



**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD  
ESCUELA DE TECNOLOGÍA MÉDICA**

**USO DE PSICODÉLICOS CLÁSICOS  
Y SU IMPLICANCIA EN EL DESARROLLO DE ENFERMEDADES  
CARDIOVASCULARES**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO  
DE LICENCIADA EN TECNOLOGÍA MÉDICA**

**AUTORAS: ESMERALDA ACEVEDO GARRIDO  
Y BIANCA INOSTROZA MIRANDA  
PROFESOR GUÍA: DR. TM. EDUARDO FUENTES**

**TALCA, CHILE  
2021**

## CONSTANCIA

La Dirección del Sistema de Bibliotecas a través de su unidad de procesos técnicos certifica que el autor del siguiente trabajo de titulación ha firmado su autorización para la reproducción en forma total o parcial e ilimitada del mismo.



Talca, 2022



*“Los psicodélicos nos llevan de la ciencia al espíritu”*  
Alex Grey, 2010

## TABLA DE CONTENIDOS

	Pág.
<b>RESUMEN</b> .....	7
<b>I. INTRODUCCIÓN</b> .....	8
<b>II. OBJETIVOS</b> .....	10
1. Objetivo general.....	10
2. Objetivos específicos.....	10
<b>III. METODOLOGÍA DE BUSQUEDA</b> .....	11
<b>IV. MARCO TEÓRICO</b> .....	12
<b>1. PSICODÉLICOS</b> .....	12
1.1 Generalidades ¿Qué entendemos por sustancia psicodélica? .....	12
1.2 Alteración del estado de conciencia .....	13
1.3 Situación actual de los psicodélicos.....	14
<b>2. CLASIFICACIÓN</b> .....	16
2.1 Triptaminas.....	17
2.1.1 N, N- dimetiltriptaminas (DMT).....	17
2.1.2 Ayahuasca.....	19
2.1.3 Psilocibina.....	19
2.1.4 5-MeO-DMT.....	22
2.2 Fenetilaminas.....	23
2.2.1 MDMA.....	25
2.2.2 Mescalina.....	27
2.2.3 DOM, DOB, DOI.....	28
2.3 Ergolíneas (LSD).....	29
<b>3. MECANISMO DE ACCIÓN</b> .....	32
3.1 Neurotransmisores de interés.....	32
3.1.1 5-hidroxitriptamina.....	32
3.1.1.1 Receptores 5-HT.....	33
3.2 Otros neurotransmisores.....	36
3.2.1 Glutamato.....	36

3.2.2 Dopamina.....	37
3.3 Efectos psicodélicos.....	37
<b>4. PSICOTERAPIA PSICODÉLICA.....</b>	<b>38</b>
4.1 Psilocibina.....	40
4.2 LSD.....	41
4.3 MDMA.....	42
4.4 DMT.....	43
4.5 5-MeO-DMT.....	44
4.6 DOI.....	44
<b>5. ASOCIACIÓN DE PSICODÉLICOS CON ENFERMEDADES</b>	
<b>CARDIOVASCULARES .....</b>	<b>44</b>
5.1 Generalidades.....	44
5.2 ¿Son capaces los compuestos psicodélicos de generar enfermedades cardiovasculares?.....	46
5.3 Antecedentes de sustancias psicodélicas en enfermedad cardiovascular.....	47
5.3.1 MDMA.....	47
5.3.2 Otras sustancias psicodélicas.....	48
5.4 Metabolismo de la serotonina e implicancia cardiovascular.....	49
5.4.1 Receptores 5-HT.....	50
5.4.1.1 receptor 5-HT <sub>2A</sub> y agregación plaquetaria.....	51
5.4.2 Agonistas serotoninérgicos.....	52
5.4.3 Síndrome serotoninérgico.....	55
<b>V. CONCLUSIONES.....</b>	<b>56</b>
<b>VI. REFERENCIAS.....</b>	<b>58</b>

## INDICE DE FIGURAS

	Pág.
<b>Figura 1:</b> Esquematación de los principales efectos de los compuestos psicodélicos en el SNC.....	14
<b>Figura 2:</b> Comparación de la estructura de la serotonina, junto con los 3 psicodélicos clásicos.....	16
<b>Figura 3:</b> Estructura molecular de la dimetiltriptamina .....	17
<b>Figura 4:</b> Reacción por desfosforilación de la psilocibina .....	19
<b>Figura 5:</b> Visualización de las conexiones neuronales en presencia de placebo y psilocibina .....	21
<b>Figura 6:</b> Estructura molecular de 5-metoxi- N, N-dimetiltriptamina .....	22
<b>Figura 7:</b> Derivados sintéticos de anfetamina esquematizados según estructura y relación con la anfetamina .....	25
<b>Figura 8:</b> Estructura química del MDMA .....	25
<b>Figura 9:</b> Estructura molecular de la mescalina.....	27
<b>Figura 10:</b> Estructura química de 2,5-dimetoxi-4-metilanfetamina (DOM), 2,5-dimetoxi-4-bromoanfetamina (DOB) y 2,5-dimetoxi-4-yodoanfetamina(DOI) .....	28
<b>Figura 11:</b> Estructura química del LSD.....	29
<b>Figura 12:</b> Estructura molecular de la serotonina.....	32
<b>Figura 13:</b> Farmacodinamia de las sustancias psicodélicas modulada por los receptores 5-HT <sub>2A</sub> .....	35

## INDICE DE TABLAS

	Pág.
<b>Tabla 1:</b> Características de los psicodélicos principales .....	31
<b>Tabla 2:</b> Agonistas serotoninérgicos y su implicancia en el sistema cardiovascular.....	54

## RESUMEN

Las sustancias psicodélicas son consideradas como psicofármacos antiguos en la historia del ser humano, usadas para fines ceremoniales, recreacionales y medicinales por diversas culturas debido a su capacidad de alterar la conciencia. Actualmente su uso se enfoca en la terapia de trastornos psiquiátricos, tales como ansiedad, depresión, trastorno de estrés postraumático, entre otros. Dentro de la categoría de psicodélicos se encuentran triptaminas, fenetilaminas y ergolinas semisintéticas, las cuales ejercen su acción principalmente en el receptor 5-HT<sub>2A</sub>. Este tipo de sustancias comúnmente se han asociado a enfermedades cardiovasculares, las cuales son consideradas como una importante causa de morbilidad y mortalidad en países desarrollados.

Sin embargo, de acuerdo con avances de los últimos años el uso de psicodélicos se considera seguro y eficaz en lo que respecta a la terapia para trastornos psiquiátricos, no obstante, puede ser un potencial factor de riesgo de patologías cardiovasculares en ambientes recreacionales y no controlados. El mecanismo de acción que relaciona estos compuestos con el sistema cardiovascular aún no es bien dilucidado, sin embargo, los receptores 5-HT<sub>2A</sub> y 5-HT<sub>1B</sub>, juegan un rol fundamental, generando una desregulación del sistema serotoninérgico.

Se espera que en un futuro las investigaciones de las sustancias psicodélicas puedan tomar un nuevo rumbo en lo que respecta a ensayos clínicos enfocados en la psicoterapia y en la completa dilucidación de los mecanismos de acción de este tipo de compuestos en el sistema cardiovascular.

**Palabras claves:** Psicodélicos, alucinógenos, enfermedad cardiovascular, serotonina, psicoterapia.

## I. INTRODUCCIÓN

Los psicodélicos o alucinógenos son un diverso grupo de drogas sintéticas y naturales capaces de inducir alteraciones únicas y atípicas en la conciencia como lo son cambios en la percepción, cognición y estado de ánimo. Pueden considerarse una de las clases más antiguas de agentes psicofarmacológicos conocidos por el ser humano, sin embargo, durante más de 50 años estas sustancias no habían recibido una atención significativa en la investigación, y es solo en la última década que se ha reivindicado el interés en estas sustancias.

Los psicodélicos o alucinógenos serotoninérgicos incluyen sustancias como LSD (dietilamida del ácido lisérgico), psilocibina, DMT (N, N-dimetiltriptamina), ayahuasca (un brebaje que contiene DMT originario de los cultivos de la Amazonia), mescalina, entre otros, y estos se caracterizan por ejercer su acción principalmente a través de la activación de los receptores de serotonina 5-HT<sub>2A</sub>.

A pesar de su larga historia, el uso de las sustancias psicoactivas, en estos días se ha convertido en un problema de nuevas dimensiones alcanzando proporciones epidémicas, asociándose con la aparición de problemas de salud tanto agudos como crónicos. En el año 2005 se estimaba que alrededor del 3% de la población mundial consumía anualmente drogas ilícitas (1), desde entonces el consumo ha ido en aumento en todo el mundo, tanto desde el punto de vista de las cifras generales como de la proporción de la población mundial que consume drogas (2).

Sin embargo, si nos enfocamos en lo que es el consumo de sustancias psicodélicas, es curioso que esté focalizado principalmente en la psicoterapia, en donde se utilizan estos compuestos como catalizadores de experiencias trascendentes, con el fin de vencer barreras psicológicas en ámbitos de comunicación y además contribuir a la recuperación de los pacientes (3). Se habla de que los psicodélicos ofrecen herramientas únicas y poderosas para ayudar a dilucidar la base de la conciencia. De acuerdo con estos hechos, existen innumerables investigaciones científicas enfocadas a esclarecer el uso de estas drogas en la

psicoterapia, sin embargo, los mecanismos implicados en la acción de estos compuestos no están bien definidos, ni tampoco su exacta relación con las enfermedades, como por ejemplo las cardiovasculares. Esto debido a que en general no son sustancias que constituyen una relevancia significativa en urgencias ni en muertes por abuso de su consumo (1).

Dicho esto, hay que tener en claro que las enfermedades cardiovasculares se encuentran entre las causas más importantes de morbilidad y mortalidad en países desarrollados, por lo que es importante no subestimar cualquier impacto negativo de estas sustancias (4). Así mismo, el abuso de drogas psicoactivas se ha convertido en uno de los principales factores de riesgo de muerte súbita cardíaca, ya que además de sus efectos sobre el sistema nervioso central (SNC), muchos de estos agentes inducen cambios profundos en el corazón y la circulación sanguínea, que son responsables de una proporción significativa de la morbilidad relacionada con los fármacos (5); en Chile, las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte (6), representando cerca de un tercio de todas las muertes del país. A nivel nacional mueren 34 personas por cada 100.000 habitantes por Infarto agudo al miocardio y 31 personas por cada 100.000 habitantes por otras enfermedades hipertensivas (7); y por tanto constituyendo un importante problema de salud pública (8).

Tratar de comprender lo que conllevan los psicodélicos en la historia del ser humano no es fácil, es necesario enfocar nuestras miradas desde distintas perspectivas antropológicas y biológicas que han llevado a que el estudio de estos compuestos sea intrigante e innovador. Se vinculan tradiciones de civilizaciones antiguas, movimientos culturales de décadas pasadas, filosofía y psicología, descubrimientos clínicos, políticas con consecuencias que aún son tema de discusión, y un sinnúmero de nuevas investigaciones en mente de grandes científicos y científicas que no solo buscan consecuencias y nuevas terapias, sino que se trata de un tema más profundo en el que se busca dilucidar las bases de la conciencia humana mediante métodos científicos. Por lo que, en la presente investigación revisamos avances de los últimos años centrándonos en nuevos descubrimientos acerca de los psicodélicos clásicos en su relación con enfermedades cardiovasculares, con el fin de poder enfocar nuevas investigaciones en Chile.

## **II. OBJETIVOS**

**2.1 Objetivo general:** Relacionar los mecanismos de acción de las sustancias psicodélicas clásicas en término de su efecto en el sistema cardiovascular.

### **2.2 Objetivos específicos:**

**2.2.1** Analizar las sustancias psicodélicas clásicas.

**2.2.2** Mencionar los potenciales usos de las sustancias psicodélicas en términos de psicoterapia.

**2.2.3** Describir los mecanismos de acción que emplean las sustancias psicodélicas para ejercer su función en el organismo.

**2.2.4** Identificar efectos del uso de compuestos psicodélicos a nivel cardiovascular.

### III.METODOLOGÍA DE BUSQUEDA

La metodología de búsqueda se basó en los siguientes puntos:

**Palabras claves:** Psychedelics, hallucinogens, psilocibin, LSD, drugs abuse, serotonin, phenethylamines, tryptamines, cardiovascular diseases. mescaline, 5-MeO-DTM, DOI, DOM, DOB, ayahuasca, DMT, MDMA

**Base de datos:** Pubmed, google académico, Asociación multidisciplinaria para estudios psicodélicos (MAPS).

**Idioma:** inglés, español, portugués.

**Rango de búsqueda:** mediante el uso de palabras clave en las bases de datos antes mencionadas, se seleccionaron artículos y páginas de revistas según su año de publicación, incluyendo investigaciones realizadas desde el año 2005 a la fecha.

## IV.MARCO TEÓRICO

### 1. PSICODÉLICOS

#### 1.1. Generalidades: ¿Qué entendemos por sustancia psicodélica?

El término “psicodélico” proveniente del griego que significa “vagar en la mente” el cual fue acuñado por primera vez por Hymphrey Osmond en 1957(3), hace referencia a ciertas sustancias capaces de generar cambios cognitivos en nuestro organismo al ser consumidas. Comúnmente son conocidas con el término “alucinógeno”, el cual es ampliamente utilizado para hacer referencia a los “psicodélicos clásicos”, sin embargo, estos no son capaces de producir alucinaciones como tal, por lo que no es una descripción adecuada para expresar los efectos que produce en nuestra conciencia (3,9). Existen otras denominaciones que se han utilizado para definir a estas sustancias, donde podemos encontrar los términos enteógenos, misticomimético o psicotógeno, sin embargo, la designación más utilizada para describir la naturaleza de estas drogas es *psicodélico* ("revelador de la mente" o "manifestación de la mente"), un término que no se centra en un efecto específico (10). Aun así muchos autores rechazan este término (J. Ott, A. Escohotado o Hoffman), ya que es precedente de prejuicios de la época de los 60s en EE.UU, y son fieles seguidores al término “alucinógeno” debido a que lo reconocen como un concepto más objetivo (11).

Se tiene conocimiento de que los seres humanos han usado drogas psicodélicas durante milenios, no sólo con fines espirituales y religiosos, sino también por sus beneficios medicinales por lo que el trasfondo histórico es bastante extenso. Sin embargo, el compuesto que marcó el inicio de la historia científica reciente fue la mescalina, que fue aislada y descrita por primera vez a finales de 1800s por Arthur Heffter (12).

Otro hito importante, es el descubrimiento del compuesto Dietilamida del Ácido Lisérgico o también llamado LSD, por el químico suizo Albert Hofmann en 1979, cuando ingirió accidentalmente trazas de un derivado del cornezuelo de centeno, que había sintetizado por fines médicos, y confirmó los efectos a través de la autoexperimentación (13). Esto significó nuevas oportunidades en el campo de la neurociencia, puesto que una década más tarde, en 1953, se detectó la serotonina en el cerebro de los mamíferos (14), hito relevante para poder entender las interacciones de este neurotransmisor en diferentes procesos de nuestro organismo.

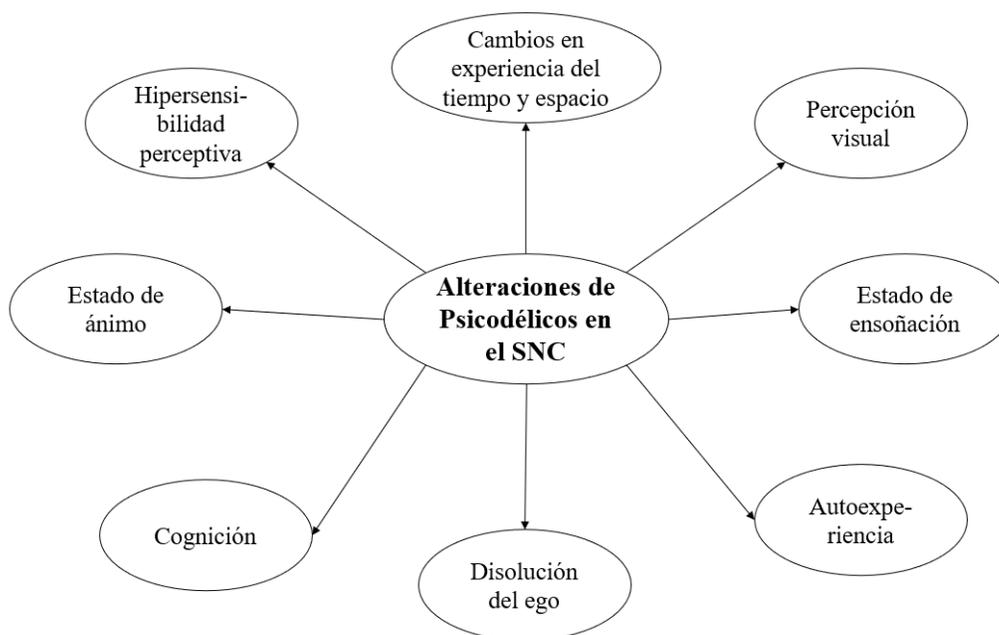
## **1.2 Alteración del estado de conciencia**

Desde un comienzo, la búsqueda de la naturaleza de la conciencia ha sido motivo de interés para el ser humano. En un principio, se hablaba de que las sustancias psicoactivas en general, eran capaces de modificar los estados de la conciencia, lo cual es una peculiaridad aún mencionada y de relevante interés en diversas investigaciones, y es que, al pasar los años, se siguen incrementando las ganas de conocer la forma en que los psicodélicos son capaces de generar su mecanismo de acción. Esto último además, ha venido de la mano del reciente advenimiento de potentes tecnologías de imágenes cerebrales, como la resonancia magnética funcional, la tomografía por emisión de positrones, entre otras, que han permitido avances rápidos en nuestra comprensión de las áreas del cerebro responsables de una variedad de tareas cognitivas (15).

