



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS

FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS
CENTRO DE INVESTIGACIONES BIOLÓGICAS



**“Evaluación del efecto anticonvulsivo del extracto etanólico de
Psilocybe cubensis sobre el modelo de crisis convulsivas
generalizadas inducidas por Pentilentetrazol”.**

TESIS PROFESIONAL POR ETAPAS

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
B I O L O G O
P R E S E N T A:
NIDIA NAYELI DEL ANGEL MENDOZA

DIRECTOR

Dr. ISAAC TELLO SALGADO

CODIRECTOR

Dra. ANGÉLICA VEGA GARCÍA

CUERNAVACA, MORELOS

Marzo, 2023

Agradecimientos

“Si una persona es perseverante, aunque sea dura de entendimiento, se hará inteligente; y aunque sea débil se transformará en fuerte”.
-Leonardo Da Vinci-

A mis padres por confiar y creer en mí, por estar siempre, por apoyarme y darme un buen consejo cuando más lo necesite. Agradezco a la vida por tenerlos a mi lado y por guiarme a ser mejor persona.

A mis hermanos que tienen que soportar a una loca que habla de hongos todo el tiempo, pero sobre todo que siempre han estado, por saber escuchar, darme un consejo, desvelarse conmigo, estar siempre y sobre todo por su amor incondicional.

A mis abuelos por apoyarme siempre, y enseñarme a luchar por mis sueños.

A mi tía Ana, siempre has sido mi mayor admiración. Gracias por siempre estar y a enseñarme a seguir adelante sobre todas las cosas.

A mi tía Celia, Osmar y Markos por todo su apoyo y cariño incondicional. Sin ustedes no lo hubiera logrado.

A mi bisabuela Angela que me dio un amor inmenso.

A mi pareja Salvador que ha creído en mí y en mi cabeza llena de hongos, pero sobre todo, por su apoyo y amor incondicionalmente, por ser un hombre dedicado y enseñarme a ser mejor persona y ser perseverante.

A mi amiga Sandra por estar siempre.

A el Dr. Isaac Tello Salgado por abrirme las puertas del laboratorio de micología y enseñarme a descubrir el maravilloso mundo de los hongos, orientación y pasión por la investigación en biotecnología de hongos.

A la Dra. Angélica Vega García, por la orientación, paciencia y atención, por compartir sus conocimientos para poder realizar este proyecto de investigación.

A la Dra. Sandra Adela Orozco Suárez por darme la oportunidad de ser parte del laboratorio de Investigación, por proporcionarme el material, atención y disposición para realizar el proyecto de investigación.

A mis sinodales, M. en C. Elizur Montiel Arcos, Dr. Alexandre Toshirrico Cardoso Taketa, Dra. Brenda Hildeliza Camacho Díaz y al Dr. César Sotelo Leyva por su revisión, tiempo y aportación a este trabajo de investigación.

A mi compañera Estefany por su apoyo incondicional y mostrarme el gran amor hacia los hongos.

Índice:

1. INTRODUCCIÓN	8
2. ANTECEDENTES	11
3. MARCO TEORICO	13
3.1. Crisis convulsivas	13
3.2. Clasificación.....	13
3.3. Comorbilidades en la epilepsia de lóbulo temporal mesial.....	16
3.4. Fármacos antiepilépticos.....	17
3.4.1. Mecanismo de acción	17
3.5. Fármacos antidepresivos y ELTm.....	18
3.5.1. Serotonina	19
3.5.2. Receptores serotoninérgicos.....	20
3.6. El papel de la serotonina como anticonvulsivo.....	21
3.7. Generalidades del género <i>Psilocybe</i>	23
3.8. Farmacología	25
3.8.1. Farmacocinética	26
3.8.2. Farmacodinamia.....	27
3.8.3. Usos terapéuticos reportados	28
3.9. Pentilentetrazol	31
4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	32
5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	32
6. JUSTIFICACIÓN	33
7. HIPOTESIS	34
8. OBJETIVOS GENERAL	34
8.1. Objetivos particulares.....	34
9. Materiales y métodos	35
9.1. Tipo de estudio:.....	35
9.2. Universo de estudio.....	35
9.3. Criterios de inclusión.....	35
9.4. Criterios de exclusión.....	35
a. Variables independientes.....	35
b. Variables dependientes	35
10. METODOLOGIA	36
10.1. Medios y condiciones de cultivo del hongo <i>Psilocybe</i> spp.....	36
10.2. Animales de experimentación	36
10.3. Inducción y manejo del modelo de crisis convulsivas inducidas por Pentilentetrazol.	37

10.4. Técnica de análisis.	38
10.4.1. Western blot	38
10.5. Análisis Estadístico	39
11. Resultados	40
11.1. Extracto de <i>Psilocybe cubensis</i>	40
11.3. Evaluación el efecto anticonvulsivo a diferentes dosis del extracto etanólico de <i>Psilocybe cubensis</i> en ratones.	41
12. DISCUSIÓN	46
13. CONCLUSIONES	47
14. PERSPECTIVAS	47

Índice de tablas:

Tabla 1. Clasificación de crisis.....	11
Tabla 2. Dosis <i>Psilocybe cubensis</i>	22
Tabla 3. Escala de Racine para la evaluación de crisis convulsivas inducidas en el modelo PTZ en ratón.....	33

Índice de figuras:

Figura 1. Hongo <i>Psilocybe cubensis</i>	421
Figura 2. Mecanismo de acción de la psilocibina.....	26
Figura 3. Síntesis de triptófano a psilocibina	¡Error! Marcador no definido.8
Figura 4. Pentilentetrazol	439
Figura 5. Diseño experimental.....	35

Índice de gráficas:

Gráfica 1. Evaluación del efecto anticonvulsivo del extracto etanólico de <i>Psilocybe cubensis</i>	40
Gráfica 2. Crisis convulsivas moderadas.....	40
Gráfica 3. Crisis convulsivas severas.....	41
Gráfica 4. Supervivencia.....	41
Gráfica 5. Expresión del receptor 5-HT _{2A} en tejido de corteza cerebral temporal.....	42
Gráfica 6. Expresión del receptor 5-HT _{2A} en tejido Hipocampo.....	43

ABREVIATURAS

- 5-HT: serotonina
- 5-THH: transportador de serotonina
- CPF: corteza prefrontal
- DPS: desviación de la despolarización paroxismal
- EE: estado epiléptico
- ELTm: Epilepsia de lóbulo temporal mesial
- FAE: fármacos antiepilépticos
- i.p.: intra peritoneal
- ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina
- LSD: dietilamida del ácido lisérgico
- PTZ: Pentilentetrazol
- s.c. subcutáneo
- SNC: Sistema Nervioso Central
- TD: trastornos depresivos
- TDM: trastorno depresivo mayor
- TOC: trastorno obsesivo compulsivo
- TSDS: transportador de serotonina dependiente de sodio

1. INTRODUCCIÓN

La epilepsia es un trastorno caracterizado por la predisposición a generar crisis convulsivas las cuales se clasifican en focales, generalizadas y de origen desconocido (Toro-Pérez *et al.*, 2018; Fisher *et al.*, 2017). Las crisis generalizadas están divididas en crisis motoras y no motoras (ausencia), las manifestaciones generalizadas de una crisis convulsiva pueden ser asimétrica (Fisher *et al.*, 2017). La epilepsia temporal es el tipo de epilepsia focal más frecuente en adultos, representado entre el 25 y 35% de los casos generales de epilepsia, cuya anomalía anatómica más habitual es la esclerosis del hipocampo, malformaciones congénitas, vasculares, metabólicas, lesiones debidas a traumatismo (Araujo *et al.*, 2019). La epilepsia del lóbulo temporal mesial (ELTm) es una enfermedad neurodegenerativa crónica con alta prevalencia de presentar trastornos interictales comórbidos (Rocha *et al.*, 2015; Briellmann *et al.*, 2007; Kanner 2011).

Los trastornos del estado de ánimo son la comorbilidad más frecuente en pacientes con epilepsia, con una prevalencia de depresión estimada entre el 11 y el 60% en pacientes con convulsiones recurrentes (Lothe *et al.*, 2008). Las comorbilidades psiquiátricas en la epilepsia reflejan una consecuencia o complicación del trastorno convulsivo, así mismo, se ha demostrado una relación bidireccional entre los trastornos depresivos y la epilepsia, ya que no solo los pacientes con epilepsia tienen un mayor riesgo de desarrollar un trastorno depresivo (TD), sino que los pacientes con TD tienen mayor riesgo de desarrollar epilepsia, debido a la existencia de mecanismos patogénicos comunes que están presentes en ambas condiciones (Kanner, 2011). Los datos experimentales y clínicos sugieren un impacto de la señalización serotoninérgica sobre la susceptibilidad a las convulsiones y las comorbilidades psiquiátricas asociadas a la epilepsia (Schönhoff *et al.*, 2021). La función serotoninérgica disminuida presenta un mecanismo patogénico principal subyacente al desarrollo de la depresión y epilepsia (Hasler *et al.*, 2007).

Los pacientes con ELTm presentan menor unión del receptor 5-HT_{1A} en regiones cerebrales como los núcleos de rafe del tronco encefálico, hipocampo y la neocorteza temporal (Rocha *et al.*, 2014). El estado de señalización serotoninérgica en el cerebro epiléptico es de

particular interés teniendo en cuenta que la neurotransmisión serotoninérgica puede afectar los umbrales convulsivos (Schönhoff *et al.*, 2021).

La serotonina 5-HT está involucrada en la fisiopatología del trastorno depresivo, en pacientes con ELTm porque se asocian con una alteración compleja del sistema serotoninérgico que podría combinar cambios en la concentración extracelular de la densidad del receptor 5-HT_{1A} y 5-HT_{2A} (Lothe *et al.*, 2008). Se ha reportado que la serotonina (5-HT) se puede encontrar en el organismo a nivel periférico en plaquetas, mastocitos y en el sistema nervioso central (López-Giménez *et al.*, 2017; Hannon, 2008).

