli, L., Lepore, R., y Schwede, T. (2018). Swiss-

model: homology modelling of protein structures and complexes: *Nucleic Acids Res.* 46, 296-303.

Wishart, D., Feunang, Y., Guo, A., Lo, E., Marcu, A., Grant, J., ... y Assempour, N. (2017). DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018: *Nucleic acids research*, 46(D1), D1074-D1082.

Yang, Z., Lasker, K., Schneidman-Duhovny, D., Webb, B., Huang, C., Pettersen, E., Goddard, T., Meng, E., Sali, A., y Ferrin, T. (2012). UCSF Chimera, MODELLER, and IMP: an integrated modeling system: *Journal of structural biology*, 179(3), 269-278.