Los sustratos en el cerebro que se ven afectados por las drogas alucinógenas juegan un papel crucial para nosotros como seres conscientes en la construcción de nuestra realidad y en la definición exacta de quiénes somos en relación con el resto del mundo (15), junto con esto, los efectos de las sustancias psicodélicas han tenido conocidas repercusiones en el arte (16), en la música (17), filosofía, pensamiento religioso (15) y claramente en la ciencia, producto de estos mencionados síntomas capaces de alterar los estados de la conciencia.

Respecto a las alteraciones de la percepción y la conciencia, los psicodélicos son la única clase de compuestos que lo hace de manera eficiente y específica, lo cual nos acerca a

comprender de una forma alternativa e intrigante la bioquímica de la percepción en sí misma o cómo vivimos una vida interna tan vívida y compleja en ausencia de estimulación externa (18).



*Esmeralda Acevedo G., Bianca Inostroza M., 2021*

**Fig. 1: Esquematación de los principales efectos de los compuestos psicodélicos en el Sistema Nervioso Central (Autoría propia).**

### 1.3 Situación actual de los psicodélicos

Este tipo de drogas han sido clasificadas durante mucho tiempo como peligrosas por los medios de comunicación y las agencias reguladoras de todo el mundo. La mayoría están clasificadas por la DEA (Agencia de Control de Drogas) como compuestos de Lista I, lo que significa que se consideran "sustancias que no tienen un uso médico aceptado en los EE. UU. y tienen un alto potencial de abuso" (3,19). Esta situación fue regulada por primera vez en los años 70s ante la promulgación de la ley de sustancias controladas en EE.UU y una legislación similar en otros países, declarando que los psicodélicos son

sustancias peligrosas sin valor médico, y creando así, impedimentos políticos, sociales, culturales y fiscales para la investigación científica de la biología subyacente de los estados psicodélicos (20). Por lo que, debido a la rigurosidad de estas normas, la investigación de los psicodélicos sobre sus efectos en el metabolismo serotoninérgico, en enfermedades y en terapia, se vio drásticamente afectada a lo largo de los años.

En Chile, el uso de estas sustancias se regula bajo la “Ley N° 20.000 que sanciona el tráfico ilícito de estupefacientes y sustancias sicotrópicas” establecida el año 2007, por lo que, es poco común encontrar en nuestro país investigaciones de estos compuestos (21).

Sin embargo, actualmente los psicodélicos experimentan un renacimiento y un renovado interés en las comunidades de investigación y en el uso clínico en todo el mundo, especialmente por su aplicación terapéutica en los trastornos mentales (22). Y es que estas sustancias producen efectos tan profundos en la percepción del ser humano, que resulta natural preguntarse su mecanismo de acción y su repercusión en el organismo.

Actualmente existen diversas instituciones que han patrocinado y promovido el estudio de las sustancias psicodélicas especialmente en sus aplicaciones médicas, generando un cambio en la percepción de estas sustancias en la población y además dando paso a la aprobación de investigaciones que hace unas décadas serían completamente ilegales. Algunas de ellas son la Asociación Multidisciplinaria de Estudios Psicodélicos (MAPS) y la Organización Heffter. En Chile no hay organizaciones que se empleen directamente a la investigación de estas sustancias, pero si pequeños colectivos han sido capaces de fomentar y divulgar el conocimiento que se tiene sobre algunos psicodélicos.

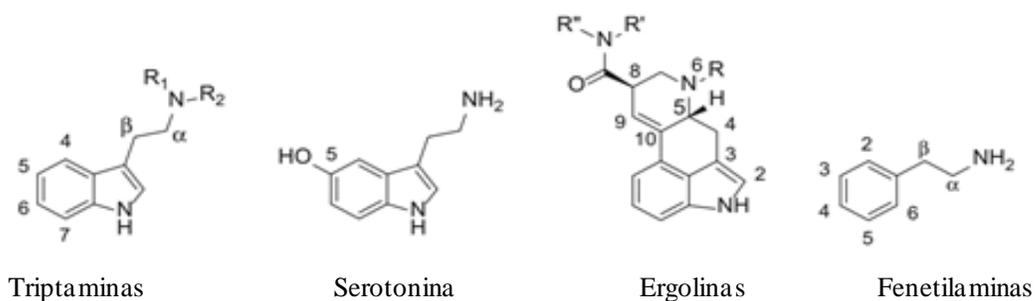
El objetivo principal de Rick Doblin, el fundador de MAPS, es que los psicodélicos se reconozcan legalmente como medicamentos. Pero también espera que algún día las personas sanas puedan tomar estas sustancias con fines psicológicos o espirituales (3).

## 2. CLASIFICACIÓN DE LAS SUSTANCIAS PSICODÉLICAS

Para poder determinar una clasificación que fuera capaz de englobar la mayoría de los compuestos psicodélicos y hacer más fácil su comprensión, hacemos referencia a lo establecido desde la década de 1960, en donde las drogas alucinógenas se clasificaron como "alucinógenos clásicos serotoninérgicos" o "psicodélicos", según su interacción con el sistema 5-HT. Por otro lado, podemos encontrar además a los "anestésicos disociativos", según su interacción con el sistema glutamatérgico, sin embargo, estos últimos no serán tratados en la presente revisión, puesto que sus mecanismos de acción son diversos y no acaparan el objetivo de este trabajo.

Los psicodélicos clásicos a su vez, se dividen en tres subclases: las triptaminas (por ejemplo psilocibina), fenetilaminas (por ejemplo mescalina), y las ergolinas semisintéticas (por ejemplo, LSD) y se reconocen por ser las principales sustancias psicodélicas consumidas e investigadas a lo largo de los años (22).

En cuanto a su acción, se reconoce que los alucinógenos clásicos son potentes moduladores de la actividad de la red prefrontal del cerebro, que implica una interacción compleja y aún no entendida en su totalidad, entre los sistemas de serotonina y glutamato en los circuitos prefrontales (23), lo cual será tratado con mayores detalles más adelante.



**Fig. 2: Comparación de la estructura de la serotonina, junto con los 3 psicodélicos clásicos.**

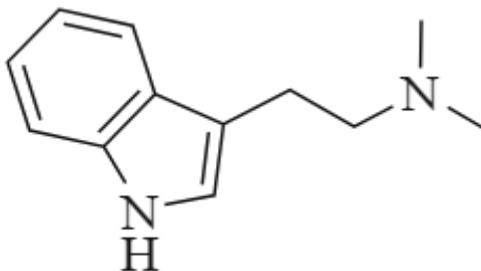
Tomada y adaptada de Carmichael O. y col, 2012 (24).

## 2.1. Triptaminas

Los derivados de triptamina son alcaloides indol simples, resultantes de la biosíntesis del triptófano, un aminoácido esencial que se distribuye universalmente en todas las plantas y animales (muchos mamíferos, incluido el ser humano, no pueden sintetizar triptófano de novo y deben obtenerlo de fuentes dietéticas; es por eso que se considera un aminoácido "esencial") (25).

Las triptaminas se caracterizan por compartir su estructura central con el neurotransmisor 5-hidroxitriptamina (5-HT). Los efectos de estos compuestos están mediados principalmente por el receptor 5-HT<sub>2A</sub> y en menor medida puede estar modulado por la interacción con otros receptores de la familia 5-HT, transportadores de monoaminas y receptores asociados a trazas de aminoras (26).

### 2.1.1 N,N-dimetiltriptamina (DMT)



**Fig. 3: Estructura molecular de la Dimetiltriptamina.** Tomada y adaptada de Araújo A. y col, 2015 (27).

La N, N-dimetiltriptamina (DMT) es un alcaloide indol que se encuentra ampliamente en la naturaleza (28). En términos de cultura occidental, el DMT fue sintetizado por primera vez por un químico canadiense, Richard Manske, en 1931 pero en ese momento, no se evaluó por sus efectos farmacológicos humanos. En 1946, el microbiólogo Oswaldo Gonçalves de Lima descubrió la presencia natural de DMT en las plantas. Las propiedades

alucinógenas de este alcaloide se descubrieron en 1956 cuando Stephen Szara, un químico y psiquiatra húngaro pionero, extrajo DMT de la planta *Mimosa hostilis* y se administró el extracto a sí mismo por vía intramuscular. Esta secuencia de eventos formó el vínculo entre la ciencia moderna y el uso histórico de muchas plantas que contienen DMT como un sacramento ritual, cultural y religioso (18).

El DMT, es el principal componente psicoactivo de la ayahuasca y se ha clasificado durante mucho tiempo como una “molécula espiritual” estructuralmente simple, presente en más de 50 plantas de la flora de América del Sur, incluidas, *Psychotria viridis*, *Desmanthus illinoensis*, *Mimosa hostilis* y *Phalaris aquatica*. También es un componente endógeno ubicuo de los mamíferos, que se puede detectar en la sangre, la orina y el líquido cefalorraquídeo (10).

La dosis de DMT suele ser de 60 a 100 mg. Cuando se fuma o se inyecta, el inicio de acción de la DMT suele estar entre los 10 a 15 segundos. La duración de la acción de estas triptaminas simples es muy corta, y los efectos suelen disiparse en menos de 1 hora (15).

Existe una dosis letal media de DMT, que para el 50% de la población correspondería a 8 mg/kg o 560 mg, cuyos datos se obtuvieron a través de experimentos con animales de laboratorio (29).

Los estudios de DMT en la población han sido complicados, ya que al igual que otro tipo de sustancias psicodélicas, es probable que el consumo de estas no sea 100% puro, en el caso de este alcaloide, se tiene conocimiento que las extracciones en plantas de DMT pueden comprender otras triptaminas psicoactivas como 5-MeO-DMT y bufotenina (30).

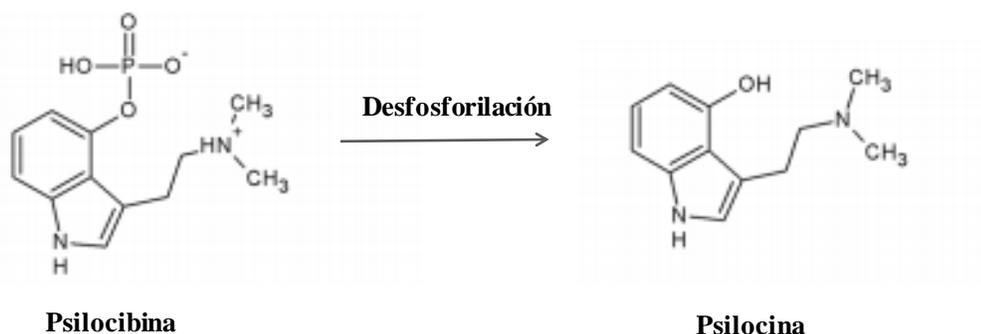
### 2.1.2 Ayahuasca

Ayahuasca, Yajé, Daime y Vegetal son cuatro de los muchos nombres utilizados para describir la liana amazónica *Banisteriopsis caapi* (*Malpighiaceae*), se pueden extraer una amplia gama de infusiones de agua y decocciones preparadas a partir de esta cepa, a solas o en combinación con otras plantas (31). Generalmente se prepara a través de una decocción de la corteza machacada de las vides de *Banisteriopsis caapi* junto con las hojas de *Psychotria viridis* (14).

Los efectos alucinógenos del DMT en la formulación de la ayahuasca generalmente aparecen dentro de los 60 min, alcanzan un pico a los 90 min y pueden durar aproximadamente 4 h (32).

La ayahuasca modifica el flujo de información a través del cerebro y modifica de forma temporal las jerarquías neuronales induciendo cambios dramáticos en la cognición. La capacidad de brindar una nueva perspectiva de la realidad interna y externa constituye la singularidad de la ayahuasca y otros psicodélicos, distinguiéndolos de todas las demás drogas psicotrópicas (25).

### 2.1.3 Psilocibina



**Fig 4: Reacción por desfosforilación de la psilocibina, obteniendo como producto psilocina.**

Tomada y adaptada de Araújo A. y col, 2015 (27).

La psilocibina (4-fosforiloxi- *N, N* -dimetiltryptamina) es un alcaloide vegetal natural que es producida por más de 200 especies de hongos basidiomicetos, siendo los principales *Psilocybe*, *Stropharia* y *Panaeolus*, comúnmente son llamados “hongos mágicos”. Estos se han utilizado durante milenios con fines curativos, pero la ciencia moderna solo los descubrió a fines de la década de los 50’ gracias al científico Albert Hoffman (33). Posterior a este evento, se comenzó a comercializar por parte del laboratorio en el que trabajaba Hoffman, psilocibina sintética con el nombre de “Indocybin” para investigación clínica en relación con la psicoterapia, y para la composición de compuestos psicofarmacológicos.

La historia de la psilocibina se remonta siglos atrás, y fue conocida como *teonanacatl* o “carne de Dios” en idioma azteca, lo que nos da cuenta de que esta droga es uno de los compuestos que más ha generado intriga para el ser humano (34).

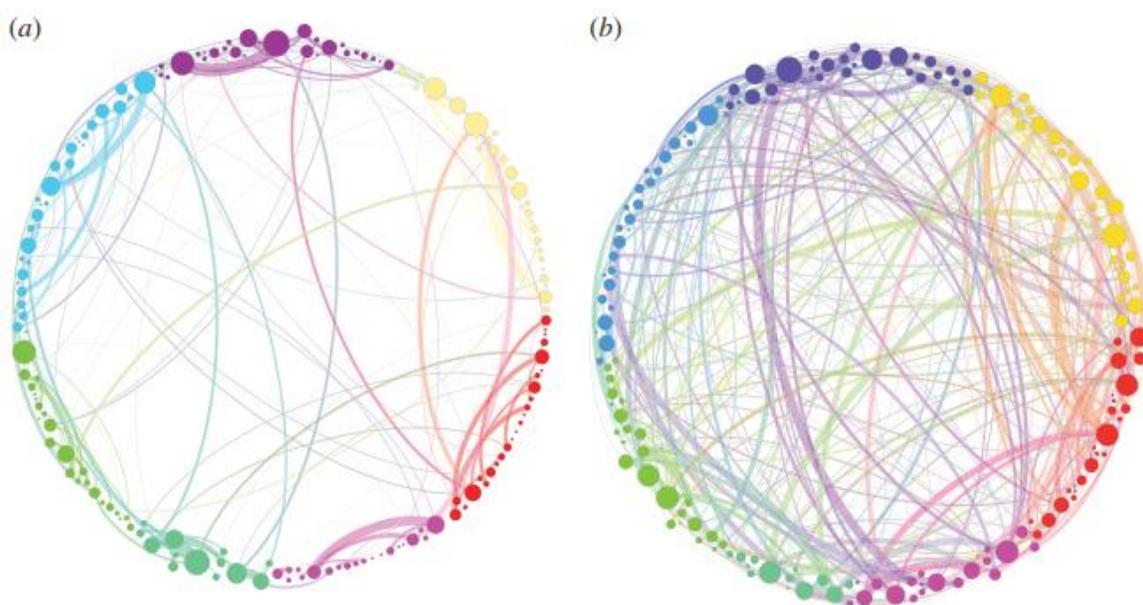
Respecto al metabolismo de la Psilocibina en nuestro organismo, ésta molécula después de ser ingerida pasa rápidamente a psilocina, un potente agonista de los receptores de serotonina 5-HT<sub>1A</sub> / 2A / 2C, la activación del receptor 5-HT<sub>2A</sub> está directamente correlacionada con la actividad psicodélica producida en el ser humano (35).

La psilocibina es activa por su administración vía oral, con dosis efectivas en el rango de 6 a 20 mg, lo cual se puede encontrar en 2 g aproximadamente de *Psilocybe* seco. El inicio de acción suele ser de 20 a 30 minutos luego de su consumo, y los efectos desaparecen por completo en aproximadamente 4 a 6 horas (15).

Cuando se administra en concentraciones del orden de los 0,31 a 0,43 mg/kg, ocasiona experiencias similares a las experiencias místicas que ocurren espontáneamente. Esta dosis es capaz de mostrar beneficios los cuales son capaces de persistir por meses, en patologías como la ansiedad y la depresión (36).