El transportador de serotonina regula la homeostasis del neurotransmisor a través del reciclaje de sodio y cloruro dependiente de la serotonina en las neuronas presinápticas (Coleman *et al.*, 2019). La síntesis de 5-HT tiene lugar en un grupo de neuronas específicas con su soma ubicado de manera restrictiva en los diferentes núcleos del rafe del tronco encefálico (López *et al.*, 2017). La 5-HT se libera desde las terminales hacia la hendidura sináptica donde se libera para interactuar con receptores específicos ubicados en las neuronas postsinápticas, que a su vez recuperan la 5-HT en las neuronas serotoninérgicas y se almacena para su futura liberación (López *et al.*, 2017). Sin embargo, no puede atravesar la barrera hematoencefálica lo que significa que debe sintetizarse dentro del cerebro a partir del triptófano, un aminoácido esencial, que por descarboxilación se transforma en triptamina, en su mayoría con actividad biológica como neurotransmisores o alucinógenos, el más conocido es la serotonina (López, 2017).

El receptor 5-HT_{2A}, es responsable de los efectos neuropsicológicos de los alucinógenos (López *et al.*, 2017). El papel del receptor 5-HT_{2A} en el mecanismo de acción de los alucinógenos (López *et al.*, 2017). La perspectiva farmacológica básica, en todos los alucinógenos se unen con alta afinidad y activan el receptor de serotonina 5-HT_{2A} (López *et al.*, 2017; Marona *et al.*, 2002). Los alucinógenos triptamínicos más relevantes son Psilocibina y Psilocina, procedentes de hongo del género *Psilocybe*, la Psilocibina es parecida molecularmente a la serotonina (López., 2017). Debido a esto se han hecho investigaciones científicas sobre el hongo *Psilocybe cubensis*, ya que posee propiedades medicinales que puede ser un tratamiento eficaz para trastornos neuropsiquiátricos como,

depresión, ansiedad, abuso a sustancias nocivas, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno depresivo mayor (TDM) resistente al tratamiento (Madsen *et al.*, 2019; Carhart-Harris *et al.*, 2016). Existe la preocupación de que los pacientes no estén recibiendo el tratamiento adecuado para la depresión y debido a la incertidumbre sobre que antidepresivo o clase funciona mejor y el riesgo de exacerbar las convulsiones.

Por lo cual es de nuestro interés la evaluación del efecto anticonvulsivo del extracto etanólico de *Psilocybe cubensis* sobre la actividad convulsiva generalizada.

2. ANTECEDENTES

Un estudio realizado en la Republica Checa en 43 pacientes, los participantes tenían 12 y 49 años de edad, con epilepsia y depresión. Luego de 4 semanas de tratamiento citalopram a dosis media diaria de 22, 6 mg +/- 8,3 mg durante 8 semanas, mostraron una modulación glutamatérgica, En cada paciente se comparó la frecuencia mensual de las crisis, obteniendo una disminución en la puntuación de la escala de depresión de Hamilton (EDH), la frecuencia mensual de las convulsiones no cambió significativamente: 2.24 (+/- 0.76) convulsiones antes del tratamiento, en el segundo mes se obtuvo 2,21 (+/- 1,00) convulsiones, lo que indica que Citalopram es un antidepresivo seguro y eficaz en el tratamiento de pacientes con epilepsia y depresión (Hovorka *et al.*, 2000).

En el año 2000 un estudio de cohorte prospectivo, realizado en EE. UU. con 100 pacientes. Los participantes tenían entre 6 y 62 años, el 95% tenía epilepsia de inicio focal y 49 pacientes eran mujeres, todos los pacientes recibieron sertralina (25 mg a 200 mg/día, dosis media de 108 mg +/- 56,9 mg por día) y fueron seguidos durante 38 meses. Las frecuencias mensuales de las convulsiones se compararon durante el periodo de referencia retrospectivo de 3 y 12 meses. No se informaron cambios en las puntuaciones de los 100 participantes se retiraron del estudio (Kanner *et al.*, 2000).

En el año 2003 en Alemania con 75 pacientes, los cuales presentaban epilepsia de inicio focal (lóbulo temporal), los participantes tenían entre 19 y 69 años, los criterios de inclusión se definieron como pacientes con depresión mayor con epilepsia, 27 pacientes recibieron mirtazepina (dosis media diaria de 32.2 mg), 33 pacientes recibieron citalopram (dosis media diaria de 24,2 mg) y 15 pacientes recibieron reboxetina (dosis media diaria de 6,9 mg). Los cambios en las puntuaciones de depresión. No se midieron los cambios en la frecuencia de las convulsiones (Kuhn *et al.*, 2003).

En el año 2007 en Brasil 36 pacientes con epilepsia de inicio focal, los pacientes tenían entre 6 y 18 años, los criterios de inclusión se definieron como pacientes con epilepsia y un diagnóstico de trastorno depresivo mayor, 28 pacientes recibieron sertralina (50 mg a 200

mg / día) y 8 pacientes recibieron fluoxetina (20 mg a 80 mg / día) durante un período de 12 a 78 meses, la depresión se midió durante la fase de tratamiento y se comparó con un periodo de 6 meses, se observó una exacerbación de las convulsiones durante la fase de tratamiento (Thome *et al.*, 2007).

En el año 1960, la psilocibina fue producida y distribuida por laboratorio Sandoz para ser probada en psicoterapia, con el nombre farmacéutico Indocybin®. Fue utilizada como herramienta farmacológica para estudiar procesos cognitivos (López, 2014). En el 2016, los efectos de la psilocibina se estudiaron en 51 pacientes con cáncer con diagnósticos graves y síntomas de depresión y ansiedad, el ensayo aleatorio investigó los efectos de una dosis muy baja 1 – 3 mg / 70kg frente a una dosis alta 22 – 33 mg/ kg, las dosis altas de psilocibina produjeron grandes disminuciones en el estado de ánimo depresivo y ansiedad junto con aumento en la calidad de vida (Griffiths *et al.*, 2016).

En el 2018 en Londres, recibió la aprobación de la Administración de Drogas y Alimentos de los EE.UU. (FDA), para un tratamiento innovador con psilocibina para la depresión resistente al tratamiento. En el 2020 en la Benemérita Universidad Autónoma de Puebla se llevó a cabo una investigación sobre el efecto del extracto metanólico de *Psilocybe cubensis* en un modelo de depresión generado por estrés temprano en rata, teniendo el siguiente resultado, la administración aguda del extracto, tiene acción rápida y con mayor prevalencia en un tratamiento con sertralina, en la disminución de los episodios de inmovilidad en un modelo de depresión causado por estrés temprano (Ramírez 2020).

Un estudio realizado por Grandjean y sus colegas investigó los efectos de la psilocibina en la conectividad funcional en toda la región del cerebro en ratones, un posible mecanismo de acción por el cual la psilocibina produce efectos antidepresivos (Grandjean *et al.*, 2021).

3. MARCO TEORICO

Los pacientes de epilepsia del lóbulo temporal mesial (ELTm) a menudo experimentan una amplia gama de problemas cognitivos, psiquiátricos (Englot *et al.*, 2020). Generalmente los pacientes tienen antecedentes de convulsiones febriles en la infancia, asfixia prenatal e historia familiar de epilepsia (Araujo *et al.*, 2019). La ELTm es la más frecuente en los adultos entre el 25% y 35% de los casos generales de epilepsia, cuya anomalía anatómica más habitual es la esclerosis del hipocampo (Araujo *et al.*, 2019; McHugh *et al.*, 2008). Más del 80% de los pacientes con ELTm presentan auras que en la mayoría de las veces se manifiestan como ansiedad o miedo asociadas con síntomas viscerales, como náuseas (Araujo *et al.*, 2019; Sloviter 2008).

3.1. Crisis convulsivas

Una crisis convulsiva se define como a la alteración temporal de la función cerebral, producto de descargas excesivas, anormales y paroxismales que generan un desequilibrio entre la neurotransmisión excitatoria e inhibitoria, se pueden expresar alteraciones en estado de alerta y función motora (Fisher *et al.*, 2014). Las manifestaciones clínicas son muy variables, dependiendo del área cortical involucrada, pueden ser reactivas cuando son consecuencia de una respuesta cerebral a un estrés transitorio como traumatismo craneo – encefálico, fiebre, desequilibrios metabólicos, abuso de sustancias nocivas o lesiones permanentes cerebrales; son debidas a que están involucrados el hipotálamo, diencefalo e incluso el tronco cerebral (Yusta 2005).

3.2. Clasificación

La ILAE, divide las manifestaciones clínicas en crisis parciales, estas comienzan en un área hemisférica específica y las crisis generalizadas, comienzan en los dos hemisferios simultáneamente.

- ❖ Crisis generalizadas: Son aquellas que se inician en algún punto de una red neuronal que rápidamente involucra a redes distribuidas bilateralmente. pueden pertenecer a estructuras corticales o subcorticales.

❖ Crisis focales: Son aquellas que se originan en redes neuronales limitadas a un hemisferio.

❖ Crisis desconocida: Este término se usa en el caso de crisis que no es claro el inicio. Las descargas neuronales anormales focales pueden propagarse después de un tiempo desde su inicio y dar lugar a que la crisis parcial evolucione a una crisis parcial compleja o a una crisis generalizada, denominándose crisis parcial secundariamente generalizada. Una crisis parcial no produce alteración de la conciencia, se denomina crisis parcial simple y si la conciencia esta alterada se va a llamar crisis parcial compleja (Yusta 2005).

Tabla 1. Clasificación de crisis.

Clasificación de crisis	Características
Focal	Crisis focales con pérdida de conciencia Crisis focales motoras y no motoras Crisis bilaterales tónico - clónicas
Generalizada	Crisis de ausencia, mioclónicas, atónicas Crisis tónico-clónicas
Desconocida	Se desconoce el tipo de crisis.

Yusta 2005.

- 1.- Crisis de ausencia consiste de segundos de duración, se observan movimientos simples como parpadeo o muecas faciales.
- 2.- Crisis mioclónicas son sacudidas musculares bilaterales y simétricas, breves y sin alteración de a conciencia.
- 3.- Crisis tónicas son breves contracciones musculares más prolongadas, simétricas, con o sin empeoramiento de la conciencia y causan perdida de postura.
- 4.- Crisis atónicas consisten en una pérdida del tono bilateral con o sin empeoramiento del nivel de conciencia y muy frecuentemente causan caídas.

Las que tienen más relevancia son clónica – tónica, pues aparecen con más frecuencia, clasificándose en 5 fases:

- ❖ Fase 1.- Fase premonitoria, vaga sensación de una crisis eminente con irritabilidad previa a una crisis.
- ❖ Fase 2.- Sacudidas mioclonías.
- ❖ Fase 3.- Contracción tónica de los músculos, principalmente de la axial, los músculos respiratorios provocando cianosis y vocalizaciones al inicio de la crisis.
- ❖ Fase 4.- Aparición de las sacudidas clónicas, las cuales aumentan progresivamente de amplitud.
- ❖ Fase 5.- Fase post ictal, presentando hipotonía muscular generalizada, somnolencia y ausencia.

Las crisis generalizadas son debidas a que están involucrados el hipotálamo, diencéfalo y el tronco cerebral; las crisis cerebrales recurrentes van a ser secundarias a alteraciones en las interconexiones neuronales y del funcionamiento de los neurotransmisores excitadores e inhibidores como el glutamato y el GABA (Yusta, 2005).

La epilepsia es un trastorno cerebral que se caracteriza por una predisposición continua a la aparición de crisis epilépticas, producto de una actividad neuronal anormal, excesiva y sincrónica (Fisher *et al.*, 2014). La liga internacional de lucha contra la epilepsia (ILAE), define como una crisis convulsiva a la alteración temporal de la función cerebral, producto de descargas excesivas y anormales, que generan un desequilibrio entre la neurotransmisión excitatoria e inhibitoria, se pueden expresar alteraciones en estado de alerta y función motora (Fisher *et al.*, 2014). Las crisis generalizadas se presentan en ambos hemisferios y por alteración de la conciencia (Pérez 2015).

La epilepsia del lóbulo temporal mesial (ELTm) es una enfermedad neurodegenerativa crónica con alta prevalencia de trastornos psiquiátricos (Rocha *et al.*, 2015). Las comorbilidades cognitivas en la ELTm pueden ser significativas (Gourmaud *et al.*, 2019; Zenteno *et al.*, 2012). La ELTm es el tipo de epilepsia focal más frecuente en adultos, se caracteriza por tener el foco epileptogénico localizado en los lóbulos temporales, con signos y síntomas característicos que orientan el diagnostico, y una fisiopatología cada vez más conocida que permite un adecuado control de las crisis (Araujo *et al.*, 2019).

3.3. Comorbilidades en la epilepsia de lóbulo temporal mesial.

La depresión y la ansiedad, son comorbilidades psiquiátricas más común en pacientes con ELTm (Maguire *et al.*, 2014). La depresión es el trastorno psiquiátrico que se ha asociado con el lóbulo temporal mesial, especialmente en pacientes con atrofia del hipocampo izquierdo (Borges *et al.*, 2018). Estas condiciones pueden ocurrir como agudas, paroxísticas, eventos autolimitados que pueden pasar desapercibidos. Las convulsiones en sí mismas, se originan de un foco límbico, los tipos de depresión que pueden presentarse antes o durante son las siguientes. Depresión preictal puede presentarse horas antes de las crisis y suelen desaparecer después de las crisis, la depresión ictal, es la más común en pacientes con epilepsia del lóbulo temporal mesial, es breve y desaparece posterior a las crisis.

Por otra parte, la depresión post ictal, se asocia a pacientes con epilepsia parcial refractaria al tratamiento y epilepsia de lóbulo temporal mesial (Josephson *et al.*, 2017; Krauskopf *et al.*, 2013). Se ha reportado que la asociación entre epilepsia y los trastornos psiquiátricos generan problemas psicosociales e incrementan la vulnerabilidad para padecer trastornos psiquiátricos (Maguire *et al.*, 2014).

Como se ha mencionado, la depresión es la condición psiquiátrica más común asociada a la epilepsia ya que pueden compartir mecanismos patogénicos comunes que facilitan la aparición de uno en presencia del otro (Kanner, 2002). Donde se ha reportado que, durante la condición depresiva, ocurre un desequilibrio en la neurotransmisión monoaminérgica. Las monoaminas son moléculas derivadas de aminoácidos, entre ellos están los neurotransmisores o neuromoduladores (Pérez, 2018). Un neurotransmisor es una sustancia liberada por una neurona en la sinapsis química esto para que se lleve a cabo la comunicación de neurona a neurona a través de canales ionotrópicos (Pérez, 2018).

Los neurotransmisores monoaminérgicos como la 5-HT y la noradrenalina interactúan con los metabolitos glutamatérgicos, lo que provoca alteraciones de los circuitos neuronales, lo que genera que la hiperexcitabilidad neuronal se exprese como emociones deterioradas o como actividad convulsiva (Kondziella *et al.*, 2007). En ELTm, la hiperexcitabilidad y la pérdida de células neuronales en el hipocampo pueden evocar alteraciones del estado de

ánimo, atrofia neuronal y disminución el umbral convulsivo, estos mecanismos fisiopatológicos están obviamente fuertemente entrelazados (Kondziella *et al.*, 2007).

3.4. Fármacos antiepilépticos

El uso de fármacos antiepilépticos (FA) en el tratamiento de la epilepsia es común y generalizado (Lapenna *et al.*, 2017). Los antiepilépticos son fármacos para prevenir o disminuir la frecuencia y la severidad de las crisis epilépticas (Sabatier 2020). Los fármacos antiepilépticos deprimen la actividad del SNC, mediante la inhibición de las descargas eléctricas anormales (Pérez, 2018).

3.4.1. Mecanismo de acción

Los efectos antiepilépticos más importantes sobre la causa y la propagación de las crisis son:

- ❖ Inhibición de los canales de sodio
- ❖ Inhibición de los canales de calcio
- ❖ Promover la inhibición GABA
- ❖ Inhibir la excitación glutamatérgica

Los antiepilépticos ejercen acción en la desviación de la despolarización paroxismal (DPS). La DPS provoca que el potencial de reposo de una neurona se incremente por encima de un potencial de acción normal, el DPS inicia con la apertura de los canales Na^+ con la entrada de este ión se produce una despolarización sostenida y la descarga de alta frecuencia se deben a la estimulación de receptores glutamatérgicos, lo que ocasiona una lenta entrada de calcio (Ca^{+2}). Posteriormente de que se introduce, se lleva a cabo una hiperpolarización por activación de los canales a Cl^- , de los receptores GABA_A (Pérez, 2018).

La clasificación de los medicamentos antiepilépticos puede hacerse según la cronología de su desarrollo:

- ❖ Primera generación: Fenobarbital, Fenitoína, Etosuximida.
- ❖ segunda generación: Carbamazepina, valproato y benzodicepinas.
- ❖ tercera generación: gabapentina, lamotrigina, vigabatrina.

Los antiepilépticos tienen amplia gama de acciones y actúan directa o indirectamente sobre el origen o propagación de las crisis (González 2016). A pesar de que se han desarrollado nuevos fármacos de tercera generación, el 30% de los pacientes afectados por epilepsia continúan siendo refractarios a los FAE (Vidaurre *et al.*, 2019). La mayor parte de los medicamentos antiepilépticos tienen poco efecto sobre el foco epileptogénico, puesto que su efecto consiste en evitar la propagación de la descarga a estructuras vecinas normales, la modulación del metabolismo de GABA y la inhibición de la recaptación de GABA en la terminal sináptica, disminución de la excitación sináptica mediada por receptores ionotrópicos de glutamato (Laurence *et al.*, 2019).

Existen los antidepresivos tricíclicos que pueden disminuir las descargas epilépticas y facilita la transmisión de los impulsos a zonas sinápticamente alejadas y se consideran un mecanismo de propagación a estímulo (Ramírez, 2020). Se clasifican de acuerdo a su función, son de nuestro interés la clase A, que son moduladores monoaminérgicos:

A1, inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO).

A1A, irreversible no selectivo (tranilcipromina, fenelzina, isocarboxazida)

A2, inhibidores de la recaptación neuronal.

A2A, relativamente selectivo serotoninérgico ISRS, por ejemplo, fluvoxamina, sertralina, citalopram, paroxetina, escitalopram y fluoxetina.

3.5. Fármacos antidepresivos y ELTm

Los fármacos antidepresivos, en particular los ISRS se han convertido en la primera línea de tratamiento de la depresión y los trastornos de ansiedad en pacientes con epilepsia, el principal objetivo farmacodinámico de los ISRS es aumentar la concentración sináptica de monoaminas, en particular la 5HT; El papel patogénico de 5-HT en modelos animales de experimentación con epilepsia focal han demostrado una disminución de la concentración y

recambio de 5-HT del hipocampo en respuesta a la estimulación del núcleo del rafe (Kanner 2016). Sin embargo, los ISRS en el tratamiento de la depresión en pacientes epilépticos han sido algo contradictorio, esto debido a que algunos casos clínicos no controlados han informado un aumento de la frecuencia de las convulsiones después de la administración de ISRS (Kondziella *et al.*, 2007).

Por otra parte, se ha reportado, el efecto antiepiléptico de los receptores 5-HT_{1A}, asociado a una respuesta de hiperpolarización de membrana con un aumento de la conductancia de potasio, la estimulación de los receptores 5-HT_{1A} en las neuronas de relevo del tálamo da como resultado un aumento de la liberación de GABA y, en consecuencia, una disminución de la actividad excitadora necesaria para las descargas de pico-onda en modelos de crisis de ausencia (Kanner, 2016). Estudios recientes, han reportado a la fluvoxamina para el tratamiento como antidepresivo que actúa bloqueando la recaptación de serotonina en las hendiduras sinápticas del SNC, aumentando los niveles de serotonina en el cerebro. La fluvoxamina fue aprobada en 1994 (Dell'Osso *et al.*, 2005; Hierros., 2005). La fluvoxamina bloquea la recaptación de serotonina en la bomba de recaptación de serotonina de la membrana neuronal, lo que mejora las acciones de la serotonina en los autorreceptores 5HT_{1A}, también se ha demostrado que la fluvoxamina prácticamente no tiene afinidad por adrenérgico, β -adrenérgico, muscarínico, dopamina, histamina, GABA-benzodiazepina, opiáceos, 5-HT₁ o 5-HT₂, receptores, a pesar de tener afinidad por unirse a los receptores σ 1 (Dell'Osso *et al.*, 2005; Hierros, 2005). Sin embargo, la actividad intrínseca de los antidepresivos para reducir el umbral convulsivo a través de la alteración de la excitabilidad neuronal, los antidepresivos tricíclicos, como la fluvoxamina parecen ser los antidepresivos de menor riesgo, ya que produce efecto sobre la 5-HT a través de la estimulación de receptores 5-HT_{1A} en cuatro vías básicas que parten de los núcleos del rafe (Heerlein, 2002).