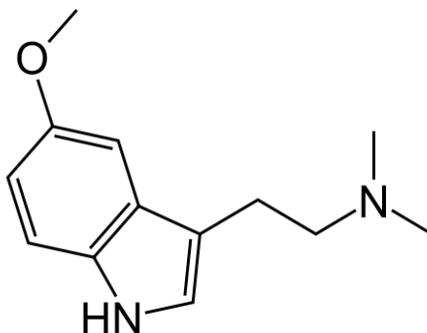
Una vez ingerida la psilocibina, se absorbe y se dirige al hígado, en donde se desfosforila rápidamente a psilocina a través de una enzima no identificada. Posterior a esto, la Psilocina ingresa a la circulación sanguínea y es capaz de traspasar la barrera hematoencefálica, donde puede ejercer sus efectos psicoactivos (37).

Hoy en día, la psilocibina es uno de los psicodélicos más utilizados en investigaciones debido a su relativa seguridad, duración activa moderadamente larga y buena absorción en el organismo, además es bastante utilizada como droga recreacional en la población adulta. Sin embargo, la mayoría de los países desarrollados clasifican como ilegal este compuesto. La principal excepción a esta generalidad es Holanda, que tiene un vacío legal que permite el cultivo, la venta y la ingestión de "trufas" psicoactivas que contienen psilocibina (37).



**Fig. 5: Visualización de las conexiones neuronales en presencia de placebo y psilocibina.** En la figura (a) se observa la representación de la integración de la comunicación neuronal en uso de un placebo, en comparación con la figura (b) en uso de psilocibina en donde se logra apreciar cómo la administración de esta permitió una mayor integración y conectividad neuronal. Tomada y adaptada de Bullmore E, 2009 (38).

### 2.1.4 5-MeO-DMT



**Fig. 6: Estructura molecular de 5-metoxi- *N, N*-dimetiltryptamina.** Tomada y adaptada de Hong-Wu Shen y col, 2010 (39) .

Pertenece a un grupo de fármacos indolalquilaminapsicoactivos de origen natural. 5-MeO-DMT es *O*-desmetilado a un metabolito activo, bufotenina (5-OH-DMT), mientras que se inactiva principalmente a través de la vía de desaminación mediada por la monoamino oxidasa A (MAO-A). El 5-MeO-DMT se usa a menudo con inhibidores de la MAO-A como la harmalina. El uso simultáneo de harmalina reduce el metabolismo de desaminación de este compuesto y conduce a una exposición prolongada y aumentada del fármaco original, así como al metabolito activo bufotenina (39).

Fue encontrado en plantas por primera vez por Pachter y col., en el año 1959 (40). Además, esta triptamina se encuentra dentro de los componentes que forman parte del veneno del sapo *Incilius alvarius* o más conocido como sapo del desierto de Sonora (41).

La dosis efectiva de este compuesto va desde los 6 a 20 mg y los efectos en general, son similares a los de las triptaminas, suelen disiparse a los 20 - 30 minutos de su consumo (15).

Hallazgos sugieren que el 5-MeO-DMT se usa con poca frecuencia, dentro de las cuales predomina la exploración espiritual, tiene un bajo potencial de adicción y podría tener

efectos psicoterapéuticos. Los autores recomiendan futuras investigaciones en donde se profundice respecto a su seguridad y farmacodinámica (42).

## 2.2 Fenetilaminas

Las fenetilaminas psicoactivas son un grupo bastante grande de moléculas que incluye tanto sustancias ilegales como moléculas que han aparecido recientemente en el mercado y que aún no están bajo el control de los convenios de las Naciones Unidas. El primer grupo incluye las anfetaminas ( $\alpha$ -metilfeniletilamina) y las metanfetaminas (N,  $\alpha$ -dimetilfeniletilamina), entre las que se encuentra la MDMA, también conocida como éxtasis, una de las drogas más conocidas del último tiempo (43).

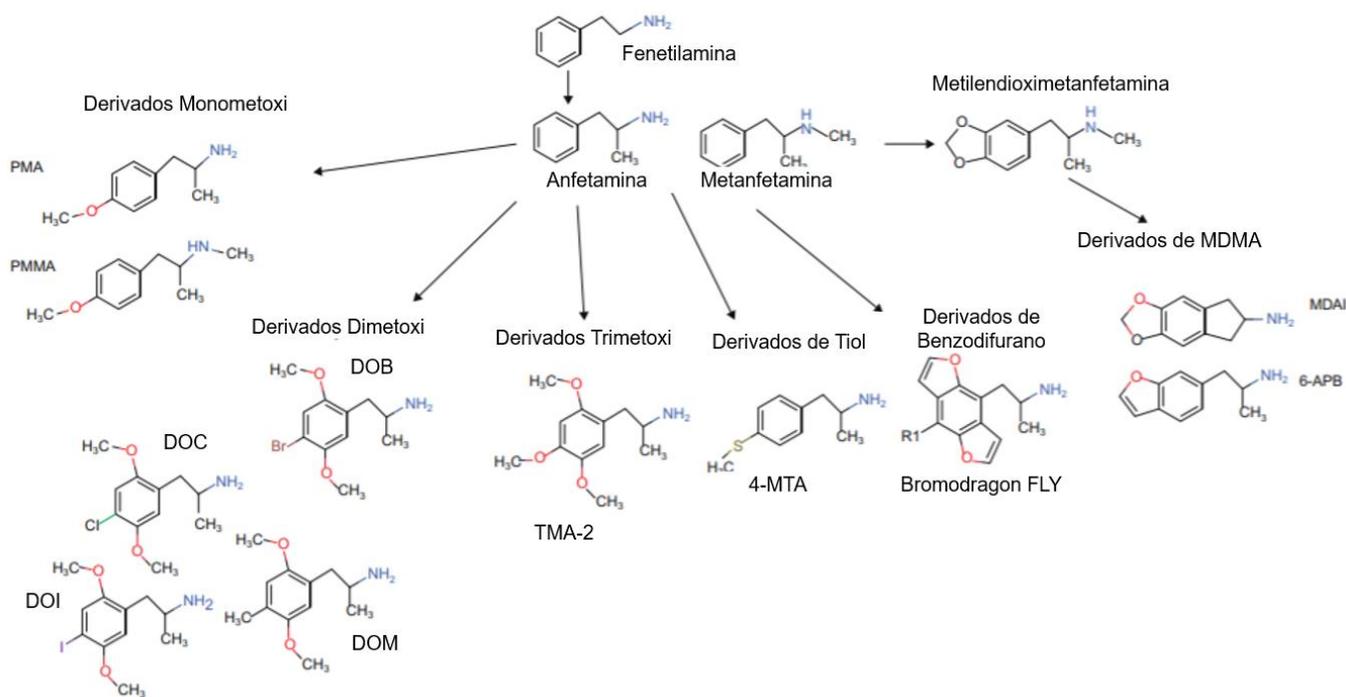
Estas moléculas se dividen en numerosos subgrupos en función de las diferentes sustituciones en el anillo aromático, en la cadena de alquilo y en el átomo de nitrógeno. En particular, podemos distinguir la serie "2C", caracterizada por grupos metoxi en las posiciones 2 y 5 y cualquier otro sustituyente en el anillo aromático (2C-B y 2C-I), la serie "D" (DOI, DOC), similar a los 2C pero con un metilo en la cadena lateral, la serie "NBOMe", también formada por derivados de la serie 2C pero con un grupo N-bencilmetoxi (25B-NBOMe y 25C-NBOMe), el 4-Fluoroanfetamina (4-FA), "FLY" y "DragonFLY", respectivamente derivados tetrahydrobenzodifuránicos (2C-B-Fly) y benzodifuránicos (Bromo-DragonFLY), y muchos otros (por ejemplo, p-metoximetanfetamina o PMMA) (44).

El químico y farmacólogo Alexander Shulgin, considerado el "padrino de los psicodélicos", sintetizó numerosas fenetilaminas y las describió en su libro, publicado en 1991, titulado "PiHKAL: A Chemical Love Story", donde PiHKAL es el acrónimo de "Fenetilaminas que he conocido y amado" (43).

La estructura química de estos alucinógenos se basa en el aminoácido fenilalanina, el cual por descarboxilación enzimática se transforma en feniletilamina, una amina aromática simple que constituye el esqueleto de muchos compuestos endógenos, como hormonas y neurotransmisores cerebrales, alcaloides, estimulantes (anfetaminas), alucinógenos, broncodilatadores y antidepresivos (11).

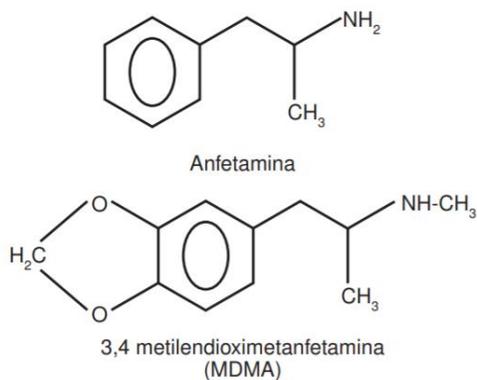
Las fenetilaminas pueden actuar como estimulantes al inhibir los transportadores para la recaptación de norepinefrina, dopamina y serotonina, o la actividad del transportador vesicular de monoamina 2, imitando así los efectos de medicamentos tradicionales como cocaína, amfetamina, metanfetamina y MDMA, y como alucinógenos mediante agonismo sobre receptores específicos de serotonina, como el 5-HT<sub>2A, B, C</sub> (43). Esta última característica lo hace presumiblemente psicodélico.

La literatura describe que aunque algunas fenetilaminas son características de abuso, otras podrían representar nuevas pistas para el desarrollo de terapias para la pérdida de peso, disfunción eréctil, abuso de drogas o esquizofrenia (45).



**Fig. 7: Derivados sintéticos de anfetamina esquematizados según estructura y relación con la anfetamina.** Tomada y adaptada de Lapoint J y col., 2013 (46).

### 2.2.1 MDMA



**Fig. 8: Estructura química del MDMA.** Tomada y adaptada de López F. y col, 2004. (47)

La MDMA o 3,4-metilenedioximetanfetamina es un potente agonista monoaminérgico indirecto que produce disminuciones prolongadas (que duran meses) en los niveles de serotonina (5-HT), su metabolito primario, ácido 5-hidroxiindoleacético, y el número de sitios de captación de 5-HT en las terminales nerviosas serotoninérgicas en muchas regiones del cerebro (48).

El MDMA también se ha llamado alucinógeno a lo largo del tiempo porque tiene efectos subjetivos que son hasta cierto punto similares a las sustancias psicodélicas clásicas, sin embargo, algunos autores no reconocen este compuesto dentro de esta categoría, debido a que su mecanismo de acción y estructura no es similar.

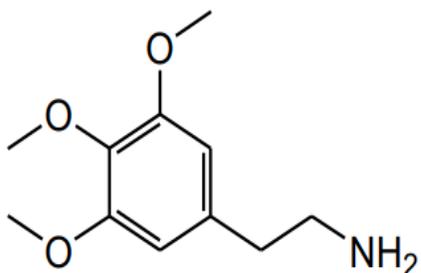
Actualmente es una droga recreativa bastante popular, siendo este el principal uso que se le da, sobre todo en ambientes recreacionales con volumen alto o fiestas denominadas “raves”, en donde además suele existir una temperatura elevada en el ambiente y que puede llegar a producir efectos fatales por desregulaciones en el sistema serotoninérgico. Aun así, es la fenetilamina que más se ha utilizado en la psicoterapia, ya sea en microdosis o macrodosis para tratar trastornos como depresión y ansiedad (15,48,49).

En el cerebro incrementa la actividad de ciertos neurotransmisores, como la serotonina (que regula el estado de ánimo, el ciclo sueño-vigilia, las emociones y el apetito), la dopamina (responsable del sistema de gratificación cerebral y, por tanto, de los efectos placenteros de las drogas) y la norepinefrina (potente estimulante cerebral y cardíaco) (50).

La vía de administración más frecuente de la MDMA es la oral, sin embargo podemos encontrar que también se puede administrar de forma intravascular, intranasal e inhalatoria (éxtasis fumado) (47,51).

La dosis habitual en el consumo recreacional suele ser 1-2 comprimidos, cuyo contenido de MDMA oscila entre 60-120 mg por comprimido (52). El proceso de absorción ocurre al cabo de 20-60 minutos, en donde se observan los primeros efectos de la sustancia (47).

### 2.2.2 Mescalina



**Fig. 9: Estructura molecular de la Mescalina.** Tomada y adaptada de Oliveira D, 2018 (53).

La mescalina fue aislada e identificada por primera vez en 1896 por el químico alemán Arthur Heffter y sintetizada en 1919 por Ernst Späth, quien convirtió el ácido 3,4,5-trimetoxibenzoico en el aldehído respectivo, posteriormente reducido a mescalina (53). Este alcaloide de feniletilamina lo encontramos en diferentes especies de plantas de la familia *Cactaceae*, siendo uno de los más conocidos la *Lophophora williamsii* o comúnmente llamado Peyote y dentro del amplio espectro de alcaloides de esta especie, la mescalina es uno de los principales, conteniendo aproximadamente 0,4% en fresco (sin secar) y 3-6% en seco (53).

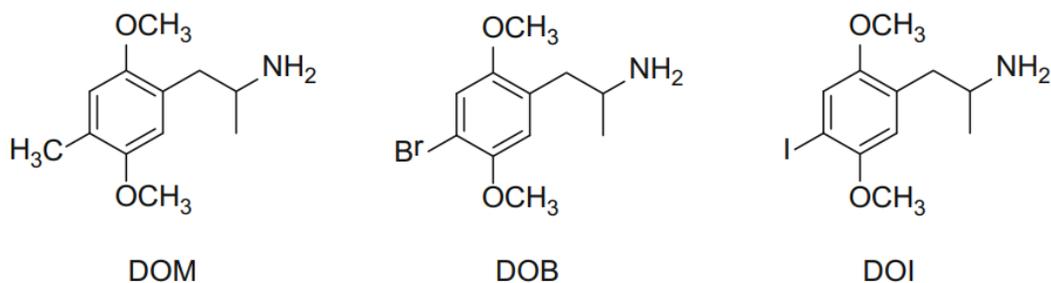
La mescalina tiene una baja solubilidad en lípidos y, por lo tanto, una baja capacidad para cruzar la barrera hematoencefálica, siendo necesarias dosis más altas para producir efectos similares a los causados por otros alucinógenos (53).

El peyote puede ser usado como psicoterapéutico, pero sus efectos desagradables hacen que su utilización sea restringida, por lo que su uso principal es como psicodélico. Esta planta era usada por diversos pueblos indígenas y por varias tribus, algunas de ellas, nativas americanas usan la planta con la creencia de que puede tener propiedades curativas, empleando el peyote para tratar dolencias tan variadas como el dolor de muelas, dolor de parto, fiebre, dolor en los senos, enfermedades de la piel, reumatismo, diabetes, resfriados e incluso en la ceguera. Otras aplicaciones posibles del peyote son para combatir la neurastenia, la histeria y el asma.

El peyote se consume bien masticando sus botones o bien hirviéndolos en agua para elaborar un té, la dosis efectiva de la mescalina es de alrededor de 0,3 a 0,5 gramos y la experiencia psicodélica dura alrededor de 10 a 12 horas (54).

Otra de las principales plantas que contienen mescalina es el cactus de san Pedro o *Echinopsis pachanoi*, es un cactus columnar de rápido crecimiento originario de Perú y Ecuador. Contiene alcaólidos de fenilamina, como mescalina, agonista parcial del receptor 5-HT<sub>2A</sub>. Los efectos de la ingesta pueden durar muchas horas (55).

### 2.2.3 DOM, DOB, DOI



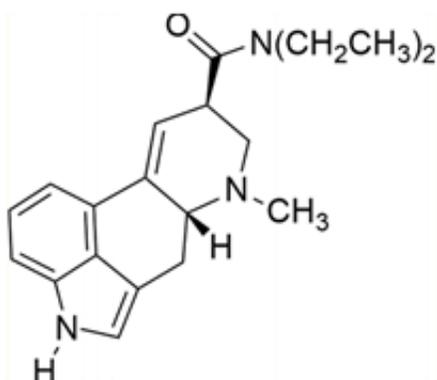
**Fig. 10: Estructura química de 2,5-dimetoxi-4-metilanfetamina (DOM), 2,5-dimetoxi-4-bromoanfetamina (DOB) y 2,5-dimetoxi-4-yodoanfetamina (DOI) respectivamente.** Tomada y adaptada de Nichols D., 2018 (24,56).

Estas sustancias se encuentran dentro del grupo DOX, en donde la 'X' corresponde a su respectivo sustituyente, es decir, la sustancia DOI tiene como sustituyente un yodo (I), la sustancia DOB tiene la misma estructura, pero como sustituyendo un bromo (Br), y por último la sustancia DOM, quien también comparte la misma estructura basal, de ahí a que todas compartan el término 'DO', tiene como sustituyente un grupo metilo (CH<sub>3</sub>).

Son derivados estructurales con efectos principalmente psicodélicos en donde estos se correlacionan directamente con la dosis, la que puede en algunos casos llegar a durar más de tres horas. La presentación de esta sustancia es en comprimidos, en estampillas sublinguales o en polvo, y poseen una absorción rápida en el tracto gastrointestinal, aunque algunos informes indican un inicio de acción más lento en comparación con la MDMA (46,57).

Estos compuestos son agonistas de los receptores alfa-adrenérgicos. Entre los efectos de estas sustancias, se encuentran euforia, cambios en la percepción del tiempo, midriasis (dificultad de enfocar la vista), incremento del ritmo cardiaco, paranoia, miedo, ansiedad, pánico, confusión, náuseas, insomnio, aparición de sentimientos o emociones no deseadas (58).

### 2.1.3 Ergolinas (LSD)



**Fig. 11: Estructura química del LSD.** Tomada y adaptada de Araújo A., 2015 (27).

El LSD o dietilamida de ácido lisérgico es un compuesto derivado del hongo del centeno, *Claviceps purpurea*, (que crece en el centeno y otros granos) (58), el cual fue sintetizado por primera vez en 1938 por el químico suizo Albert Hofmann en los laboratorios Sandoz de Basilea. De acuerdo a la autoexperimentación de este investigador,

se definió que el LSD es una sustancia psicoactiva que posee una potencia y propiedades extraordinarias descritas como inductoras de "experiencias místicas" (13). Este último término fue descrito en 1966 por Pahnke (59), y que utilizó para describir diferentes fenómenos psicológicos que se presentan al consumir este compuesto, como, por ejemplo, la experiencia de unidad, es decir, se trasciende la dicotomía sujeto-objeto; alteraciones del sentido habitual del espacio tiempo; trascendencia y sentido de lo sagrado; estado de ánimo profundamente positivo, pensamientos paradójicos; supuesta inefabilidad al expresar la experiencia; y efecto transitorio, en donde la persona es capaz de volver a su estado habitual de conciencia cotidiana.

Sin embargo, es de importancia considerar que todos estos efectos van a depender de diversos factores, tanto de la cantidad de sustancia administrada, como de las condiciones en las que se encuentre el paciente.

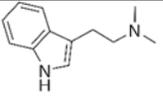
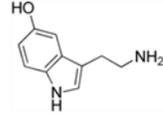
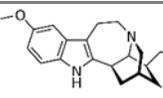
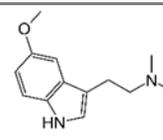
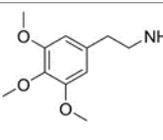
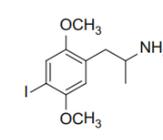
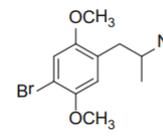
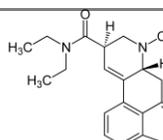
Este hongo es utilizado para la elaboración de la dietilamida del ácido lisérgico (LSD), cuya presentación habitual es en forma de estampillas (58), el consumo de LSD generalmente se da en dosis orales de 100 µg, existen también otras formas de consumo, como líquida y en cápsulas, pero son menos comunes y no se han investigado en clínica. También se suelen utilizar dosis de 200 µg, en donde se ha demostrado que puede inducir una mayor disolución del ego, es decir, potenciar los efectos, pero también es capaz de generar más ansiedad que la dosis de 100 µg. (60). Por lo tanto, la farmacocinética del LSD es proporcional a la dosis, teniendo una concentración máxima después de 1,5 horas en el metabolismo y posteriormente disminuyendo gradualmente a niveles bajos a las 12 horas (61).

Se cree que la inhibición simultánea del propio sistema serotoninérgico y también la activación de los receptores de serotonina en las terminales postsinápticas conducen a la experiencia "mística" del LSD (62).

La diferencia del LSD con la psilocibina, es que esta es más visual, menos intensa emocionalmente, más eufórica y con menos reacciones de pánico y menos posibilidades de

paranoia que el LSD (35), esto debido a que la estructura tanto del LSD como de la psilocibina se encuentran relacionados y por lo tanto tienen efectos fisiológicos, farmacológicos y clínicos similares (5).

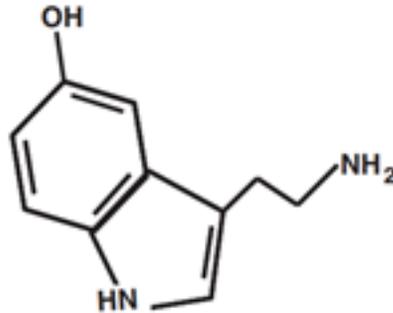
**Tabla I. Características de los psicodélicos principales**, en donde O: oral; IM: intramuscular; IN: intranasal; IP: intraparenteral; IV: intravenosa.

Sustancias psicodélicas	Estructura	Fuente biológica	Vía de administración	Dosis habitual (mg)	Duración (horas)	Referencias	
Triptaminas		<i>Psychotriaviridis</i>	O	Oral: 150	¾ - 1	(99)	
		<i>Mimosa hostilis</i>	IN	IM: 50-80			
		<i>Desmanthus illinoensis</i>	IP				
		<i>Phalaris aquatica</i>	IM				
Psilocibina		<i>Psilocibe</i> , <i>Stropharia</i> <i>Paneolus</i>	O	0,31-0,43	4-6	(31,59)	
Ibogaina		<i>Tabernanthe iboga</i>	O: (raíces en polvo)	1-8	8-12	(100)	
5-MeO-DMT		<i>Anadenanthera sp.</i> <i>Incilius alvarius</i> .	IN O (fumada) IV	3-25 1-20 0,7-3,1	0,5-1 0,3	(34,101, 102)	
Mescalina		<i>Lophophora williamsii</i> (peyote) <i>Trichocereus peruvianus</i> (cactus de San Pedro)	O :(masticado/té) IM	300-500 100-250	10-12 8-10	(99,102)	
Fenetilaminas		-	O (gotas o polvo)	0,2-3,5	11-16 16-30	(63)	
		-	O (gotas o polvo)	1-3	1-2	(24)	
				3-5	11-16		
				5-10	16-30		
DOB		-	O (gotas o polvo)	0,2-3,5	18-30	(24)	
Ergolinas		<i>Claviceps purpurea</i>	O	0,1-0,25	9-12	(99)	
			IM	0,1-0,20	9-10		
			IV	0,04-0,18	8-9		31
			IR	0,02-0,06	6-8		

### 3. MECANISMO DE ACCIÓN

#### 3.1 Neurotransmisores de interés

##### 3.1.1 5 – Hidroxitriptamina



**Fig. 12: Estructura molecular de la serotonina.** Tomada de Hutcheson JD, 2011 (64).

Para poder comprender de una forma adecuada lo que las sustancias psicodélicas generan en nuestro organismo, es importante conocer el papel de un compuesto clave: la serotonina o 5-hidroxitriptamina, la cual es un neurotransmisor que se transforma enzimáticamente a partir del aminoácido esencial triptófano después de procesos de hidroxilación y descarboxilación y desempeña un papel en diversas funciones biológicas complejas, dentro de las cuales podemos mencionar el ciclo sueño-vigilia, estado de ánimo, apetito, ansiedad, agresión, percepción, el dolor y cognición. A nivel sistémico, la 5-HT contribuye a la contracción del músculo liso vascular y no vascular y a la agregación plaquetaria (64,65).

La serotonina liberada de las neuronas es recapturada por una bomba de recaptación activa (transportador de serotonina) y luego es inactivada por la monoamino oxidasa y convertida en ácido 5-hidroxiindolacético (64).

### 3.1.1.1 Receptores 5-HT

La serotonina ejerce sus acciones al unirse a distintos receptores de la superficie celular, clasificados farmacológicamente en cuatro grupos principales, 5-HT<sub>1</sub>, 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub> y 5-HT<sub>4</sub>. Los receptores 5-HT<sub>1</sub>, 5-HT<sub>2</sub> y 5-HT<sub>4</sub> transducen señales extracelulares mediante la activación de proteínas G y median las respuestas moduladoras lentas a través de las vías de señalización de segundos mensajeros. Dentro de la familia 5-HT<sub>2</sub> podemos encontrar la subdivisión de los receptores 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2B</sub> y 5-HT<sub>2C</sub> (66).

Una vez que las sustancias psicodélicas ingresan a nuestro organismo, se generará un procesamiento de señal posterior a la activación agonista de los receptores 5-HT<sub>2</sub>, que conduce a un cambio conformacional con efectos sobre las proteínas G heterotriméricas asociadas y además hay una señalización aguas abajo capaz de comprometer moléculas tales como quinasas GPCR y  $\beta$ -arrestina. Así mismo, a través de la proteína G<sub>q/11</sub>, el receptor media la activación de la fosfolipasa C, la cual será capaz de generar segundos mensajeros, como diacilglicerol e inositol trifosfato, para el posterior aumento de la concentración de los depósitos de calcio intracelular (67).

En cuanto al receptor que cumple el rol primordial en el metabolismo de las sustancias psicodélicas corresponde al 5-HT<sub>2A</sub>, realizando papeles destacados en el SNC en el control de los cambios biológicos en varios estados fisiológicos y fisiopatológicos. Vollenweider, en Zurich, Suiza, demostró por primera vez en 1998 que la ketanserina, un antagonista selectivo de 5-HT<sub>2A</sub>, podía bloquear los efectos psicodélicos de la psilocibina (68), lo que dio paso por primera vez a entender de una forma más clara la mecánica de las respuestas serotoninérgicas y la función de los psicodélicos en el organismo (69,70).

Es bien sabido que cuando estos receptores se activan se produce cierta plasticidad inducida por el receptor 5-HT<sub>2A</sub> se asocia con excitación neuronal general, memoria y aprendizaje mejorados, contracción del músculo liso bronquial y gástrico, efectos antiinflamatorios cardiovasculares y gastrointestinales, y la activación da como resultado

una mayor producción y liberación de oxitocina, prolactina, hormona adrenocorticotrópica y renina (37).

Por lo tanto, cuando el receptor 5-HT<sub>2A</sub> se activa se produce cierta plasticidad la cual es más pronunciada en la corteza y los efectos experienciales de los psicodélicos se sienten a un alto nivel debido a esto, como un cambio fundamental en la conciencia (71). Por otro lado, tenemos que el receptor 5-HT<sub>2B</sub> también participa en esta plasticidad, expresándose en los tejidos cardiovasculares, incluidas las células del músculo liso vascular, endotelial y miocárdico.

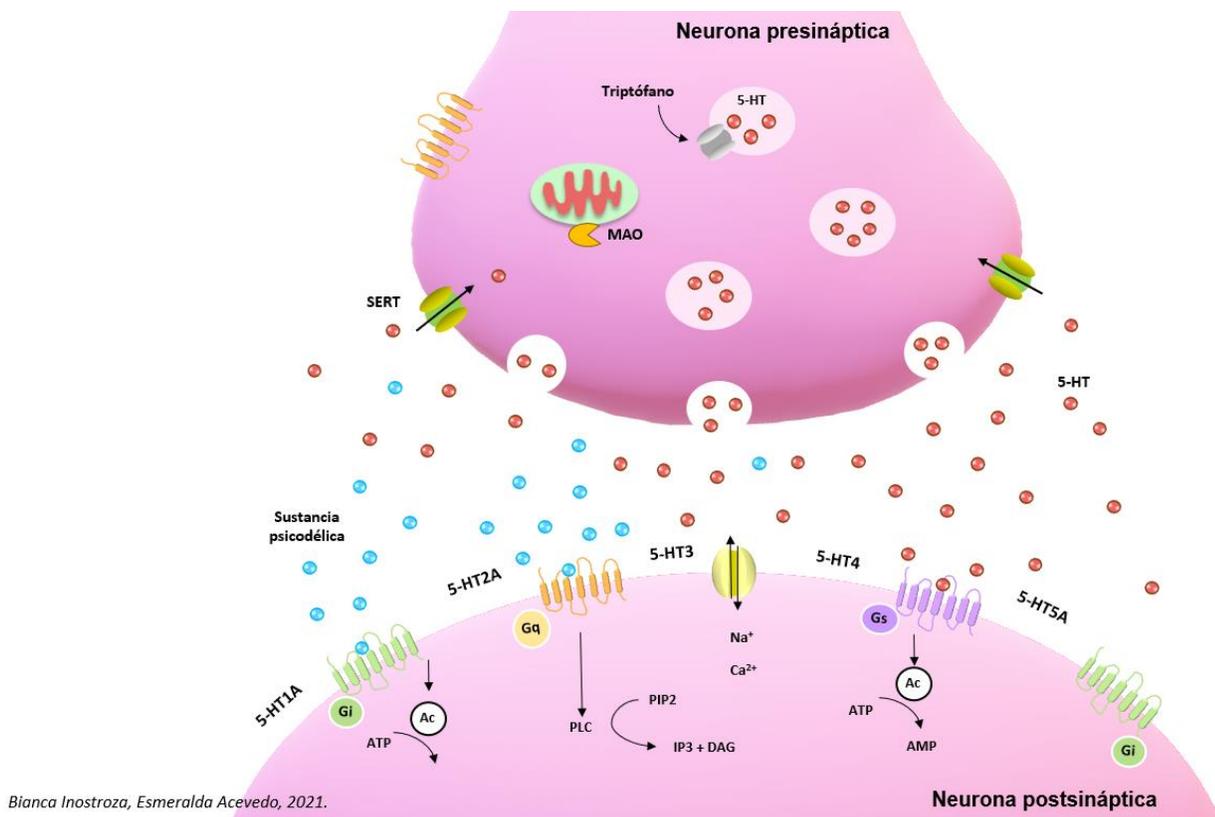
Sin embargo, aunque todos los alucinógenos clásicos muestran una alta afinidad por los receptores 5-HT<sub>2</sub>, también interactúan en cierto grado con los receptores 5-HT<sub>1</sub>, 5-HT<sub>4</sub>, 5-HT<sub>5</sub>, 5-HT<sub>6</sub> y 5-HT<sub>7</sub> (15). Esta asociación de otros receptores de serotonina ha demostrado que no es esencial para los efectos de los compuestos psicodélicos, pero si pueden contribuir a la activación visual, como es el caso de 5-HT<sub>1A</sub> en presencia de psilocibina (72). En el caso de 5-MeO-DMT y a diferencia de la mayoría de las triptaminas, este se une a 5-HT<sub>1A</sub> con una afinidad mucho más alta que 5-HT<sub>2</sub> (73). Psilocina y la 5-MeO-DMT actúan como agonistas mixtos de 5-HT<sub>1A</sub> y de 5-HT<sub>2A</sub>, esto se ha demostrado producto de que los efectos psicodélicos son bloqueados por un antagonista selectivo de 5-HT<sub>1A</sub> (14).

El receptor 5-HT<sub>2B</sub> en particular, se expresa en los tejidos cardiovasculares, incluidas las células del músculo liso vascular, endotelial y miocárdico. La activación del receptor 5-HT<sub>2B</sub>, además de activar la cascada de señalización mencionada previamente, también puede activar rutas miogénicas a través de la fosforilación de la quinasa Src y quinasas extracelulares reguladas y mejorar aún más la actividad del factor de crecimiento transformante  $\beta$  (74).

Wacker y col., informan de la estructura cristalina del LSD en complejo con el receptor 5-HT<sub>2B</sub> estrechamente relacionado. El estudio establece que el LSD induce cambios conformacionales únicos en el receptor que probablemente subyacen a su actividad

psicodélica y arroja luz sobre la base estructural de la alta potencia del LSD y la larga duración de sus efectos (75,76).

De acuerdo a la literatura, se puede señalar que todas estas vías conducen a la proliferación de células intersticiales valvulares, acumulación de matriz extracelular y, posteriormente, a la aparición de valvulopatías cardíacas (77,78).



**Fig. 13: Farmacodinamia de las sustancias psicodélicas modulada por los receptores 5-HT<sub>2A</sub>.** SERT, Transportador de serotonina; MAO, monoamino oxidasa; IP3, 1,4,5-trifosfato de inositol, PIP2, Fosfatidilinositol 4,5- bisfosfato; ATP, Adenosín trifosfato; Ac, Acetilcolina. (Elaboración propia).

### 3.1.2 Otros neurotransmisores

#### 3.1.2.1 Glutamato

Los psicodélicos, no solo son capaces de modular la actividad de la red prefrontal a través de la actividad serotoninérgica, sino que también tienen implicancia en la interacción con el sistema glutamatérgico.

Varios estudios han demostrado que la activación de los receptores 5-HT<sub>2A</sub> por los alucinógenos clásicos o por la serotonina conduce a un fuerte aumento dependiente del glutamato de la actividad de las neuronas piramidales, preferentemente las de la capa V de la corteza prefrontal (23).

Se ha demostrado que la activación de los receptores 5-HT<sub>2A</sub> estimula la salida de glutamato, siendo capaz de actuar en la producción de Guanosín monofosfato cíclico (GMPc) mediada por el receptor 5-HT<sub>2A</sub> en la corteza frontal de rata, a través de un mecanismo celular indirecto que involucra el receptor de glutamato NMDA y depende a su vez de la liberación de glutamato (79,80).

Los psicodélicos pueden además alterar la neurotransmisión glutamatérgica en los circuitos prefrontal-límbicos, y esto conduce a adaptaciones neuroplásticas, presumiblemente a través de la mejora de la función del receptor AMPA (ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolpropiónico). Estas adaptaciones pueden explicar algunos de los efectos antidepresivos compartidos y relativamente sostenidos que se observan en estudios clínicos con ketamina, un anestésico disociativo y psilocibina. (23).