3.5.1. Serotonina

La serotonina (5- hidroxitriptófano) 5-HT está presente en todos los seres vivos, donde participa en numerosas funciones fisiológicas actuando como hormona o como neurotransmisor (López *et al.*, 2018). Las anomalías de la serotonina tienen implicaciones para la depresión y el ELTm, se ha reportado una disminución de la unión a los receptores

5-HT_{1A} en la amígdala, el hipocampo, la corteza temporal, la ínsula, el cíngulo anterior y el núcleo del rafe. por lo tanto, la baja actividad de 5-TH puede provocar hiperexcitabilidad neuronal subsecuente en el sistema límbico, A diferencia de los receptores 5-HT_{1A}, el potencial de unión de los receptores 5-HT_{2A} en la corteza suele aumentar en la depresión, este aumento puede revertirse mediante un tratamiento antidepresivo con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) (Lothe *et al.*, 2008).

La serotonina se sintetiza tanto en el núcleo como en las terminaciones, una vez sintetizada en el núcleo es transportada hacia las terminales sinápticos, donde la amina es liberada a través de Ca²⁺, una vez liberada, actúa sobre receptores, parte difunde al espacio extracelular y parte es receptada por la propia terminación nerviosa mediante un sistema transportador Na⁺ / K⁺ ATP-asa dependiente, siendo este último el principal mecanismo de regulación de su concentración extracelular y su disponibilidad para activar receptores (Casado, 2009).

3.5.2. Receptores serotoninérgicos

Se clasifican en 7 familias, se conocen como receptores serotoninérgicos 5-HT₁, 5-HT₂, 5-HT₃, 5-HT₄, 5-HT₅, 5-HT₆ y 5-HT₇, en este trabajo se tiene interés por el receptor 5-HT_{2A}. Sin embargo, el receptor de interés es 5-HT_{2A}, porque las propiedades bioquímicas y farmacológicas de dicho receptor en relación con su papel en los efectos de las drogas alucinógenas como el LSD, la mescalina y la psilocibina (López *et al.*, 2018). Los receptores 5-HT_{2A}, se localizan en la misma región en la que se encuentran los propios receptores, Los receptores 5-HT_{2A} son particularmente abundantes en el córtex prefrontal, una diana preferente de acción de alucinógenos, las alteraciones en la función de este receptor pueden contribuir a la patogenia de alteraciones mentales como esquizofrenia y depresión (Casado, 2009).

Los tratamientos más comunes para tratar la depresión, son los antidepresivos, estos fármacos pueden ser moduladores monoaminérgicos, la mayoría de los antidepresivos

elevan los niveles sinápticos de 5-HT y noradrenalina, la hipótesis de monoamina de la depresión, postula que la depresión surge de transmisión monoaminérgica alterada. La serotonina modula la excitabilidad neuronal en varias áreas del cerebro. En el hipocampo, los receptores 5-HT_{1A} postsinápticos pueden tener efectos excitadores o inhibidores al modular la conductancia de K⁺ y la hiperpolarización de la membrana. La 5-HT probablemente tiene un tono inhibitorio sobre la excitabilidad neuronal de la amígdala (Lothe *et al.*, 2008).

3.6. El papel de la serotonina como anticonvulsivo

El sistema serotoninérgico está implicado íntimamente en la regulación de las funciones neurológicas y psiquiátricas, las perturbaciones de lo que conduce a anomalías fisiológicas y funcionales incluyen, psicosis, impulsividad crónica, trastorno obsesivo compulsivo, bulimia y epilepsia (Potto *et al.*, 2019; Filip *et al.*, 2009; Waters, 2010). El hipocampo consta de receptores de serotonina tanto presinápticos como postsinápticos que desempeñan un papel en la neurotransmisión serotoninérgica (Potto *et al.*, 2019; Nordquist *et al.*, 2010). El receptor 5-HT₂ tiene actividad convulsiva, defendiendo la idea que durante el Estado Epiléptico (EE) una disminución en la unión podría proteger las áreas límbicas (Potto *et al.*, 2019; O'Dell LE *et al.*, 2000).

Los pacientes con ELTm, presentan una unión disminuida a los receptores 5-HT_{1A} dentro del rafe, tálamo, amígdala, neocorteza orbitofrontal, corteza cingulada anterior e hipocampo (Petrucci *et al.*, 2020). Los estudios en pacientes con epilepsia también han observado alteraciones inducidas por convulsiones en la expresión de los genes del transportador de serotonina (5-HTT), el 5-HTT es responsable de regular la disponibilidad de 5-HT en la terminal sináptica, los genes de 5-HTT son menos eficientes transcripcionalmente en pacientes con epilepsia, lo que potencialmente contribuye a reducir la recaptación de 5-HT (Petrucci *et al.*, 2020; Esmail *et al.*, 2015). Se observa una reducción en la actividad de 5-HTT en la corteza insular en pacientes con ELT deprimidos en comparación con aquellos sin depresión (Petrucci *et al.*, 2020; Rocha y *et al.*, 2007). La unión de 5-HTT también se reduce dentro del neocórtex de muestras post-mortem de pacientes con ELTm (Petrucci *et al.*, 2020). Por el contrario, la administración de fármacos aumenta la 5-HT disponible, como los ISRS, puede mejorar el control de las convulsiones en pacientes con epilepsia (Petrucci *et al.*,

2020). Los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS) son un grupo de fármacos antidepresivos tricíclicos, que son utilizados para el trastorno de depresión mayor, los antidepresivos ISRS más utilizados son los siguientes: fluoxetina , paroxetina sertralina, fluvoxamina, citalopram y escitalopram, aunque su mecanismo de acción esencial es la inhibición de la recaptura de serotonina, cada uno de los antidepresivos tiene un perfil ligeramente diferente con actividad clínica y efectos secundarios distintos e interacciones farmacológicas particulares (León *et al.*, 2008).

3.7. Generalidades del género *Psilocybe*

El género *Psilocybe* es un grupo de hongos que pertenecen a la familia Strophariaceae, En México se conoce un registro de 52 especies alucinógenas, (Guzmán, 2005). Se encuentra distribuido a través de tres regiones ecológicas (Suárez, 2018).

- ❖ vegetación tropical, altitud de 0 a 1000 msnm.
- ❖ Bosques mesófilos, en transición, tropicales y templados

Taxonomía:

Reino: Fungí

División: Basidiomycota

Clase: Agaricomycetes

Orden: Agaricales

Familia: Strophariaceae

Género: *Psilocybe*

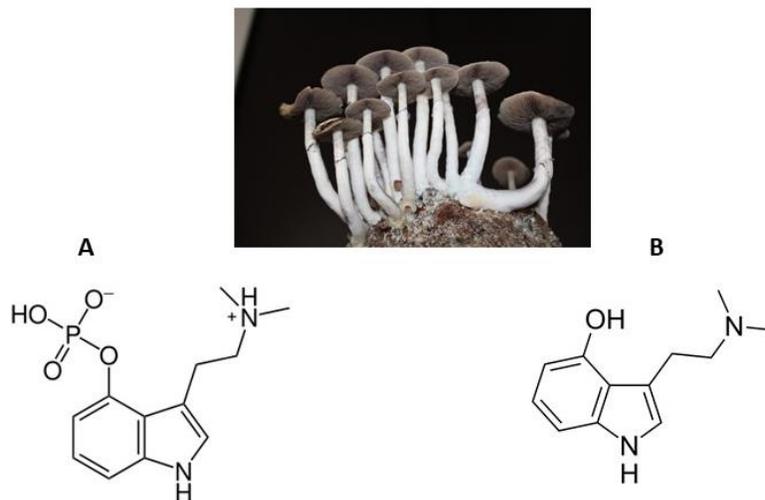


Figura 1.- Hongo *Psilocybe cubensis*. A) Psilocibina 4-fosforiloxi-N, N-dimetiltriptamina, fórmula molecular: $C_{12}H_{17}N_2O_4P$, peso molecular: 284.25 g/mol, solubilidad en metanol, etanol y en agua, receptor 5-HT_{2A}. B) 4-hidroxi-N, N-dimetiltriptamina, fórmula molecular $C_{12}H_{16}N_2O$, peso molecular: 204.27 g/mol.

Los hongos psicoactivos pertenecen al género *Psilocybe*, sus principales alcaloides son psilocibina y psilocina (Putze, *et al.*, 2013). Es una especie coprófila que fructifica en el estiércol vacuno de las praderas en zonas tropicales (Villasante *et al.*, 2012). Su reproducción es a lo largo del año dependiendo del grado de humedad, sus características morfológicas son las siguientes:

Píleo: hemisférico, cónico, convexo o campanulado, de color café, oscuro, blanquecino-amarillo, la superficie es viscosa, lubricada y en pocas ocasiones seca, mide aproximadamente de 4 – 15 cm x 5-15 cm

Laminas: son de color café, gris violeta, café violáceo y en ocasiones café purpura

Estípite: Es central cilíndrico, carnoso puede ser fibrosos, la superficie del estípite es lisa, blanca, blanquecina, amarilla o de color café.

Basidiosporas: Las basidiósporas son pequeñas (4-5 μm) o muy grandes (16-22 μm)

Espora: Es de color café violeta oscuro, gris violeta oscuro, café purpura o lila oscuro.

(Ramírez 2020; Suárez, 2018).

Al cortar los cuerpos fructíferos, inmediatamente se tornan de color azul oscuro en el sitio de la lesión, sin embargo, los especímenes de *Psilocybe* pueden volverse azules a medida que envejecen (Lenz *et al.*, 2019).