Hallazgos adicionales muestran que los psicodélicos mejoran la neuroplasticidad impulsada por el glutamato en animales y pueden proporcionar un mecanismo novedoso para las mejoras duraderas de los síntomas observadas en ensayos clínicos recientes en pacientes con trastornos psiquiátricos (72).

### **3.1.3.2 Dopamina**

Generalmente, los psicodélicos clásicos a diferencia de otro tipo de sustancias, como anestésicos disociativos, no poseen efectos directos sobre los receptores de dopamina, pero si son capaces de alterar indirectamente los niveles de este neurotransmisor, con efectos neuroquímicos y conductuales (32). A pesar de ello, el sistema dopaminérgico contribuye solo moderadamente al amplio espectro de alteraciones psicológicas inducidas por la psilocibina y otros compuestos psicodélicos (81).

De manera específica, las ergolinas son los compuestos que muestran una alta actividad intrínseca en los receptores de dopamina, tanto D<sub>1</sub> como D<sub>2</sub> y en los receptores  $\alpha$ -adrenérgicos (15,82).

### **3.2 Efectos psicodélicos**

¿Cuál es la propiedad que permite a los psicodélicos generar efectos tan únicos que otros agonistas del receptor de 5-hidroxitriptamina (5-HT) químicamente similares no hacen?

No se comprende bien por qué solo ciertos agonistas de los receptores 5-HT<sub>2A</sub> son alucinógenos y qué circuitos neuronales median sus efectos, sin embargo, el fenómeno de diferentes ligandos que se dirigen al mismo receptor, pero que conducen a diferentes resultados funcionales se conoce como señalización sesgada, y fue descrita por Violin y Lefkowitz en 2007 (83).

El fenómeno se traduce en que diferentes ligandos que se dirigen al mismo receptor pero que conducen a diversos resultados funcionales, pueden activar selectivamente las funciones de proteína G o beta-arrestina y, por lo tanto, provocar nuevos efectos biológicos (83).

La señalización sesgada puede ocurrir si cada ligando estabiliza el receptor en un estado conformacional único que se acopla de manera diferencial a sus socios de señalización aguas abajo. En el caso de los receptores 5-HT, los socios posteriores mejor entendidos son las proteínas G heterotriméricas y las proteínas arrestinas ya mencionadas, las cuales son capaces de provocar nuevos efectos biológicos al activarse (84), por lo tanto, ahora se sabe que las b-arrestinas median propiedades importantes en los receptores serotoninérgicos, y son un componente esencial para comprender la acción de los psicodélicos (83).

Esto sugiere que una mayor elucidación de las vías de señalización específicas de los alucinógenos puede ayudar al desarrollo de ligandos funcionalmente selectivos con propiedades terapéuticas específicas, por ejemplo, ligandos que tienen efectos antidepresivos pero no efectos alucinógenos (23).

#### **4. PSICOTERAPIA PSICODÉLICA**

La prevalencia de estas enfermedades, como la depresión ha aumentado en los últimos 20 años a nivel global, con una incidencia global de alrededor de 300 millones de personas, y es la primera causa de suicidio en países desarrollados. La mayoría de las personas afectadas se encuentran entre la población económicamente activa, lo que causa un grave impacto y alto costo de las enfermedades mentales al sistema de salud (85). En Chile, según informes internacionales y encuestas nacionales se ha evidenciado que una gran parte de la población tiene depresión, estimándose que 844.253 personas mayores de 15 años padece de esta enfermedad, es decir, el equivalente a un 5% (86).

La escasez de medicamentos con nuevos mecanismos para el tratamiento de enfermedades mentales, combinada con la respuesta diferida a los medicamentos disponibles en la actualidad, ha provocado un gran entusiasmo por la posible utilidad terapéutica de los fármacos previamente catalogados como sustancias tóxicas, que ofrecen

la esperanza de generar una rápida reducción de los síntomas en algunos de los pacientes más enfermos (87).

El desarrollo de la psicoterapia con psicodélicos se inició en la década de 1950 con dos enfoques. El método "psicolítico" utilizaba dosis más bajas y sesiones frecuentes para mejorar el proceso psicoterapéutico estándar. El método "psicodélico" utilizó dosis más altas en menos sesiones para inducir una experiencia mística y momentos de intensa catarsis, permitiendo a los participantes trabajar e integrar sentimientos y situaciones difíciles, reduciendo así la ansiedad y la depresión (60).

Los medicamentos antidepresivos y la terapia cognitivo-conductual pueden ser efectivos para algunos pacientes, pero alrededor del 20% no responde a ninguna intervención, y muchos de los que sí responden, eventualmente recaen (88). Si bien los antidepresivos más utilizados actualmente son los inhibidores selectivos de recaptura de serotonina, su eficacia se ve limitada por el tiempo que tardan en actuar en la disminución de los síntomas (usualmente 2-6 semanas). Esto limita su utilización en situaciones de urgencia como la ideación o intento suicida (85).

En base a la literatura disponible previa a la prohibición del uso de las drogas psicodélicas, se considera que los estudios realizados si bien poseen un diseño diferente en comparación con los estándares modernos, se indica que la terapia fue segura y bien tolerada por los pacientes mayoritariamente (89).

En ensayos modernos, se ha encontrado que los psicodélicos reducen la ansiedad, la depresión y síntomas obsesivo-compulsivos, así como conductas adictivas, a menudo durante varios meses después de una o dos exposiciones. Una amplia evidencia histórica y moderna ahora respalda la opinión de que, administrados en un entorno controlado con el apoyo adecuado, los psicodélicos tienen un perfil de seguridad favorable (88), siendo importante mencionar que la automedicación para tratar alguno de los trastornos antes mencionados en un ambiente no controlado, corre el riesgo de tener efectos desfavorables.

## 4.1 Psilocibina

En relación a la terapia con psilocibina, en dos estudios en donde participaron personas con diagnóstico de cáncer, quienes se encontraban concomitante con una depresión, se concluyó que hubo una disminución sustancial de los síntomas depresivos y ansiosos que parecen persistir durante al menos 6 meses después de un único tratamiento activo, es importante destacar que estos resultados no tienen precedentes en psiquiatría (35,90). Sin embargo, la psilocibina en el tratamiento de adicciones ya sea para dejar de fumar o en el alcoholismo se encuentra aún en etapas anteriores a la investigación, por lo que sus propiedades multifactoriales podrían calificar como potencial tratamiento; hasta la fecha, mostrando seguridad y eficacia, pero sus hallazgos sugieren que podrían ser un complemento para los tratamientos actuales hacia las adicciones de este tipo (91–93).

En relación con la farmacología de la psilocibina, esta se considera novedosa en el contexto de los medicamentos antidepresivos actualmente disponibles, porque los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina no son agonistas directos del receptor 5-HT<sub>2A</sub>, por lo tanto, podría constituir una adición útil a las terapias disponibles para el tratamiento de la depresión (88), esto debido a que como fue mencionado, los tratamientos que se utilizan en la actualidad son agonistas indirectos del receptor 5HT<sub>2A</sub>.

Además de la depresión, también se ha evaluado el potencial terapéutico de la psilocibina para otras afecciones, como la ansiedad al final de la vida, el trastorno obsesivo compulsivo y la dependencia del tabaquismo y el alcohol, con resultados preliminares prometedores. (88).

En un estudio del presente año, se estableció esclarecer una dosificación óptima para la farmacoterapia con psilocibina, según el peso, en donde los resultados sugieren que con respecto a los efectos subjetivos y la eficacia clínica sostenible de la psilocibina, el régimen de dosificación fija más conveniente y menos costoso puede ser tan eficaz como la dosificación ajustada al peso (94). Esto nos deja en evidencia que la utilización de la

psilocibina como tratamiento es fuente de gran interés y la regularización de esta terapia se encuentra muy próxima.

## 4.2 LSD

En cuanto al LSD, este compuesto se ha utilizado en trastornos similares a los de la psilocibina, y psicodélicos en general. Como es el caso de la ansiedad, en donde se ha observado que en este tipo de pacientes, que asocian su trastorno a una enfermedad potencialmente mortal, la ansiedad se reduce considerablemente durante 2 meses después de dos dosis de LSD, en un entorno médico controlado (95).

Se habla de que los psicodélicos provocan síntomas similares a la psicosis de forma aguda, pero al mismo tiempo, son capaces de mejorar el bienestar psicológico a mediano y largo plazo. Un estudio nos demuestra que alteraciones agudas del estado de ánimo son secundarias a una modulación fundamental en la calidad de la cognición, y que el aumento de la flexibilidad cognitiva posterior a la estimulación del receptor 5-HT<sub>2A</sub> promueve la labilidad emocional durante la intoxicación y deja un residuo de 'cognición relajada' a medio y largo plazo que favorece la mejora del bienestar psicológico (96).

Además, el LSD produce sentimientos de felicidad, confianza, cercanía a los demás, aumenta la empatía emocional, el deseo de estar con otras personas y aumenta el comportamiento prosocial, lo que supone que estos efectos del LSD sobre el procesamiento de las emociones y la sociabilidad pueden ser útiles para la psicoterapia (97). Esta experimentación de sensaciones positivas también se observa en sujetos de investigación sanos (98), razón por la que esta droga se ha utilizado popularmente.

Por otro lado, existen diversas preocupaciones respecto a la utilización de estos compuestos en psicoterapia. En primer lugar, los efectos adversos que se puedan presentar son extremadamente subjetivos y similares a los demás compuestos psicodélicos, con una variabilidad e imprevisibilidad significativas, considerándose uno de los efectos

secundarios cognitivos más inquietantes es el flashback de experiencias no satisfactorias (99).

Con el tiempo, el uso prolongado conduce a que el paciente desarrolle tolerancia al fármaco. La abstinencia durante unos días le permite al paciente volver a la línea de base rápida, emocional, física y mentalmente. La abstinencia de la droga no suele producir deseo hacia ella. También se menciona que la ingestión diaria es casi imposible porque produce un absurdo "buen viaje" o euforia, dificultando el abuso de LSD. La dependencia del LSD, por lo tanto, no se debe a efectos físicos, sino a una dependencia o necesidad psicológica. Los pacientes quieren seguir experimentando los mismos buenos viajes (99).

### **4.3 MDMA**

En estudios para el tratamiento del trastorno de estrés postraumático asistido por MDMA, se evidencia que los efectos sinérgicos beneficiosos se atribuyen, al menos en parte, al complejo perfil neurofarmacológico de este entactógeno que crea un entorno neuronal preparado para facilitar el aprendizaje nuevo y extinguir el miedo relacionado con los recuerdos traumático (100).

Si bien el uso de MDMA para la psicoterapia posee estudios prometedores, hay mucha incertidumbre sobre los efectos negativos que se pueden presentar posterior a esta, como la estimulación de sentimientos negativos y recuerdos difíciles de sobrellevar, lo cual puede ser contraproducente. Es por ello, que no se recomienda este tipo de tratamientos para pacientes con predisposición a la ansiedad, depresión o psicosis (101).

En el presente año, se publicó el primer ensayo clínico de fase tres sobre el uso MDMA en la psicoterapia. Jennifer M. Mitchell y col., mencionan que la terapia asistida con MDMA es muy eficaz en personas con trastorno de estrés postraumático grave y el tratamiento es seguro y bien tolerado, incluso en personas con comorbilidades (102).

#### 4.4 DMT

El uso del DMT en psicoterapia es de igual forma bastante mencionado, específicamente por el brebaje de la Ayahuasca en ceremonias religiosas y espirituales. De acuerdo con las opiniones de los participantes de estos ritos, se pudo concluir que esta sustancia tiene un margen de seguridad que puede ser comparado con el de la codeína, mescalina o metadona, además se obtiene que el potencial de dependencia del DMT oral y el riesgo de trastornos psicológicos sostenidos son mínimos (103).

En Brasil, se realizaron estudios en miembros de una iglesia sincrética que utilizaba ayahuasca para ceremonias religiosas. Los participantes tenían diagnóstico de trastornos depresivos, ansiedad y alcoholismos antes de su iniciación. Consumieron ayahuasca prácticamente durante un plazo de 10 años y las evaluaciones de diagnóstico psiquiátrico revelaron que, todos los trastornos habían remitido sin recurrencia, además los sujetos también enfatizaron en que habían experimentado transformaciones radicales tanto en su comportamiento como en actitudes hacia los demás y perspectiva de la vida, manifestando estar convencidos de haber podido eliminar su ira crónica, resentimiento, agresión y alienación, así como adquirir mayor autocontrol, responsabilidad con la familia y la comunidad (104).

La media del consumo de DMT durante las ceremonias religiosas es de 27 mg, por lo que los autores suponen que el margen de seguridad para el uso de Ayahuasca es de aproximadamente 0,385 mg/kg para un adulto sano de 70 kg (103).

En estudios con ratones se demuestra que el DMT produce efectos conductuales antidepressivos y ansiolíticos, por lo que son prometedores tratamientos para la depresión y el trastorno de estrés postraumático (105).

#### **4.5 5-MeO-DMT**

Respecto al uso de 5-MeO-DMT, este no es muy común en el ambiente terapéutico, sino más bien recreacional, sin embargo, en encuestas realizadas respecto a su consumo personas que informaron haber sido diagnosticados con algún trastorno psiquiátrico previo al consumo de 5-MeO-DMT, en la mayoría de los casos, informaron haber tenido mejorías en los síntomas después del uso de esta droga, incluidas mejoras relacionadas con el trastorno de estrés postraumático (79%), depresión (77%), ansiedad (69%.) y alcoholismo (66%) o trastorno por consumo de drogas (60%) (42).

#### **4.6 DOI**

El uso de este tipo de fenetilaminas en terapia, no es bien estudiado. No obstante, estudios con ratones demuestran que DOI puede bloquear el acondicionamiento del lugar de etanol y reduce selectivamente el consumo voluntario de esta sustancia, lo cual puede ser una ayuda a pacientes con Alcoholismo. Esta supresión depende de la acción de los receptores 5-HT<sub>2A</sub> (106).

### **5. ASOCIACIÓN DE SUSTANCIAS PSICODÉLICAS CON ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES**

#### **5.1 Generalidades**

A nivel mundial, está ocurriendo un proceso de transición epidemiológica con un incremento de la morbilidad y la mortalidad por enfermedades no transmisibles y aunque el fenómeno es global es más acelerado en los países emergentes. Entre estas enfermedades se destacan la enfermedad cardiovascular, la cual se caracteriza por su progresión a la cronicidad y en sus complicaciones está presente el daño vascular (107).

La causa de las enfermedades cardiovasculares se debe principalmente a la formación de un trombo, el cual es un cuerpo sólido integrado por plaquetas y fibrina, que se forma a causa de una lesión endotelial, un retardo de la corriente sanguínea o una alteración de la composición química de la sangre, pudiendo provocar la oclusión de los vasos sanguíneos, una causa subyacente de los eventos cardiovasculares agudos (108).

Los factores de riesgo para este tipo de enfermedades son aquellos signos biológicos o hábitos adquiridos que se presentan con mayor frecuencia en los pacientes con una enfermedad concreta. La enfermedad cardiovascular tiene un origen multifactorial, y un factor de riesgo debe ser considerado en el contexto de los otros. Los factores de riesgo cardiovascular, clásicos o tradicionales, se dividen en 2 grandes grupos: no modificables (edad, sexo y antecedentes familiares), y modificables (dislipidemia, tabaquismo, diabetes, hipertensión arterial, obesidad y sedentarismo) (109).

En cuanto a los indicadores socioeconómicos relacionados con el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, se encuentran para la hipertensión arterial una relación de la edad para ambos sexos, mientras que solo se observa un factor social en la mujer; en cuanto al desarrollo de diabetes mellitus, sobre los 64 años hay un marcado factor social en la mujer; respecto a trastornos del metabolismo lipídico, se diagnostica con mayor frecuencia en mujeres mayores de 60 años, mientras que en edades intermedias el diagnóstico es mayor en hombres, en la mujer es más frecuente a medida que descende el nivel de renta; y por último, factores como el consumo de tabaco, obesidad y sobrepeso; en relación con el consumo de tabaco, este aumenta a medida que disminuyen los ingresos, para la obesidad, esta también aumenta a medida que disminuyen los ingresos y siendo el sobrepeso más frecuente en hombres sin tener una relación el nivel de renta (110).

Estas enfermedades además se caracterizan por largos períodos de latencia, con una evolución silenciosa; por tal motivo, las primeras manifestaciones clínicas aparecen tardíamente con la consecuencia de ser subdiagnosticadas y subtratadas; o debutan con eventos vasculares como infarto del miocardio, ictus, insuficiencia renal crónica terminal o muerte súbita (107).

## **5.2 ¿Son capaces las sustancias psicodélicas de producir enfermedades cardiovasculares?**

El uso de drogas recreativas ha alcanzado proporciones epidémicas en muchas partes del mundo. Se estima que casi 1 de cada 4 personas en los países desarrollados ha consumido este tipo de sustancias en algún momento de su vida (5). Junto con esto, también hay un fuerte interés no solo en el uso recreacional, sino también en el ámbito clínico, por lo tanto, es inevitable que se tenga que investigar de una forma profunda los efectos nocivos asociados con su uso.