Los principios activos de *Psilocybe sp.* son derivados de la triptamina, psilocibina y psilocina (Campuzano, 2015). Son alcaloides que tienen una fuerte relación con la serotonina ya que se une a los receptores 5-HT y actúa como agonista de los receptores 5-HT_{2A} (Thiago *et al.*, 2010). Los hongos psicoactivos han sido utilizados por civilizaciones antiguas durante miles de años con fines religiosos, culturales y medicinales (Arce *et al.*, 2020). Los aztecas utilizaban los hongos en ceremonias sagradas de adivinación de sanación (López, 2014).

Durante la conquista española del imperio azteca, cuando Tezozómoc describió la ingestión de hongos sagrados durante la coronación del emperador azteca Moctezuma II en 1502. Los españoles quedaron estupefactos al ver cómo los nativos adoraban a sus dioses, el conocimiento fue quedado culto en manos de los chamanes, después de la conquista de México, hasta que en 1955 el etnomicólogo Gordon Wasson conoce a la curandera María Sabina en México, quien lo introdujo a las ceremonias sagradas. En 1958, Heim envió

muestras de hongos a Hofmann, para poder realizar el análisis químico; en ese año Hofmann descubrió que la psilocibina y la psilocina eran los principios activos de los hongos alucinógenos (Hofmann, 2000). En 1959 fue comercializada con el nombre de Indocybin® (López, 2014).

En diferentes zonas de México, principalmente en Oaxaca, los mazatecos hacen ceremonias que duran toda la noche y son llevadas a cabo por un chamán, la finalidad de esto es un ritual de curación y sanación, utilizando los hongos como medio de comunicación con las energías espirituales (López, 2014; Geiger *et al.*, 2018). En 2004, investigadores de la Universidad de California en los Ángeles (UCLA) realizaron ensayos clínicos con psilocibina para el tratamiento del dolor, la ansiedad y la depresión en pacientes con cáncer en estadio avanzado teniendo resultados favorables (Maguirre, 2014).

3.8. Farmacología

El principal metabolito secundario es psilocibina (0-fosforil-4-hidroxi-N-dimetiltriptamina), al ser ingerido es sometido a una desfosforilación y se transforma en psilocina (4-hidroxi-N-dimetiltriptamina); también poseen otros compuestos químicos como la baeocistina o norbaeocistina. Sin embargo, la psilocina posee un potencial alucinógeno mayor, ya que atraviesa las barreras entre los capilares y las neuronas del cerebro. (Arce *et al.*, 2020).

La psilocibina principalmente interacciona con los receptores 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C} como agonista, las triptaminas alucinógenas presentan una afinidad relativamente alta por los receptores 5-HT_{2A} de serotonina. Aunque los receptores 5-HT_{1A}/2C modulan los efectos de los alucinógenos serotoninérgicos, la activación de los receptores de glutamato frontocorticales secundarios a la liberación de glutamato relacionada con el receptor 5-HT_{2A} de serotonina (Martínez, 2019). La estructura molecular de la psilocibina es muy similar a la serotonina y ejerce la unión de receptores 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{1C}. Las propiedades psicoactivas de la psilocibina se deben principalmente a que es agonista o agonista parcial del receptor 5-HT_{2A}, dicho agonismo se asocia con la excitación neuronal (Bouso, 2013).

Tabla 2. Dosis de *Psilocybe cubensis*

Efectos	Gramos (g) de hongos secos	Miligramos (mg) de psilocibina
Efecto umbral	0,25 g	2 mg
Suave	0,25 – 1 g	2 – 4 mg
Medio	1 – 2,5 g	4 – 8 mg
Fuerte	2,5 – 5 g	8 – 20 mg
Muy fuerte	5 + g	20 + mg

Hurtado, 2009.

3.8.1. Farmacocinética

Los efectos psicométricos observados tras el consumo de esta sustancia derivan de la estimulación de los receptores centrales de la serotonina 5-HT_{2A}, 5-HT_{1A}. La psilocibina, de forma indirecta, a través de los receptores 5-HT, aumenta la liberación de dopamina un efecto que se correlaciona con los síntomas de despersonalización y euforia (Serés, 2016; Mackenna, 1992).

En el cuerpo humano, la psilocibina se metaboliza rápidamente en la mucosa intestinal, mediante desfosforilación, en el compuesto activo psilocina, que es captada con facilidad por los tejidos, se absorbe algo más del 50% de la psilocina consumida y se distribuye de una forma uniforme por todo el cuerpo, incluido el cerebro. El inicio de la acción de la psilocibina se produce entre 20 y 40 minutos después de su administración oral. Alcanza su máximo a los 60 – 90 minutos y tiene una duración de 4 a 6 horas. Los efectos desaparecen casi en su totalidad en 6 – 8 horas y totalmente en 24 horas, su concentración alcanza el límite de la detección alrededor de las 7 horas. La psilocibina se excreta por la orina intacta del 3 al 10% y el resto en forma de glucurónico (Serés, 2016; Hasler, 2004).

Los efectos van desde sensaciones suaves de relajación, vértigo, euforia, realce visual (colores más brillantes), trastornos visuales (superficies en movimiento) hasta estimulación mental, a esto se le conoce como “buen viaje”, y las distorsiones sensoriales pueden ir

acompañadas de inquietud, falta de coordinación, falta de noción del tiempo o la distancia, sensación de irrealidad o incluso despersonalización, delirios, percepción alterada de eventos reales, imágenes y rostros o alucinaciones reales, a estos efectos se les conoce como “mal viaje”, los efectos fisiológicos no son significativos pueden incluir: mareos, náuseas, dolor muscular, escalofríos, dilatación de las pupilas, cefalea, aumento leve o moderado de la frecuencia cardíaca (Martínez, 2019). El perfil de seguridad es relativamente seguro, los hongos no son físicamente adictivos ni pueden causar dependencia psicológica, la toxicidad aguda de la psilocibina es baja (Martínez, 2019).

3.8.2. Farmacodinamia

Una vez que la psilocibina se ingiere, se absorbe y sufre un metabolismo hepático de primer paso donde se desfosforila rápidamente en psilocina psicoactiva. La psilocina ingresa a la circulación sistémica y atraviesa el cerebro, donde puede ejercer sus efectos psicoactivos. La psilocibina se somete a un metabolismo de fase I como de fase II, el metabolismo de la fase I implica la oxidación de psilocina a 4-hidroxiindol -3-acetaldehído y posterior oxidación a ácido 4-hidroxiindo-3-acético o reducción a 4-hidroxitriptofol. El metabolismo de fase II, a través de UGT1A10 en el intestino delgado y UGT1A9 en el hígado, da como resultado la formación de psilocina. La vida media de la psilocina debe ser de aproximadamente 3 h +/- 1 h en adultos sanos, según las características individuales y la vía de administración (Brown *et al.*, 2017; Geiger *et al.*, 2018). La psilocina tiene actividad en histamina -1, receptores alfa-2A y 2B, receptores y dopamina-3, también inhibe el transportador de serotonina dependiente de sodio (TSDS), la desactivación de TSDS da como resultado concentraciones más altas de serotonina que permanecen en la hendidura sináptica después de la liberación de serotonina estimulada, lo que permite la activación repetida de neuronas posganglionares serotoninérgicas (Brown *et al.*, 2017).

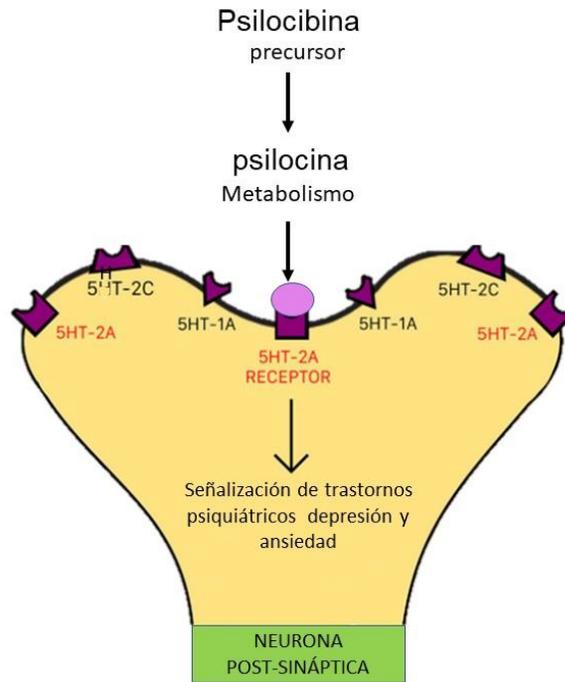


Figura 2. Mecanismo de acción de la psilocibina. La psilocibina se une con alta afinidad al receptor 5-HT_{2A}. Los receptores de serotonina se encuentran densamente ubicados en áreas del cerebro que son responsables de la mediación de trastornos psiquiátricos, de estado de ánimo.

3.8.3. Usos terapéuticos reportados

En los últimos años, un número creciente de estudios con voluntarios humanos han comenzado a explorar los beneficios terapéuticos de la psilocibina y otros alucinógenos para tratar una serie de trastornos psiquiátricos de elevada complejidad, como la depresión crónica, el trastorno por estrés postraumático, ansiedad asociada a enfermedades terminales y dependencia a alcohol y tabaco (Fernández, 2019). Un estudio de prueba de concepto sobre el tratamiento de alcoholismo a través de la psilocibina, la abstinencia aumentó significativamente después de la administración de psilocibina y se mantuvo en gran medida durante el seguimiento hasta las 36 semanas, la intensidad de la primera sesión se correlaciono fuertemente con el comportamiento en la continuación del estudio, así como la disminución del deseo y el aumento de la autoeficacia de la abstinencia, el porcentaje de días de consumo y consumo excesivo de alcohol disminuyó durante las semanas 5 – 12 en relación con el valor inicial (Geiger, 2018).

Por otra parte, se ha reportado en pacientes con depresión resistente al tratamiento, no presento efectos adversos graves o inesperados, dos meses después los cambios positivos sostenidos en su comportamiento (Griffiths *et al.*, 2011). Dos estudios mostraron el uso prometedor de un psicodélico como la psilocibina para tratar a los pacientes con cáncer en etapa avanzada con depresión y ansiedad, ambos informaron reducciones a largo plazo de la ansiedad y depresión, la angustia existencial y una mejor calidad de vida después de una sola de dosis oral de psilocibina (Bogenschutz *et al.*, 2015).

En ratas y ratones después de la administración oral de extractos de hongos los niveles plasmáticos máximos se alcanzan después de aproximadamente 90 min. En los ratones, antes del cerebro la psilocibina se acumula en los riñones y el hígado y es excretada en orina y heces. La dosis letal para ratas y ratones es de 280 – 285 mg/kg (Tylš *et al.*, 2014). En un estudio de comportamiento de enterrar canicas en ratones que imita la ansiedad y el trastorno obsesivo-compulsivo (TOC), Matsushima y sus colegas informaron los hallazgos que en dosis de 0.1 a 1.0 g/kg, de *Psilocybe argentipes* el extracto de hongo fue más eficaz que la psilocibina pura sola para reducir el comportamiento de enterramiento de mármol sin afectar la locomoción general (Lowe *et al.*, 2021).

Síntesis de L-Triptófano a psilocibina.

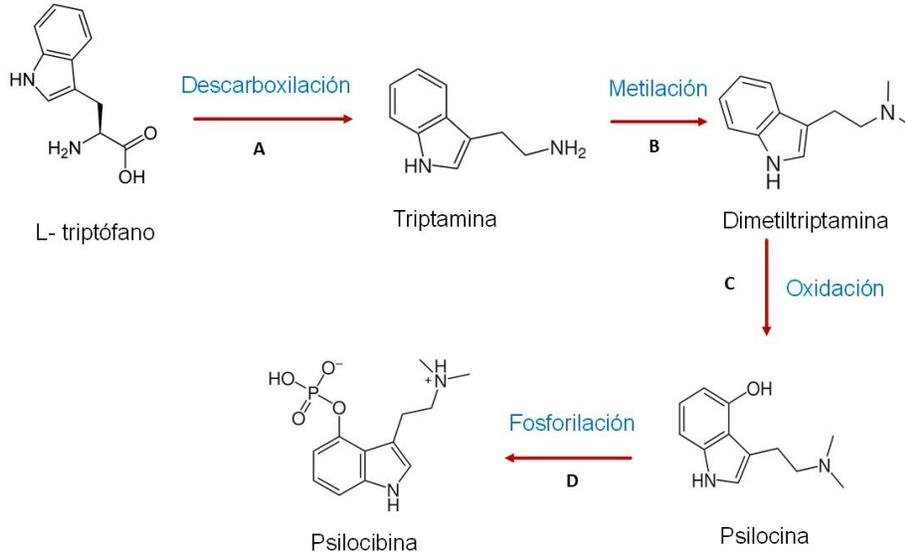


Figura 3. Síntesis de Triptófano a psilocibina. El proceso biosintético comienza con L- triptófano que se descarboxila A) triptamina a través de la enzima PsiD. se hidroxila para formando norbaeocistina, se metila la norbaeocistina, B) ocurre una metilación para formar Dimetiltriptamina, C) ocurre una oxidación formando Psilocina. D) mediante una fosforilación se convierte en psilocibina.

Los eventos adversos más comunes asociados con la ingestión de hongos son gastroenteritis, depresión respiratoria, desorientación, espasmos musculares, midriasis, náuseas, vomito diarrea, taquicardia, ansiedad, convulsiones, agresividad. “flashbacks” Sin embargo el proceso de intoxicación dura aproximadamente más de una hora y las personas que ingieren estos hongos se recuperan por completo, además no crean dependencia (Geiger *et al.*, 2018).

3.9. Pentilentetrazol

El PTZ es un agente químico que actúa como antagonista en el receptor GABA_A (Pérez, 2018). El modelo de inducción por PTZ es útil para evaluar las convulsiones clónico – tónicas generalizadas, ya que tiene semejanza a las que se presentan en humanos (Ramos *et al.*, 2012).

El PTZ se administra por vía subcutánea sobre animales sanos, en un lapso menor de 30 min después de la aplicación se presenta una crisis, se pueden observar 5 fases:

- ❖ Fase 1.- Piloerección, movimiento de bigotes, movimiento de cabeza.
- ❖ Fase 2.- Sacudidas y Posición de canguro
- ❖ Fase 3.- Clonus de extremidades anteriores
- ❖ Fase 4.- Crisis clónica generalizada con pérdida de la postura
- ❖ Fase 5.- Crisis tónica generalizada

El modelo de PTZ, permite la evaluación de sustancias con propiedades anticonvulsivantes (Ramos *et al.*, 2012).

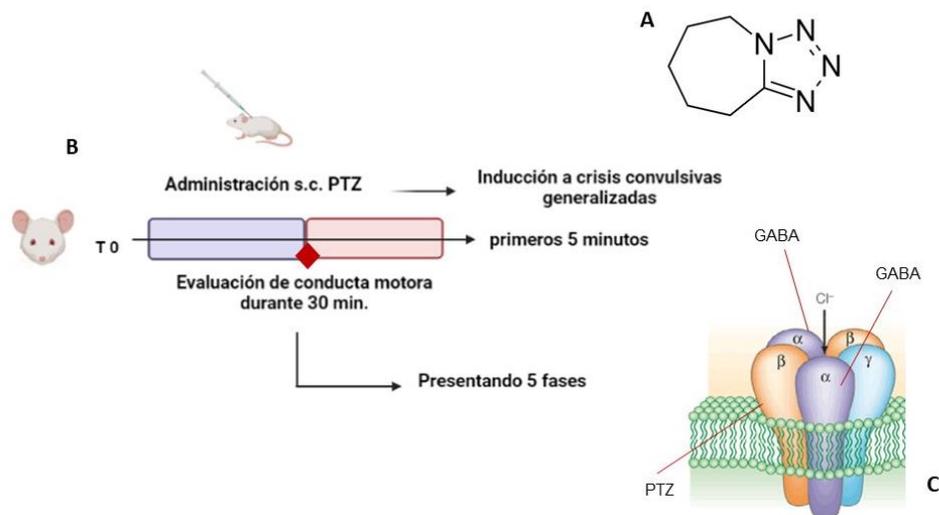


Figura 4. Pentilentetrazol. A) Modelo de crisis convulsivas generalizadas inducidas por Pentilentetrazol (PTZ): administración s.c. de PTZ y evaluación motora, donde el rombo rojo indica el inicio de fase 5, correspondiente a las crisis convulsivas generalizadas, el cual se mantuvo durante 30 min. B) Estructura molecular de Pentilentetrazol. C) Modelo del sitio de unión de PTZ en el receptor GABA_A.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La epilepsia es una enfermedad de alta prevalencia caracterizada por convulsiones espontáneas recurrentes. Los pacientes con epilepsia de lóbulo temporal presentan una unión disminuida a los receptores 5-HT_{1A}, lo que genera problemas emocionales y psicopatológicos, lo cual forma el desarrollo de comorbilidades como la depresión, ansiedad, etc. Los trastornos psicopatológicos parecen ser aún más evidentes en pacientes con epilepsia de lóbulo temporal mesial, refractarios al tratamiento farmacológico, especialmente en aquellos con foco en el hemisferio derecho, esto porque el hemisferio derecho está implicado en el procesamiento emocional. Por tal razón, la depresión es más frecuente en pacientes con ELTm. Los pacientes cuyo foco convulsivo se localiza en el lóbulo temporal presentan una disminución en el metabolismo del lóbulo temporal y disfunción en el hipocampo por lo cual los pacientes con ELTm son propensos a sufrir lesiones accidentales leves y graves, poniendo en riesgo a los pacientes con epilepsia en mayor riesgo de complicaciones médicas (Petrucci *et al.*,2019). Aproximadamente un tercio de los pacientes con epilepsia no lograrán la ausencia de convulsiones con el tratamiento médico y se volverán refractarios a los tratamientos convencionales (Petrucci *et al.*,2019).

5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿El extracto etanólico de *Psilocybe cubensis* tendrá un efecto anticonvulsivo sobre las crisis convulsivas generalizadas mediante el incremento del receptor a serotonina 5-HT_{2A}?

6.JUSTIFICACIÓN

Los pacientes con epilepsia del lóbulo temporal a menudo experimentan problemas cognitivos, psiquiátricos como depresión (Lothe *et al.*, 2008). Durante la condición depresiva, ocurre un desequilibrio en la neurotransmisión monoaminérgica por ello la serotonina está involucrada en la fisiopatología del trastorno de depresión debido a que los síntomas depresivos en pacientes con epilepsia del lóbulo mesial se asocian con una alteración de receptores 5-HT_{1A} y 5-HT_{2A} (Petrucci *et al.*,2019).

La 5-HT desempeña un papel importante en la patología de las convulsiones y la epilepsia, porque presentan una unión disminuida a los receptores 5-HT_{1A} dentro del rafe. Sin embargo, el aumento de la densidad del receptor 5-HT_{1A} dentro del hipocampo se asocia con una mayor duración de la enfermedad con ELTm (Rocha *et al.*, 2007). Por ello hay déficits de 5-HT en pacientes con ELTm, la administración de fármacos antiepilépticos utilizados en el tratamiento puede mejorar el control de las convulsiones generalizadas. Sin embargo, no siempre pueden tener efectos sistémicos deseables. El empleo de agonistas de la serotonina tenga posibles propiedades farmacéuticas para tratamientos preventivos futuros contra crisis convulsivas y que puedan mejorar la calidad de vida en pacientes de alto riesgo y reducir las comorbilidades asociadas con epilepsia de lóbulo temporal. Es por ello los alcaloides triptamínicos como la psilocibina, tenga un posible efecto anticonvulsivo, puesto que es utilizado para tratar trastornos psiquiátricos como la depresión, debido a su semejante forma molecular de la serotonina. Ya que se ha reportado que *Psilocybe cubensis* posee potencial terapéutico, debido al conocimiento de farmacodinamia, farmacocinética, perfil de seguridad y potencial nulo para causar adicción.

Por lo tanto, fue de nuestro interés evaluar el efecto anticonvulsivo del extracto de *Psilocybe cubensis*, cuyo efecto farmacológico se ha reportado previamente como antidepresivo y ansiolítico actuando la expresión del receptor 5-HT_{1A} y 5-HT_{2A}, sobre la actividad convulsiva generalizada inducida por Pentilentetrazol.

7.HIPOTESIS

El extracto etanólico de *Psilocybe cubensis* tendrá un efecto anticonvulsivo sobre el modelo de crisis convulsivas inducidas por Pentilentetrazol en ratones.