Han existido asociaciones nocivas en nuestro organismo con el abuso de drogas, no obstante, el complejo sistema que lleva a que ocurran estas manifestaciones, aún no es bien dilucidado. El motivo es principalmente la falta de investigación causada por problemas de legalidad a la que se ven enfrentadas estas sustancias, lo que conlleva a un costo bastante alto, tanto en la obtención de drogas puras como así también en la aprobación por instituciones como la agencia de Administración de Medicamentos y alimentos (FDA).

A pesar de las dificultades anteriormente mencionadas, hay una gran variedad de investigaciones prometedoras de seguridad y eficacia de los psicodélicos clásicos después de algunas macrodosis y microdosis en ensayos clínicos enfocados en la psicoterapia (14,60,111,112). Y en comparación con otros tipos de drogas, como anfetaminas y opioides, las cuales tienen un mecanismo de acción diferente a las triptaminas en general, ya que inhiben el sistema nervioso central con la disminución de la liberación de neurotransmisores presinápticos y un posterior deterioro de la actividad neuronal postsináptica (113), comúnmente los psicodélicos no han demostrado ser potencialmente dañinos. Por demás las urgencias y muertes debidas al abuso de los psicodélicos no se deben generalmente a complicaciones cardiovasculares, sino a la depresión del sistema nervioso central (114,115).

Sin embargo, hay evidencia de que son capaces de generar una elevación de la presión arterial, variaciones potencialmente graves en la frecuencia cardíaca, arritmias, lo que

puede derivar póstumamente en un paro cardíaco o muerte súbita como se ha reportado en la literatura. Junto con esto, el mecanismo de acción de la serotonina tiene una implicancia importante en lo que respecta a la homeostasis del sistema cardiovascular y a la agregación plaquetaria, aunque la 5-HT por sí sola es un activador débil de la cascada de agregación plaquetaria, es capaz de amplificar eficientemente la acción provocada por otros agonistas, incluidos el colágeno, el ADP, la epinefrina y la trombina (116). Lo que nos lleva a cuestionar la seguridad que nos pueden ofrecer estas sustancias en su uso clínico y recreacional.

La completa dilucidación de estos mecanismos, podrían generar cambios importantes en las próximas investigaciones en psicoterapia, con el fin de identificar que pacientes poseen factores de riesgo, cuáles serían las dosis adecuadas para no generar un daño a nivel cardiovascular, los mecanismos específicos en que se puede generar una activación plaquetaria irregular y si son capaces de generar un daño a lo largo del tiempo, ya que, aún no existe respuesta concreta a estas preguntas.

### **5.3 Antecedentes de sustancias psicodélicas en enfermedad cardiovascular**

#### **5.3.1 MDMA**

En el caso de los efectos del éxtasis sobre el sistema cardiovascular, estos son similares a los de la cocaína, ya que estimulan la liberación de noradrenalina, dopamina y serotonina del sistema nervioso central y terminales nerviosas periféricas autonómicas. Esta estimulación simpática es responsable de la taquicardia, vasoconstricción y elevación de la presión arterial (114,115).

Algunos autores afirman que tiene el potencial de alterar significativamente la función cardiovascular y producir una toxicidad cardiovascular potencialmente grave (117,118), además de generar presencia de valvulopatía en adultos jóvenes que usan o han usado MDMA de forma recreacional (119).

La MDMA sufre un extenso metabolismo y algunos de sus metabolitos provocan efectos cardiotoxicos. La toxicidad directa de las aminas biógenas que libera y las acciones cardiotoxicas de sus metabolitos (especialmente quinonas y aductos de glutatión) deben considerarse como importantes culpables de la cardiotoxicidad inducida por MDMA (4). La administración compulsiva de MDMA puede alterar significativamente la función cardiovascular produciendo miocarditis (117).

El estrés oxidativo inducido por MDMA cardíaco in vivo puede deberse, al menos en parte, al metabolismo de MDMA a sus metabolitos activos redox (120).

### **5.3.2 Otras sustancias psicodélicas**

Para los efectos cardiovasculares a corto plazo en el consumo de DMT a través de la bebida psicoactiva *ayahuasca*, se evaluó en varones sanos el consumo de este brebaje, con dosis de 0,5; 0,75; y 1,0 mg de DMT / kg de peso corporal; en donde los resultados mostraron tener buena tolerancia a nivel cardiovascular con tendencia al aumento de la presión arterial sistólica (121).

Cuando el DMT es consumido en conjunto con  $\beta$ -carbolicinas, se producen alteraciones del sistema nervioso autónomo en donde las principales son taquicardia e hipertensión. Se puede presentar también el síndrome hipertensivo agudo que incluye arritmias, fotofobia y enrojecimiento facial cuando su ingestión se hace juntamente con alimentos que contengan tiramina, proteínas curadas o fermentadas. Cefalea, midriasis, sudoración y fasciculaciones musculares pueden presentarse en el individuo que ha ingerido el elixir, por estimulación de receptores adrenérgicos  $\alpha_1$  y receptores dopaminérgicos D1 (122); en otro estudio se corroboran los signos antes mencionados, además de cuatro casos de paro cardíaco (123).

En un estudio de dosis-efecto, con concentraciones de psilocibina de 0, 5, 10, 20, 30 mg/70 kg), los participantes tuvieron un aumento moderado de la presión arterial, la cual aumentaba a medida que se aumentaba las dosis (relación directa entre la presión arterial y

la dosis de psilocibina), también se menciona aumento del ritmo cardiaco en las dos concentraciones más altas (20 y 30 mg/ 70 kg) (124).

Los efectos de la psilocibina a nivel del sistema nervioso autónomo consisten con midriasis reactiva, taquipnea, hipertensión moderada, hipertermia, rubeosis facial, piloerección, hiperreflexia y deshidratación. Es importante tener en cuenta que como efecto secundario a la estimulación del sistema simpático se puede presentar deshidratación, la cual puede originar desequilibrio hidroelectrolítico severo en casos de sobredosis o cuando se combina su consumo con otras sustancias que potencien sus acciones. En dosis elevadas se observa un efecto pseudoatropínico, lo que produce sequedad de la boca, retención urinaria vesical y aumento en la intensidad de las alucinaciones, mientras que a nivel del sistema cardiovascular produce aumento de la resistencia vascular periférica, que genera hipertensión leve-moderada y taquicardia (122).

Referente a 5-MeO-DMT, un estudio basado en una encuesta hacia sujetos que habían consumido esta sustancia, se registra que presentan en un bajo porcentaje (9%), aumento de la presión arterial, 1% presentó enfermedad de las arterias y 12% asma coronario (42).

En cuanto al LSD, preocupa su uso en la psicoterapia ya que a nivel cardiovascular produce taquicardia con palpitaciones junto con la elevación de la presión arterial (99).

Y por último, los efectos adversos que se han relacionado con lo vascular y que han sido notificados y se han asociado con el uso de los derivados de la 'serie D' (DOI, DOM, DOB) son agitación y taquicardia (44).

#### **5.4 Metabolismo de la serotonina e implicancia cardiovascular**

La 5-HT desempeña un papel importante en la función cardiovascular, la motilidad intestinal, la agregación plaquetaria, la liberación de hormonas y los trastornos psiquiátricos. En cuanto a la regulación específica de la serotonina en el sistema cardiovascular es apto referirse a ella como compleja, sus efectos se han asociado con

bradicardia, taquicardia, hipotensión, hipertensión, vasodilatación, vasoconstricción, agregación plaquetaria, efectos inotrópicos positivos, cronotrópicos y lusitropicos, por lo que es capaz de actuar como un neurotransmisor regulador del mecanismo cardiovascular (125).

La disfunción serotoninérgica se asocia principalmente con trastornos neuropsiquiátricos y cardiovasculares, pero también se ha relacionado con muchas otras afecciones patológicas (126).

#### **5.4.1 Receptores 5-HT**

Un papel fundamental en la generación de patologías cardiovasculares, es por parte de los receptores 5-HT, los cuales están involucrado en múltiples enfermedades, incluyendo cardiomiopatía, valvulopatía cardiaca e hipertensión arterial pulmonar (127).

El uso de altas dosis de psicodélicos puede provocar problemas vasculares porque el receptor 5-HT<sub>2A</sub> está asociado con la contracción del músculo liso vascular, la agregación plaquetaria, la formación de trombos y espasmos de las arterias coronarias. La vasoconstricción aguda causada por la serotonina suele ser compartida por la activación de los receptores 5-HT<sub>1B</sub> y 5-HT<sub>2A</sub>; sin embargo, en las arterias intracraneales, solo el receptor 5-HT<sub>1B</sub> media la constricción (14).

Un estudio del año 2005 demostró que la administración de serotonina a largo plazo en ratas induce insuficiencia de la válvula aórtica, esto debido a que el neurotransmisor en cuestión tiene un efecto mitogénico directo sobre las células subendocárdicas valvulares cardíacas, lo cual está regulado directamente por los receptores de serotonina. Además, se demostró que las cúspides aórticas de rata expresan ARNm para los receptores de serotonina 5-HT<sub>1A</sub>, 5-HT<sub>2A</sub> y 5-HT<sub>2B</sub>, lo que indica que la serotonina probablemente ejerce un efecto directo sobre las células valvulares y subendocárdicas de las ratas (128).

La estimulación de los receptores centrales 5-HT<sub>2A</sub> da como resultado vasoconstricción y bradicardia debido al aumento de la descarga simpática (125).

Los efectos adrenérgicos de estos fármacos suelen ser leves y pueden dar lugar a una excitación simpática general que conduce a pupilas dilatadas, taquicardia, hipertensión e hiperreflexia. Aunque las complicaciones cardiovasculares rara vez son graves, se han notificado taquiarritmias supraventriculares e infarto de miocardio (5).

#### **5.4.1.1 Receptor 5-HT<sub>2A</sub> y agregación plaquetaria**

Tal como se pudo observar en puntos anteriores, los receptores 5-HT<sub>2A</sub> en las células del músculo liso vascular y las plaquetas juegan un papel importante en la regulación de la función cardiovascular. Los cambios en la agregación plaquetaria inducida por la serotonina y el vasoespasmo arterial inducido simpáticamente son factores que contribuyen al inicio del infarto de miocardio (5).

En los últimos años se han tratado de identificar diversos mecanismos para contrarrestar la formación de trombos, debido a que es un evento amenazante y que conduce a eventos coronarios agudos. Uno de ellos es la acción del receptor de serotonina 2A y su implicancia en la agregación plaquetaria.

K. Nishihira y col, en 2005, lograron identificar que el receptor 5-HT<sub>2A</sub> jugaba un papel crucial en la formación de trombos oclusivos en arterias enfermas a través de la agregación plaquetaria y la vasoconstricción. Además de demostrar que mediante la inhibición del receptor 5-HT<sub>2A</sub> se podría ayudar a reducir la aparición de eventos coronarios agudos y de oclusión coronaria aguda (129).

John W Adams y col., realizaron un estudio en donde se observó que la administración oral de un antagonista a perros dio como resultado una inhibición aguda (1 h) y subcrónica (10 días) de la amplificación mediada por 5-HT de la agregación plaquetaria estimulada por

colágeno en sangre completa, lo que 5-HT<sub>2A</sub> demuestra que este receptor posee una alta afinidad sobre las plaquetas y el músculo liso vascular (130).

Uchiyama y col, observaron la eficacia antiplaquetaria del sarpogrelato, un antagonista selectivo del receptor de 5-HT<sub>2A</sub>, en pacientes con ictus isquémico, utilizando un nuevo sistema de evaluación que emplea combinaciones de 5-HT (131).

Recientemente, en junio del presente año, Anna Czopek y col, afirmaron que antagonistas de 5-HT<sub>2A</sub> suprimen eficazmente la agregación plaquetaria y siguen siendo una opción interesante para el desarrollo de nuevos agentes antiplaquetarios con un mecanismo de acción alternativo (132).

De acuerdo con estos estudios, podemos realizar un acercamiento, de la interacción que pueden tener las sustancias psicodélicas en la agregación plaquetaria, ya que, se confirma que el receptor de serotonina 5-HT<sub>2A</sub>, el cual posee la mayor relevancia en el mecanismo de acción de los compuestos psicodélicos, está estrechamente relacionado con la cascada de agregación plaquetaria y posterior formación de trombos. Si bien, no hay estudios que puedan esclarecer el mecanismo exacto en que este tipo de drogas actuando como agonistas de los receptores de triptamina pudiesen provocar enfermedades cardiovasculares a través de la activación plaquetaria, no es irrelevante en el campo de investigación de los psicodélicos.

#### **5.4.2 Agonistas serotoninérgicos**

Estudios farmacológicos han sugerido que los compuestos antagonistas sobre los receptores 5-HT podrían ser de uso terapéutico en el tratamiento de la migraña, la hipertensión y las enfermedades cardíacas y vasculares, por lo que, siguiendo esta línea de investigación, los agonistas de los receptores de 5-HT, serían capaces de generar una desregulación en el sistema serotoninérgico que gatillaría en la formación de enfermedades relacionadas al sistema cardiovascular.

Así fue en el caso de la fenfluramina y su isómero dexfenfluramina, los cuales poseen un mecanismo similar al de las sustancias psicodélicas, promoviendo la liberación rápida de serotonina, inhibiendo su recaptación y además poseen actividad agonista en sus receptores, lo que hace que la serotonina sea más susceptible al metabolismo y la degradación. Estos fármacos utilizados como supresores del apetito para el tratamiento de la obesidad fueron capaces de generar valvulopatías causadas por un aumento de serotonina en sangre, lo que los llevó a la retirada del mercado estadounidense en 1997 (133).

Un caso similar ocurrió en 2007 con la retirada del fármaco pergolida, el cual tiene una alta afinidad por los receptores de serotonina 5-HT<sub>2B</sub> que se expresan en las válvulas cardíacas induciendo la fibrosis y generando una posterior enfermedad cardíaca valvular (134).

Del mismo modo, estos fármacos no son los únicos con una actividad similar a la de los psicodélicos clásicos que son capaces de generar una cardiotoxicidad importante en el organismo. De acuerdo con la investigación de Mamoshina P. y col, se resumieron las drogas capaces de generar estos efectos (**Tabla II**).

La consistencia de la asociación entre medicamentos que son posibles agonistas del receptor 5-HT<sub>2B</sub> o inhibidores de SERT, también respalda la idea general de que la señalización de 5-HT está asociada con un papel funcional directo en la remodelación patológica de la válvula cardíaca (135).

Existe una asociación consistente y significativa entre muchos medicamentos que afectan las vías serotoninérgicas y la enfermedad cardíaca valvular. Aunque muchos de estos medicamentos se han retirado del mercado, algunos estudios pequeños sugieren que la droga recreativa 3,4-metilendioximetanfetamina y los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina ampliamente recetados pueden afectar vías similares (135).

**Tabla II: Agonistas serotoninérgicos y su implicancia en el Sistema cardiovascular.** Resumida y traducida al español de Mamoshin P, 2001. (136).

<b>Fármacos</b>	<b>Introducido - Retirado</b>	<b>Mecanismo de acción objetivo</b>	<b>Efectos secundarios sobre la función cardíaca</b>	<b>Mecanismo de toxicidad cardíaca</b>
<b>Fenfluramina</b>	1973-1997	Inhibición de SLC6A4, bloqueo de HTR2B	Enfermedad cardíaca valvular	Activación inducida por HTR2B de la señalización de TGF-
<b>Dexfenfluramina</b>	1996-1997	Inhibición de SLC6A4	Enfermedad cardíaca valvular	Activación inducida por HTR2B de la señalización de TGF- $\beta$
<b>Pergolida</b>	1987 – NA	Bloqueo de ADRA1B-2A - 2B, ADRA2C, DRD1, DRD2-3-4-5, HTR1A-1D- 2B-2C	Enfermedad cardíaca valvular	Inducción de fibrosis a través de la activación inducida por HTR2B de la señalización de TGF- $\beta$
<b>Ergotamina</b>	1925 – NA	Activación de ADRA1A, DRD2, HTR1B, HTR1D, HTR2A	Enfermedad cardíaca valvular	Inducción de fibrosis a través de la activación inducida por HTR2B de la señalización de TGF- $\beta$
<b>Benfluorex</b>	1972-2009	Bloqueo de 5-HT <sub>2B</sub>	Enfermedad cardíaca valvular	Activación inducida por HTR2B de la señalización de TGF- $\beta$
<b>Clorfentermina</b>	1966-1969	Bloqueo de 5-HT	Enfermedad del corazón pulmonar	Activación inducida por HTR2B de la señalización de TGF- $\beta$
<b>Fentermina</b>	1959-1997	Inhibición de SLC6A2, SLC6A3, SLC6A4; bloqueo de MAOA, MAOB	Enfermedad cardíaca valvular	Activación inducida por HTR2B de la señalización de TGF- $\beta$

### 5.4.3 Síndrome Serotoninérgico

El síndrome de la serotonina es una afección potencialmente mortal causada por el abuso de drogas, medicamentos o suplementos que suelen afectar el metabolismo de la serotonina o que pueden ser capaces de actuar como agonistas directos de la serotonina. La fisiopatología no se comprende completamente, pero se cree que es causado principalmente por una estimulación excesiva de los receptores de serotonina (137).