8. OBJETIVOS GENERAL

Evaluar el efecto anticonvulsivo del extracto etanólico de *Psilocybe cubensis* sobre el modelo de crisis convulsivas generalizadas inducidas por Pentilentetrazol.

8.1. Objetivos particulares

8.1.1. Obtener un extracto etanólico del cuerpo fructífero de *Psilocybe cubensis*.

8.1.3. Evaluar el efecto anticonvulsivo a diferentes dosis del extracto etanólico de *Psilocybe cubensis* en ratones.

8.1.4. Evaluar la expresión del receptor 5HT2A en tejido de corteza temporal e hipocampo por medio de la técnica de análisis Western blot.

9. Materiales y métodos

9.1. Tipo de estudio:

Estudio experimental, comparativo y longitudinal

9.2. Universo de estudio

Se utilizaron ratones macho de la cepa Balb/C

9.3. Criterios de inclusión

Ratones machos, sanos de la cepa Balb/C de 2 a 3 meses de edad, con un peso de 20 a 30 g.

9.4. Criterios de exclusión

Ratones enfermos, que no cumplan el peso requerido al iniciar el experimento o mueran antes de ser sometidos al experimento.

a. Variables independientes

Pentilentetrazol (PTZ)

Solución salina

Psilocybe cubensis

Fluvoxamina

b. Variables dependientes

Crisis convulsivas generalizadas

Expresión de receptor 5-HT_{2A} en el hipocampo y corteza temporal.

10. METODOLOGIA

10.1. Medios y condiciones de cultivo del hongo *Psilocybe* spp.

El medio de cultivo sólido utilizado para el crecimiento miceliar es Buffer de Fosfatos Sólido más cereal (BFS+C) el cual se preparó de la siguiente manera: extracto de malta al 3 %, cereal al 2% y agar al 0.17 % disueltos en agua destilada. Posteriormente, se esterilizo en autoclave durante 25 min. a 120 °C. Una vez estéril, el medio se vació en cajas petri en la campana de extracción, se dejaron 24 horas con temperatura controlada de 27°C, antes de utilizarse verificando la ausencia de contaminantes para inocularlas con las respectivas cepas. Se dejaron por un periodo de 20 días o hasta que el medio de cultivo se observe colonizado para poder utilizar 3 fragmentos de 0.5 mm de cepa e introducirlos en el medio líquido.

El medio de cultivo líquido utilizado es el Buffer de Fosfatos Liquido + Cereal (BFL+C) el cual se prepara de la siguiente manera: extracto de malta al 3% y cereal al 2%, disueltos en agua destilada. posteriormente, se esterilizo en autoclave durante 25 minutos a 120°C. Una vez estéril, se llevaron los matraces Erlenmeyer en la campana de extracción para inocularlos con tres fragmentos de 0.5 mm de cada cepa utilizada. Los cultivos se mantuvieron en agitación constante a 150 (rpm) revoluciones por minutos, con temperatura controlada de 27°C, y se mantuvieron por un periodo de tiempo de 20 días o hasta que el medio de cultivo se observe t-totalmente colonizado. Posterior al cultivo en agitación, los matraces se dejaron en reposo durante 10 días para estimular la producción de metabolitos de origen indólico.

10.2. Animales de experimentación

Los ratones se mantuvieron en cajas de acrílico, a temperatura ambiente regulada de 23°C manteniendo un ciclo de luz / oscuridad de 12 h con agua y comida, en el bioterio de estancia de la Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Neurológicas del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Todos Los procedimientos de uso, manejo y cuidado de los animales fueron aplicados bajo la Norma Oficial Mexicana (NOM-062-ZOO-1999).

10.3. Inducción y manejo del modelo de crisis convulsivas inducidas por Pentilentetrazol.

El modelo experimental se realizó con ratones machos de la cepa Balb/C, que fueron seleccionados de acuerdo al peso, distribuidos al promedio de peso en 3 lotes de 12 ratones. Se evaluó las dosis del extracto etanólico de *Psilocybe cubensis*: 2.72 mg/kg, 3.48 mg/kg, 4.24 mg/kg, 5 mg/kg, 5.76 mg/kg i.p., Las dosis se calcularon de acuerdo a la dosis enteógena es de 2 – 5 mg, esta reportada en la literatura, diluido en solución salina, como fármaco control se empleó la Fluvoxamina 20 mg/kg i.p. Los tratamientos control y experimental se administró 30 minutos antes del PTZ 35 mg/kg, s.c., Se registraron las latencias de inicio y la severidad de la actividad convulsiva por medio de la evaluación de la conducta motora posterior a la administración de PTZ.

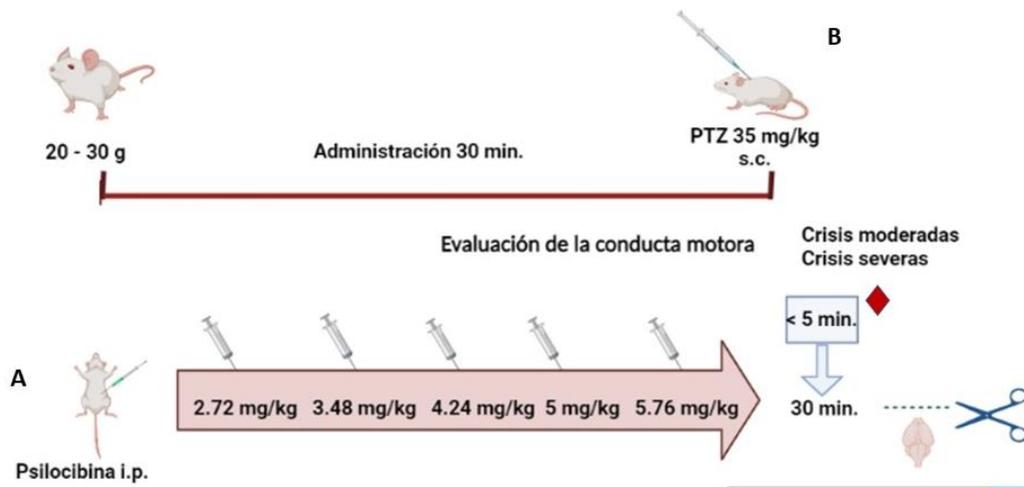


Figura 5. Diseño experimental. Evaluación del efecto anticonvulsivo del extracto etanólico de *Psilocybe cubensis* A) Modelo del efecto anticonvulsivo con el extracto etanólico de *Psilocybe cubensis* en diferentes dosis B) Administración de Pentilentetrazol (PTZ) vía s.c. 35mg/kg, para evaluar la conducta motora y crisis moderadas y crisis severas. Posterior a los 30 min. Se sacrificarán a los ratones.

Tabla 3. Escala de Racine para la evaluación de crisis convulsivas inducidas en el modelo PTZ en ratón.

Escala	Descripción
0	Sin respuesta
1	Inmovilización, movimientos faciales
2	Sacudidas mioclónicas cortas y clonus de miembros anteriores
3	Posición de canguro, crisis clónica generalizada
4	Caída con pérdida de postura
5	Extensión tónica – muerte

Enrique, 2016.

10.4. Técnica de análisis.

10.4.1. Western blot

- Obtención de tejido y extracción de proteínas:

Cada grupo experimental fue sacrificado por decapitación a los 30 min. Se obtuvo el cerebro y se diseccionó la región del hipocampo y la corteza cerebral, el tejido fue clasificado según el grupo correspondiente y almacenado a -79°C hasta su procesamiento. Posteriormente se realizó una extracción de proteínas empelando buffer de lisis. Las muestras se centrifugaron durante 30 min a 12.500_{rpm} a -4°C (DUAB DM0412).

Posteriormente se obtuvo el sobrenadante de cada muestra y se realizó la cuantificación de proteínas correspondiente, la lectura de las muestras se realizó por espectrofotometría a una longitud de onda de 590nm. Obteniendo los datos de absorbancia para cada muestra.

Se realizó la electroforesis de 60 μg de proteína de cada muestra, para identificar por peso molecular el receptor 5-HT_{2A} en un SDS al 12% (Bis-acrilamida al 30%, TRIS base 1.5M pH 8.8, SDS 10%, H₂O destilada), con una porción de la parte concentradora al 4% (Bis-acrilamida al 30%, TRIS base 0.5 M pH 6.8, SDS 10%). La electroforesis se realizó durante 2h /30 min aproximadamente, con una intensidad de corriente de 70 ven buffer de corrida (BioRad Laboratories, USA). Posterior al tiempo de la electroforesis, se realizó la transferencia semi-seca de las proteínas separadas por peso molecular (Trans-Blot® SD

Cell BioRad) en membranas de nitrocelulosa de 45 µg (BioRad Laboratories, USA), utilizando buffer de transferencia, durante 1 h, con una intensidad de corriente 20 v. Posterior al tiempo de transferencia, se realizaron 3 lavados de 5 min. a cada membrana con PBS, se bloquearon sitios inespecíficos con la leche Svelty® diluida en PBS-Tween al 10% previamente filtrada durante 1 h, después del tiempo de bloqueo, cada membrana se incubo en anticuerpo (ac) primario: 5-HT (sc – 28962 anti rabbit polyclonal, Santa Cruz Biotechnology) a una dilución de 1 µL:1000 µL, durante 24 h. Transcurrido el tiempo de incubación de ac primario, se realizaron 3 lavados de 5 min. cada uno, con PBS-Tween y se colocó el anticuerpo secundario correspondiente durante 1h/30min. Posterior al tiempo de incubación se realizaron tres lavados de 5 min cada uno con PBS-Tween y 2 con PBS, Finalmente, cada membrana fue revelada por quimioluminiscencia, utilizando una foto documentador (Fusion FX). Como proteína control β-Actina (sc-47778 anti mouse monoclonal Santa Cruz Biotechnology).

10.5. Análisis Estadístico

Para el análisis de las latencias de la actividad convulsiva y el número de crisis severas y moderadas registrados en los grupos control y experimental se empleó un ANOVA de una vía seguido de la prueba de comparación múltiple de Tukey con un criterio de significancia de $p < 0.05$. Los datos obtenidos se presentan como el promedio \pm error estándar (EE). Los cambios en los valores de la sobrevivencia en los grupos control y experimental, se reportaron en porcentaje.