El síndrome serotoninérgico puede ser de leve a grave y es posible una rápida progresión a acidosis, coma e hipertermia. El inicio es típicamente dentro de las 6 horas posteriores a la exposición, pero es posible un inicio tardío. Los trastornos autonómicos, cognitivos y neuromusculares son bastante comunes y signos como fiebre y agitación, forman parte de los criterios de diagnóstico del síndrome serotoninérgico. Sin embargo, cada paciente tiene diferentes manifestaciones del síndrome (137).

La mayoría de las reacciones fatales ocurren cuando se combinan inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO) con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (tales como MDMA), inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina u otro MAO. La sobredosis con un ISRS no progresa a síntomas graves a menos que se combine con otro medicamento que eleve la serotonina (138).

La ST grave es potencialmente mortal y conduce a insuficiencia multiorgánica en cuestión de horas si no se trata. El paciente puede desarrollar convulsiones y coma. Se produce insuficiencia multiorgánica, que incluye rabdomiólisis, mioglobinuria, insuficiencia renal, acidosis metabólica, dificultad respiratoria aguda y coagulación intravascular diseminada (138).

## V. CONCLUSIÓN

El uso de sustancias psicodélicas es cada vez más común en la sociedad, ya sea utilizadas de forma recreativa, ceremonial o medicinal, puesto que los efectos que causan en la conciencia son considerados únicos e intrigantes.

En condiciones de apoyo, se considera seguro en psicoterapia, para el tratamiento de trastornos como ansiedad, depresión, alcoholismo, entre otros, mostrando resultados positivos en pacientes en periodos cortos de tiempo a comparación de las terapias actuales para estas enfermedades. Sin embargo, aún existen mecanismos desconocidos y efectos adversos a nivel cardiovascular que deben ser dilucidados, ya que no hay una respuesta clara y concisa sobre la situación actual de los psicodélicos con relación a las valvulopatías cardíacas y otros trastornos asociados a nivel vascular. De acuerdo con la literatura, estos compuestos tienen el potencial de causar importantes cambios agudos en la función cardiovascular y daños irreversibles al corazón producto de una desregulación en el sistema serotoninérgico. El mecanismo por el cual estos compuestos pueden llegar a provocar patologías cardiovasculares aún no es bien definido, sin embargo, existen asociaciones sólidas entre los receptores 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>1B</sub> principalmente.

El uso de drogas recreativas siempre debe sospecharse y buscarse en pacientes que presentan alteraciones cardiovasculares inexplicables o inusuales asociadas con alteraciones del estado de ánimo o disfunción del sistema nervioso central.

Dada las prohibiciones que presentan las drogas psicodélicas para investigaciones experimentales, la mayoría de los estudios se basan en los resultados obtenidos en investigaciones realizadas en los años 60, y en la actualidad se fundamentan en estudios retrospectivos u observacionales, de los consumidores de estas sustancias, además de realizar en ellos análisis psicológicos para estudiar posibles cambios, alteraciones o mejoras por el consumo de estas sustancias psicodélicas por los sujetos a través del tiempo, así como también los posibles efectos secundarios, ya sea en el contexto ritual religioso o de forma recreativa; y de ser el caso en estudios experimentales, estos son realizados en ratones bajo condiciones controladas.

En Chile si bien hay organizaciones encargadas de promover terapias con sustancias psicodélicas, no hay instituciones que fomenten directamente la investigación de estos compuestos, y como menciona el investigador Boris D Heifets:

*“para poder buscar nuevas oportunidades psicofarmacéuticas, es necesario aplicar todas las herramientas de nuestro arsenal moderno para comprender los mecanismos mediante los cuales funcionan, para hacer posible mejores terapias, que constituirán la próxima generación de psicofarmacología disruptiva” (87).*

Por lo que, se requieren mayores estudios con mejor diseño en cuanto a tamaño de muestra y a control de esta, debido a que en los pocos estudios experimentales realizados con personas, la muestra no siempre es de significancia estadística, junto con ello, los autores afirman que es complicado de encontrar voluntarios por los prejuicios que poseen estas sustancias, además de los costos asociados a la obtención de sustancias psicodélicas; así como también se requiere mayor investigación para identificar la relación dosis- efecto con el fin de encontrar la dosificación segura para evitar las complicaciones secundarias en el ambiente clínico; además de mayores estudios a largo plazo para correlacionar la aparición de enfermedades con el consumo de estas sustancias.

## VL. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. E. López de Sá, J. Franco RP y EPD. Director invitado : Monocardio. 2005;7(2):56.
2. UNODC. world drug report. 2020;68–70.
3. Anderson B. Psychedelic Psychotherapy The Ethics of Medicine for the Soul. Penn Bioeth J [Internet]. 2006;2(1):1–12. Available from: <http://citeseerx.ist.psu.edu/viewdoc/download?doi=10.1.1.527.2959&rep=rep1&type=pdf>
4. Mladěnka P, Applová L, Patočka J, Costa VM, Remiao F, Pourová J, et al. Comprehensive review of cardiovascular toxicity of drugs and related agents. Med Res Rev. 2018;38(4):1332–403.
5. Ghuran A, Nolan J. The cardiac complications of recreational drug use. West J Med. 2000;173(6):412–5.
6. MINSAL. En el mes del corazón: La importancia de una buena salud cardiovascular en tiempos de pandemia. 2020.
7. MINSAL. Agosto es el “Mes del Corazón”: Conoce las recomendaciones para cuidar tu salud y prevenir las enfermedades cardiovasculares. 2019.
8. Medina E, Ana L. Enfermedades cardiovasculares en Chile. Aspectos epidemiológicos. 2007;26:219–26.
9. Johnson MW, Hendricks PS, Barrett FS, Griffiths RR. Classic psychedelics: An integrative review of epidemiology, therapeutics, mystical experience, and brain network function. Pharmacol Ther [Internet]. 2019;197:83–102. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2018.11.010>
10. Brito-da-costa AM, Dias-da-silva D, Gomes NGM, Dinis-oliveira RJ, Madureira-carvalho Á. Toxicokinetics and toxicodynamics of ayahuasca alkaloids N,N-dimethyltryptamine (DMT), harmine, harmaline and tetrahydroharmine: Clinical and forensic impact. Pharmaceuticals. 2020;13(11):1–39.
11. López-Sáez JA. ¿Qué sabemos de los Alucinógenos? [Internet]. 2017. 145 p. Available from: [http://www.biblioteca.cij.gob.mx/Archivos/Materiales\\_de\\_consulta/Drogas\\_de\\_Abuso/Articulos/Libro\\_alucinogenos.pdf](http://www.biblioteca.cij.gob.mx/Archivos/Materiales_de_consulta/Drogas_de_Abuso/Articulos/Libro_alucinogenos.pdf)
12. Carmichael O, Lockhart S. Therapeutic Applications of Classic Hallucinogens. Brain Imaging Behav Neurosci [Internet]. 2012;(November 2011):289–320. Available from: [http://link.springer.com/chapter/10.1007/7854\\_2011\\_176](http://link.springer.com/chapter/10.1007/7854_2011_176)
13. Hofmann A. How LSD originated†. J Psychoactive Drugs. 1979;11(1–2):53–60.
14. Nichols DE. Psychedelics. 2016;(April):264–355.
15. Nichols DE. Hallucinogens. Pharmacol Ther. 2004;101(2):131–81.
16. Elcock C. Are you experienced? How psychedelic consciousness transformed

- modern art. *The Sixties*. 2013;6(1):106–9.
17. Barrett FS, Preller KH, Kaelen M. Psychedelics and music: neuroscience and therapeutic implications. *Int Rev Psychiatry* [Internet]. 2018;30(4):350–62. Available from: <https://doi.org/10.1080/09540261.2018.1484342>
  18. Barker SA. N, N-dimethyltryptamine (DMT), an endogenous hallucinogen: Past, present, and future research to determine its role and function. *Front Neurosci*. 2018;12(AUG):1–17.
  19. Bloom F. *Psychopharmacology: Drugs, the Brain, and Behavior*. Second Edition. By Jerrold S. Meyer and Linda F. Quenzer. Sunderland (Massachusetts): Sinauer Associates. \$109.95. xxii + 722 p.; ill.; author and subject indexes. ISBN: 978-0-87893-510-9. 2013. *Q Rev Biol*. 2015 Jun 1;90:225.
  20. Kyzar EJ, Nichols CD, Gainetdinov RR, Nichols DE, Kalueff A V. Psychedelic Drugs in Biomedicine. *Trends Pharmacol Sci* [Internet]. 2017;38(11):992–1005. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tips.2017.08.003>
  21. Sicotropicas EYS. *Ley 20000*. 2021;1–32.
  22. De Gregorio D, Enns JP, Nuñez NA, Posa L, Gobbi G. D-Lysergic acid diethylamide, psilocybin, and other classic hallucinogens: Mechanism of action and potential therapeutic applications in mood disorders. *Prog Brain Res*. 2018;242:69–96.
  23. Vollenweider FX, Kometer M. The neurobiology of psychedelic drugs: Implications for the treatment of mood disorders. *Nat Rev Neurosci* [Internet]. 2010;11(9):642–51. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrn2884>
  24. Carmichael O, Lockhart S. Chemistry and Structure–Activity Relationships of Psychedelics [Internet]. *Brain Imaging in Behavioral Neuroscience*. Springer Berlin Heidelberg; 2012. 289–320 p. Available from: [http://link.springer.com/chapter/10.1007/7854\\_2011\\_176](http://link.springer.com/chapter/10.1007/7854_2011_176)
  25. Carmichael O, Lockhart S. new world tryptamine hallucinogens. *Brain Imaging Behav Neurosci* [Internet]. 2012;(November 2011):289–320. Available from: [http://link.springer.com/chapter/10.1007/7854\\_2011\\_176](http://link.springer.com/chapter/10.1007/7854_2011_176)
  26. Malaca S, Lo Faro AF, Tamborra A, Pichini S, Busardò FP, Huestis MA. Toxicology and analysis of psychoactive tryptamines. *Int J Mol Sci*. 2020;21(23):1–38.
  27. Araújo AM, Carvalho F, Bastos M de L, Guedes de Pinho P, Carvalho M. The hallucinogenic world of tryptamines: an updated review. *Arch Toxicol* [Internet]. 2015;89(8):1151–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00204-015-1513-x>
  28. Saavedra J, Axelrod J. Psychotoniimetic. *Science* (80- ). 1972;175:1365–6.
  29. Machado LC, Da Cruz RH, Higa SS, Silva TRB, Lima TC, Seriani R. Aspectos Farmacológicos e Toxicológicos do Alcaloide N, N – Dimetiltriptamina (DMT). *Brazilian J Nat Sci*. 2020;3(1):259.

30. Cakic V, Potkonyak J, Marshall A. Dimethyltryptamine (DMT): Subjective effects and patterns of use among Australian recreational users. *Drug Alcohol Depend* [Internet]. 2010;111(1–2):30–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2010.03.015>
31. Domínguez-Clavé E, Soler J, Elices M, Pascual JC, Álvarez E, de la Fuente Revenga M, et al. Ayahuasca: Pharmacology, neuroscience and therapeutic potential. *Brain Res Bull* [Internet]. 2016;126:89–101. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainresbull.2016.03.002>
32. Carbonaro TM, Gatch MB. Neuropharmacology of N,N-dimethyltryptamine. *Brain Res Bull* [Internet]. 2016;126:74–88. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainresbull.2016.04.016>
33. Mitteilungen K, Reports B, Ii T, Laut S, Lockruf DH, Zeit Z, et al. *Stropharia Conocybe*. 1958;107–9.
34. Johnson C. Magic Medicine. A Trip Through the Intoxicating History and Modern-Day Use of Psychedelic Plants. Mateos DM, editor. 2020. 256 p.
35. Grob CS, Danforth AL, Chopra GS, Hagerty M, McKay CR, Halberstad AL, et al. Pilot study of psilocybin treatment for anxiety in patients with advanced-stage cancer. *Arch Gen Psychiatry*. 2011;68(1):71–8.
36. Griffiths RR, Richards WA, McCann U, Jesse R. Psilocybin can occasion mystical-type experiences having substantial and sustained personal meaning and spiritual significance. *Psychopharmacology (Berl)*. 2006;187(3):268–83.
37. Geiger HA, Wurst MG, Daniels RN. DARK Classics in Chemical Neuroscience: Psilocybin. *ACS Chem Neurosci*. 2018;9(10):2438–47.
38. Bullmore E, Sporns O. Homological scaffolds of brain functional networks. *Nat Rev Neurosci*. 2009;10(4):312.
39. Shen H-W, Jiang X-L, C. Winter J, Yu A-M. Psychedelic 5-Methoxy-N,N-Dimethyltryptamine: Metabolism, Pharmacokinetics, Drug Interactions, and Pharmacological Actions. *Curr Drug Metab*. 2011;11(8):659–66.
40. Pachter IJ, Zacharias DE, Ribeiro O. Indole Alkaloids of *Acer Saccharinum* (The Silver Maple), *Dictyoloma Incanescens*, *Piptadenia Colubrina*, and *Mimosa hostilis*. *J Org Chem*. 1959;24(9):1285–7.
41. Barsuglia J, Davis AK, Palmer R, Lancelotta R, Windham-Herman AM, Peterson K, et al. Intensity of mystical experiences occasioned by 5-MeO-DMT and comparison with a prior psilocybin study. *Front Psychol*. 2018;9(DEC):1–6.
42. Davis AK, Barsuglia JP, Lancelotta R, Grant RM, Renn E. The epidemiology of 5-methoxy-N, N-dimethyltryptamine (5-MeO-DMT) use: Benefits, consequences, patterns of use, subjective effects, and reasons for consumption. *J Psychopharmacol*. 2018;32(7):779–92.
43. Cocchi V, Gasperini S, Hrelia P, Tirri M, Marti M, Lenzi M. Novel psychoactive

- phenethylamines: Impact on genetic material. *Int J Mol Sci.* 2020;21(24):1–17.
44. CORAZZA O, SCHIFANOI F, FARRE M, PAOLO, DELUCA, DAVEY Z, et al. Designer Drugs on the Internet: a Phenomenon Out-of-Control? The Emergence of Hallucinogenic Drug Bromo-Dragonfly. *1386;44(0):283.*
  45. Toro-Sazo M, Brea J, Loza MI, Cimadevila M, Cassels BK. 5-HT<sub>2</sub> receptor binding, functional activity and selectivity in N-benzyltryptamines. *PLoS One.* 2019;14(1):1–20.
  46. Lapoint J, Dargan PI, Hoffman RS. Synthetic Amphetamine Derivatives [Internet]. *Novel Psychoactive Substances: Classification, Pharmacology and Toxicology.* Elsevier Inc.; 2013. 161–178 p. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-415816-0.00007-9>
  47. López-muñoz F. MDMA ): aspectos farmacológicos , clínicos y criminológicos. *2004;6(1):16–38.*
  48. O’Cain PA, Hletko SB, Ogden BA, Varner KJ. Cardiovascular and sympathetic responses and reflex changes elicited by MDMA. *Physiol Behav.* 2000;70(1–2):141–8.
  49. Faria AC, Carmo H, Carvalho F, Silva JP, Bastos M de L, Dias da Silva D. Drinking to death: Hyponatraemia induced by synthetic phenethylamines. *Drug Alcohol Depend [Internet].* 2020;212(April):108045. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2020.108045>
  50. Tartakowsky I. psicoterapia asistida con LSD, psilocibina y MDMA. 2005;
  51. Mccann UD, State SO, Ricaurte- GA. ( MDMA ; ’ Ecstasy ’). *1996;15(2):107–15.*
  52. Boot BP, McGregor IS, Hall W. MDMA (Ecstasy) neurotoxicity: Assessing and communicating the risks. *Lancet.* 2000;355(9217):1818–21.
  53. Dinis-Oliveira RJ, Pereira CL, da Silva DD. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Aspects of Peyote and Mescaline: Clinical and Forensic Repercussions. *Curr Mol Pharmacol.* 2018;12(3):184–94.
  54. Torres RA. EL CACTUS SAGRADO : PEYOTE.
  55. Simonienko K, Waszkiewicz N, Szulc A. [Psychoactive plant species--actual list of plants prohibited in Poland]. *Psychiatr Pol [Internet].* 2013;47(3):499–510. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23885543>
  56. Científica V, Química CEN. *Vida Científica.* 2012;
  57. Bravo R. Instituto de Salud Pública detectó nueva droga sintética [Internet]. Instituto de Salud Pública detectó nueva droga sintética. 2014. Available from: <https://www.ispch.cl/noticia/instituto-de-salud-publica-detector-nueva-droga-sintetica/>
  58. El EN, La MDE. *Guía de pericias químicas.* 2017;

59. Pahnke WN, Richards WA. Implications of LSD and experimental mysticism. *J Psychoactive Drugs*. 1970;3(1):92–108.
60. Gasser P, Holstein D, Michel Y, Doblin R, Yazar-Klosinski B, Passie T, et al. Safety and efficacy of lysergic acid diethylamide-assisted psychotherapy for anxiety associated with life-threatening diseases. *J Nerv Ment Dis*. 2014;202(7):513–20.
61. Author T. Pharmacokinetics and concentration-effect relationship of oral LSD in humans. 2018;1–40.
62. Goodman N. The serotonergic system and mysticism: Could LSD and the nondrug-induced mystical experience share common neural mechanisms? *J Psychoactive Drugs*. 2002;34(3):263–72.
63. Shulgin, A; Shulgin A. PiHKAL: Una historia de amor química. Archivado desde el original en 2009. 1990.
64. Hutcheson JD, Setola V, Roth BL, Merryman WD. Serotonin receptors and heart valve disease-It was meant 2B. *Pharmacol Ther* [Internet]. 2011;132(2):146–57. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2011.03.008>
65. Bakshi A, Tadi P. Biochemistry, Serotonin. In Treasure Island (FL); 2021.
66. Maricq A V., Peterson AS, Brake AJ, Myers RM, Julius D. Primary structure and functional expression of the 5HT<sub>3</sub> receptor, a serotonin-gated ion channel. *Science* (80- ). 1991;254(5030):432–7.
67. Armbruster BN, Roth BL. Mining the receptorome. *J Biol Chem*. 2005;280(7):5129–32.
68. Nichols DE. Dark Classics in Chemical Neuroscience: Lysergic Acid Diethylamide (LSD). *ACS Chem Neurosci*. 2018;9(10):2331–43.
69. Vollenweider FX, Vollenweider-Scherpenhuyzen MFI, Bäbler A, Vogel H, Hell D. Psilocybin induces schizophrenia-like psychosis in humans via a serotonin-2 agonist action. *Neuroreport*. 1998;9(17):3897–902.
70. Schmid Y, Enzler F, Gasser P, Grouzmann E, Preller KH, Vollenweider FX, et al. Acute effects of lysergic acid diethylamide in healthy subjects. *Biol Psychiatry*. 2015;78(8):544–53.
71. Carhart-Harris RL. How do psychedelics work? *Curr Opin Psychiatry*. 2019;32(1):16–21.
72. Vollenweider FX, Preller KH. Psychedelic drugs: neurobiology and potential for treatment of psychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci* [Internet]. 2020;21(11):611–24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41583-020-0367-2>
73. Spencer DGJ, Glaser T, Traber J. Serotonin receptor subtype mediation of the interoceptive discriminative stimuli induced by 5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine. *Psychopharmacology (Berl)*. 1987;93(2):158–66.
74. Nebigil CG, Choi DS, Dierich A, Hickel P, Le Meur M, Messaddeq N, et al.

- Serotonin 2B receptor is required for heart development. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000 Aug;97(17):9508–13.
75. Chen Q, Tesmer JJG. A Receptor on Acid. *Cell* [Internet]. 2017;168(3):339–41. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2017.01.012>
  76. Wacker D, Wang C, Katritch V, Han GW, Huang XP, Vardy E, et al. Structural features for functional selectivity at serotonin receptors. *Science* (80- ). 2013;340(6132):615–9.
  77. Johnson MW, Griffiths RR. Potential Therapeutic Effects of Psilocybin. *Neurotherapeutics*. 2017;14(3):734–40.
  78. Wang Q, Zhou Y, Huang J, Huang N. Structure, Function, and Pharmaceutical Ligands of 5-Hydroxytryptamine 2B Receptor. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021 Jan;14(2).
  79. Regina MJ, Bucelli RC, Winter JC, Rabin RA. Cellular mechanisms of serotonin 5-HT<sub>2A</sub> receptor-mediated cGMP formation: The essential role of glutamate. *Brain Res*. 2004;1003(1–2):168–75.
  80. Scruggs JL, Schmidt D, Deutch AY. The hallucinogen 1-[2,5-dimethoxy-4-iodophenyl]-2-aminopropane (DOI) increases cortical extracellular glutamate levels in rats. *Neurosci Lett*. 2003;346(3):137–40.
  81. Vollenweider FX, Vollenweider-Scherpenhuyzen MF, Bäbler A, Vogel H, Hell D. Psilocybin induces schizophrenia-like psychosis in humans via a serotonin-2 agonist action. *Neuroreport*. 1998 Dec;9(17):3897–902.
  82. Marona-Lewicka D, Thisted RA, Nichols DE. Distinct temporal phases in the behavioral pharmacology of LSD: Dopamine D<sub>2</sub> receptor-mediated effects in the rat and implications for psychosis. *Psychopharmacology (Berl)*. 2005;180(3):427–35.
  83. Violin JD, Lefkowitz RJ.  $\beta$ -Arrestin-biased ligands at seven-transmembrane receptors. *Trends Pharmacol Sci*. 2007;28(8):416–22.
  84. Reiter E, Ahn S, Shukla AK, Lefkowitz RJ. Molecular mechanism of  $\beta$ -arrestin-biased agonism at seven-transmembrane receptors. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2012;52:179–97.
  85. Pérez-Esparza R, Kobayashi-Romero LF, García Mendoza AM, Lamas-Aguilar RM, Vargas Sosa M, Encarnación-Martínez M, et al. Ketamina, un nuevo agente terapéutico para la depresión. *Rev la Fac Med*. 2020;63(1):6–13.
  86. OMS. Depression and Other Common Mental Disorders Global Health Estimates.
  87. Heifets BD, Malenka RC. Disruptive Psychopharmacology. *JAMA Psychiatry*. 2019;76(8):775–6.
  88. Carhart-Harris RL, Bolstridge M, Rucker J, Day CMJ, Erritzoe D, Kaelen M, et al. Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study. *The Lancet Psychiatry* [Internet]. 2016;3(7):619–27. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30065-7](http://dx.doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30065-7)

89. Butler M, Seynaeve M, Nicholson TR, Pick S, Kanaan RA, Lees A, et al. Psychedelic treatment of functional neurological disorder: a systematic review. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2020;10:204512532091212.
90. Griffiths RR, Johnson MW, Carducci MA, Umbricht A, Richards WA, Richards BD, et al. Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial. *J Psychopharmacol.* 2016;30(12):1181–97.
91. Bogenschutz MP, Forcehimes AA, Pommy JA, Wilcox CE, Barbosa P, Strassman RJ. Psilocybin-assisted treatment for alcohol dependence: A proof-of-concept study. *J Psychopharmacol.* 2015;29(3):289–99.
92. Johnson MW, Garcia-Romeu A, Cosimano MP, Griffiths RR. Pilot study of the 5-HT<sub>2A</sub>R agonist psilocybin in the treatment of tobacco addiction. *J Psychopharmacol.* 2014;28(11):983–92.
93. Johnson MW, Garcia-Romeu A, Griffiths RR. Long-term follow-up of psilocybin-facilitated smoking cessation. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2017;43(1):55–60.
94. Garcia-Romeu A, Barrett FS, Carbonaro TM, Johnson MW, Griffiths RR. Optimal dosing for psilocybin pharmacotherapy: Considering weight-adjusted and fixed dosing approaches. *J Psychopharmacol.* 2021;35(4):353–61.
95. Liechti ME. Modern Clinical Research on LSD. *Neuropsychopharmacology* [Internet]. 2017;42(11):2114–27. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/npp.2017.86>
96. Carhart-Harris RL, Kaelen M, Bolstridge M, Williams TM, Williams LT, Underwood R, et al. The paradoxical psychological effects of lysergic acid diethylamide (LSD). *Psychol Med.* 2016;46(7):1379–90.
97. Dolder PC, Schmid Y, Müller F, Borgwardt S, Liechti ME. LSD acutely impairs fear recognition and enhances emotional empathy and sociality. *Neuropsychopharmacology.* 2016;41(11):2638–46.
98. Schmid Y, Liechti ME. Long-lasting subjective effects of LSD in normal subjects. *Psychopharmacology (Berl).* 2018;235(2):535–45.
99. Hwang KAJ, Saadabadi A. Lysergic Acid Diethylamide (LSD). In *Treasure Island (FL)*; 2021.
100. Bouso JC, Doblin R, Farré M, Alcázar MÁ, Gómez-Jarabo G. MDMA-assisted psychotherapy using low doses in a small sample of women with chronic posttraumatic stress disorder. *J Psychoactive Drugs.* 2008;40(3):225–36.
101. Parrott AC. The Potential Dangers of Using MDMA for Psychotherapy. *J Psychoactive Drugs.* 2014;46(1):37–43.
102. Mitchell JM, Bogenschutz M, Lilienstein A, Harrison C, Kleiman S, Parker-Guilbert K, et al. MDMA-assisted therapy for severe PTSD: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Nat Med* [Internet]. 2021;27(6):1025–33.

Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41591-021-01336-3>

103. Gable RS. Risk assessment of ritual use of oral dimethyltryptamine (DMT) and harmala alkaloids. *Addiction*. 2007;102(1):24–34.
104. Grob CS, McKenna DJ, Callaway JC, Brito GS, Neves ES, Oberlaender G, et al. Human psychopharmacology of hoasca, a plant hallucinogen used in ritual context in Brazil. Vol. 184, *Journal of Nervous and Mental Disease*. 1996. p. 86–94.
105. Cameron LP, Benson CJ, Dunlap LE, Olson DE. Effects of N, N-Dimethyltryptamine on Rat Behaviors Relevant to Anxiety and Depression. *ACS Chem Neurosci*. 2018;9(7):1582–90.
106. Oppong-Damoah A, Curry KE, Blough BE, Rice KC, Murnane KS. Effects of the synthetic psychedelic 2,5-dimethoxy-4-iodoamphetamine (DOI) on ethanol consumption and place conditioning in male mice. *Psychopharmacology (Berl)*. 2019;236(12):3567–78.
107. López MA, Valdés RH, Díaz JPO. Epidemia global de enfermedades vasculares crónicas. Un nuevo paradigma y desafío. *Rev Habanera Ciencias Medicas*. 2007;6(3):1–8.
108. Trostchansky A, Moore-Carrasco R, Fuentes E. Oxidative pathways of arachidonic acid as targets for regulation of platelet activation. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*. 2019;145.
109. Abascal JV, Mosqueda MG, Abascal LV. Riesgo cardiovascular, una herramienta útil para la prevención de las enfermedades cardiovasculares. *Rev Cuba Med Gen Integr*. 2011;27(1):91–7.
110. Indicadores clínicos en Atención Primaria. 2019;0–59.
111. Reiche S, Hermle L, Gutwinski S, Jungaberle H, Gasser P, Majić T. Serotonergic hallucinogens in the treatment of anxiety and depression in patients suffering from a life-threatening disease: A systematic review. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry [Internet]*. 2018;81:1–10. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.09.012>
112. Thomas K, Malcolm B, Lastra D. Psilocybin-Assisted Therapy: A Review of a Novel Treatment for Psychiatric Disorders. *J Psychoactive Drugs [Internet]*. 2017;49(5):446–55. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/02791072.2017.1320734>
113. Ruiz FS. los fármacos opioides en atención primaria. :116–26.
114. Brime B, Llorens N, Méndez F, Molina M, Sánchez E. INFORME 2019 Alcohol, tabaco y drogas ilegales en España (EDADES). *Obs Español las Drog y las adicciones [Internet]*. 2019; Available from: <http://www.pnsd.mscbs.gob.es/>
115. EMCDDA. Informe europeo sobre drogas. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. 2019. 100 p.
116. De Clerck FF, Herman AG. 5-hydroxytryptamine and platelet aggregation. *Fed Proc*.

1983 Feb;42(2):228–32.

117. Badon LA, Hicks A, Lord K, Ogden BA, Meleg-Smith S, Varner KJ. Changes in cardiovascular responsiveness and cardiotoxicity elicited during binge administration of ecstasy. *J Pharmacol Exp Ther*. 2002;302(3):898–907.
118. Diffley M, Armenian P, Gerona R, Reinhartz O, Avasarala K. Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia found in an adolescent after a methylenedioxymethamphetamine and marijuana-induced cardiac arrest. *Crit Care Med*. 2012;40(7):2223–6.
119. Droogmans S, Cosyns B, D’haenen H, Creeten E, Weytjens C, Franken PR, et al. Possible Association Between 3,4-Methylenedioxymethamphetamine Abuse and Valvular Heart Disease. *Am J Cardiol*. 2007;100(9):1442–5.
120. Costa VM, Carvalho F, Duarte JA, Bastos MDL, Remião F. The heart as a target for xenobiotic toxicity: The cardiac susceptibility to oxidative stress. *Chem Res Toxicol*. 2013;26(9):1285–311.
121. Riba J, Rodríguez-Fornells A, Urbano G, Morte A, Antonijoan R, Montero M, et al. Subjective effects and tolerability of the South American psychoactive beverage Ayahuasca in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)*. 2001;154(1):85–95.
122. Osquera JATÉM. Yajé y hongos alucinógenos, aspectos relacionados con su toxicidad. *Av en Enfermería*. 2005;23(2):92–102.
123. Heise CW, Brooks DE. Ayahuasca Exposure: Descriptive Analysis of Calls to US Poison Control Centers from 2005 to 2015. *J Med Toxicol [Internet]*. 2017;13(3):245–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s13181-016-0593-1>
124. Griffiths RR, Johnson MW, Richards WA, Richards BD, McCann U, Jesse R. Psilocybin occasioned mystical-type experiences: Immediate and persisting dose-related effects. *Psychopharmacology (Berl)*. 2011;218(4):649–65.
125. Nagatomo T, Rashid M, Abul Muntasir H, Komiyama T. Functions of 5-HT<sub>2A</sub> receptor and its antagonists in the cardiovascular system. *Pharmacol Ther*. 2004;104(1):59–81.
126. Maroteaux L, Ayme-Dietrich E, Aubertin-Kirch G, Banas S, Quentin E, Lawson R, et al. New therapeutic opportunities for 5-HT<sub>2</sub> receptor ligands. *Pharmacol Ther [Internet]*. 2017;170:14–36. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pharmthera.2016.10.008>
127. Padhariya K, Bhandare R, Canney D, Velingkar V. Cardiovascular Concern of 5-HT<sub>2B</sub> Receptor and Recent Vistas in the Development of Its Antagonists. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*. 2017;17(2):86–104.
128. Gustafsson BI, Tømmerås K, Nordrum I, Loennechen JP, Brunsvik A, Solligård E, et al. Long-term serotonin administration induces heart valve disease in rats. *Circulation*. 2005;111(12):1517–22.
129. Nishihira K, Yamashita A, Tanaka N, Kawamoto R, Imamura T, Yamamoto R, et al.

Inhibition of 5-hydroxytryptamine<sub>2A</sub> receptor prevents occlusive thrombus formation on neointima of the rabbit femoral artery. *J Thromb Haemost.* 2006;4(1):247–55.

130. Adams JW, Ramirez J, Shi Y, Thomsen W, Frazer J, Morgan M, et al. APD791, 3-methoxy-n-(3-(1-methyl-1h-pyrazol-5-yl)-4-(2-morpholinoethoxy)phenyl)benzamide, a novel 5-hydroxytryptamine 2A receptor antagonist: pharmacological profile, pharmacokinetics, platelet activity and vascular biology. *J Pharmacol Exp Ther.* 2009 Oct;331(1):96–103.
131. Uchiyama S, Ozaki Y, Satoh K, Kondo K, Nishimaru K. Effect of sarpogrelate, a 5-HT<sub>2A</sub> antagonist, on platelet aggregation in patients with ischemic stroke: clinical-pharmacological dose-response study. *Cerebrovasc Dis.* 2007;24(2–3):264–70.
132. Czopek A, Kubacka M, Bucki A, Siwek A, Filipek B, Pawłowski M, et al. Novel serotonin 5-HT<sub>2A</sub> receptor antagonists derived from 4-phenylcyclohexane-5-spiro-and 5-methyl-5-phenyl-hydantoin, for use as potential antiplatelet agents. *Pharmacol Rep.* 2021 Jun;
133. Redmon B, Raatz S, Bantle JP. Valvular heart disease associated with fenfluramine-phentermine. Vol. 337, *The New England journal of medicine.* United States; 1997. p. 1773–4; author reply 1775.
134. Antonini A, Poewe W, Perfezionamento C. Fibrotic heart-valve reactions to dopamine-agonist treatment in Parkinson ' s disease. 2007;6(September):4–7.
135. Fortier JH, Pizzarotti B, Shaw RE, Levy RJ, Ferrari G, Grau J. Drug-associated valvular heart diseases and serotonin-related pathways: A meta-analysis. *Heart.* 2019;105(15):1140–8.
136. Mamoshina P, Rodriguez B, Bueno-Orovio A. Toward a broader view of mechanisms of drug cardiotoxicity. *Cell reports Med.* 2021 Mar;2(3):100216.
137. Bartlett D. Drug-Induced Serotonin. 2017;37(1):49–55.
138. Talton CW. Serotonin Syndrome/Serotonin Toxicity. *Fed Pract.* 2020 Oct;37(10):452–9.