Para el análisis de la expresión del receptor 5-HT_{2A} en tejido de hipocampo y corteza cerebral temporal, se empleó un ANOVA de una vía seguido de la prueba de comparación múltiple de Bonferroni's, con un criterio de significancia de $p < 0.05$.

11. Resultados

Obteniendo favorablemente la producción de biomasa en menor tiempo que en cultivo sólido, además de facilitar la dispersión del hongo y reducir los vectores contaminantes. Un cultivo de esta índole es la opción más viable si se quiere escalar procesos fermentativos en caso de metabolitos indólicos con propiedades farmacológicas. Por otro lado, el uso de cultivo sumergido puede beneficiar la producción de metabolitos secundarios.

11.1. Extracto de *Psilocybe cubensis*

Se activo la cepa 40 del laboratorio de micología del Centro de Investigaciones Biológicas de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos (UAEM) se procedió a realizar micelio para posteriormente inocular unidades de producción, en un tiempo transcurrido de 35 días, donde se obtuvo la primera cosecha, siendo la última en un total de 50 días; los carpóforos fueron secados a temperatura ambiente. Se utilizaron 140 gramos en peso secos de *Psilocybe cubensis*, se macero durante 48 horas en un volumen de 400 mililitros de etanol, se usó este solvente por su alta polaridad. Posterior a esto se dejó evaporar por completo a temperatura ambiente durante 5 días. (Ramírez, 2020).

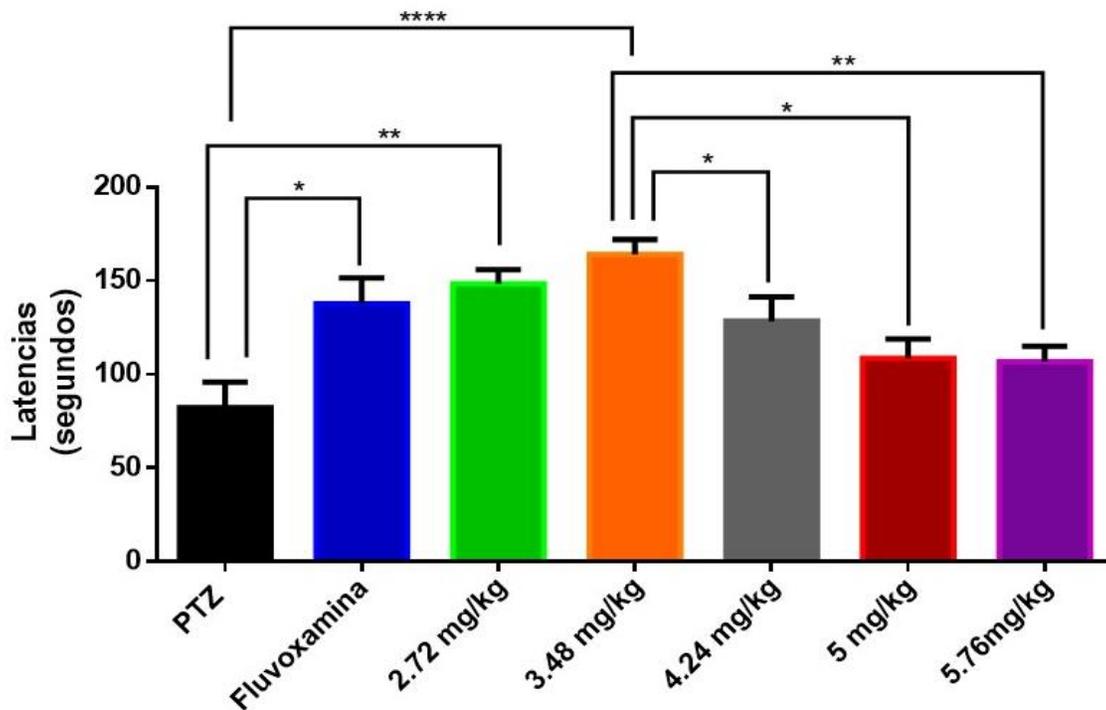
11.3. Evaluación el efecto anticonvulsivo a diferentes dosis del extracto etanólico de *Psilocybe cubensis* en ratones.

Durante la evaluación del efecto anticonvulsivo del extracto etanólico de *Psilocybe cubensis*, se observó un incremento en las latencias de las dosis bajas de 2.72 mg/kg y 3.48 mg/kg con una diferencia significativa de $**P < 0.001$ y $****P < 0.0001$ respectivamente, en comparación con el grupo control PTZ. De igual forma, el grupo 3.48 mg/kg mostro un incremento de las latencias en comparación con los grupos de dosis altas 4.24 mg/kg, 5 mg/kg y 5.76 mg/kg con una diferencia significativa $*P < 0.01$ y $**P < 0.001$ (Gráfica 1).

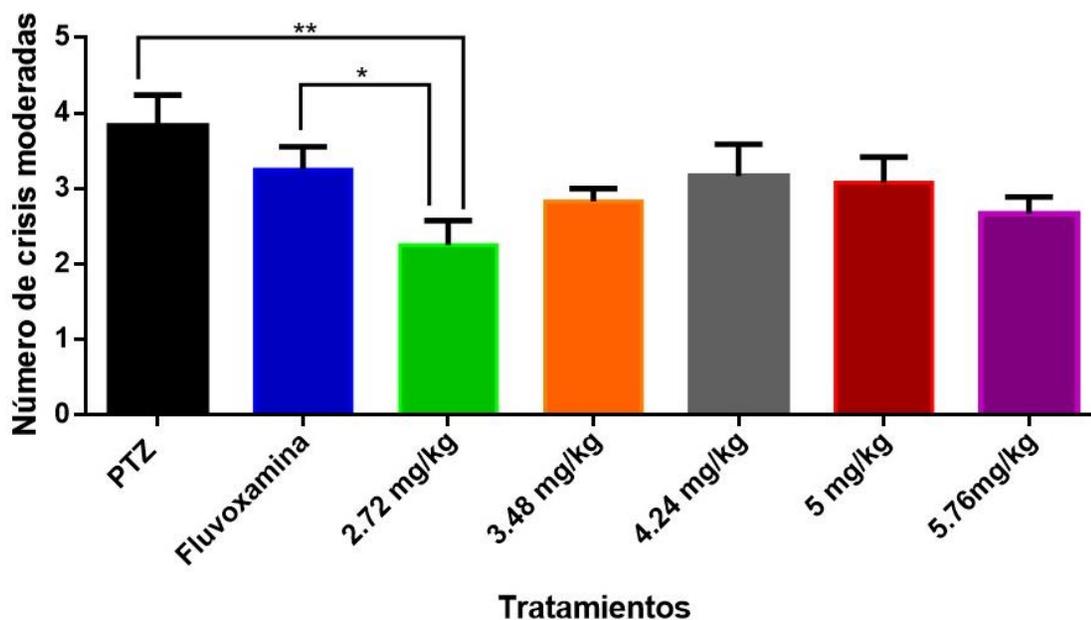
Por otra parte, durante la evaluación de la severidad de la actividad convulsiva se observó que el grupo 2.72 mg/kg mostro un menor número de crisis convulsivas , mostrando menor número de crisis moderadas con una diferencia significativa $**P < 0.001$ y $*P < 0.01$ en comparación con los grupos PTZ y Fluvoxamina, con porcentaje de sobrevivencia del 91.6% en comparación con los grupos control PTZ y control fármaco Fluvoxamina los cuales mostraron un porcentaje de sobrevivencia del 58.3 y 50% respectivamente (Gráfica 2).

De igual forma, la dosis de 3.48 mg/kg *Psilocybe cubensis* mostró un menor número de crisis convulsivas severas con una diferencia significativa $*P < 0.01$ en comparación con el grupo PTZ y con el grupo de 5 mg/kg *Psilocybe cubensis* (Gráfica 3).

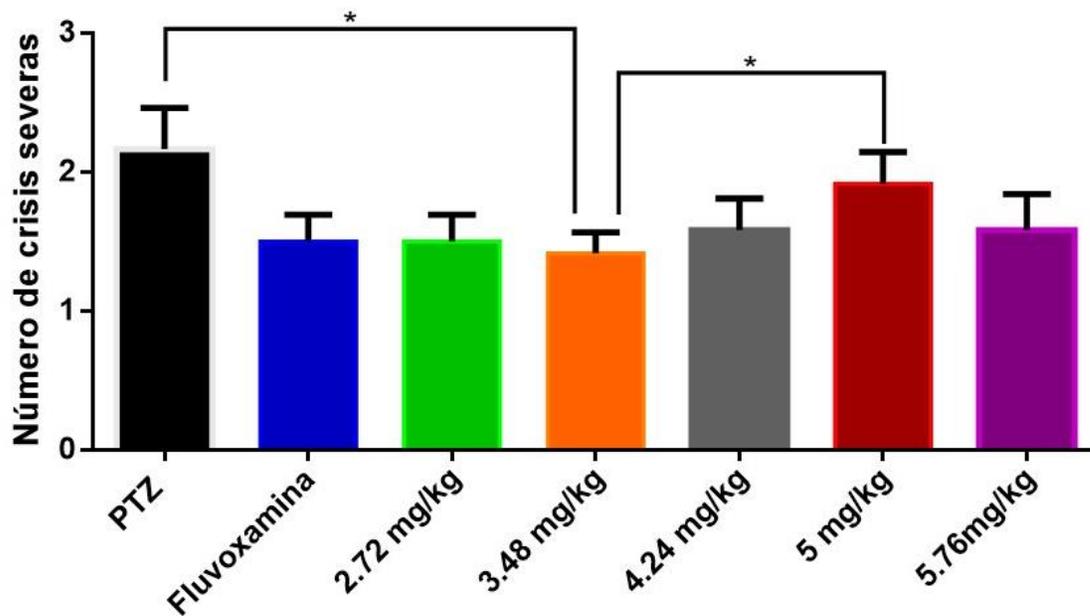
Los grupos de dosis altas 4.24 mg/kg y 5 mg/kg mostraron un porcentaje de sobrevivencia menor, de 66.6% y 50% en comparación con los grupos de dosis bajas, no así, el grupo de 5.76 mg/kg el cual, a pesar de mostrar una disminución en las latencias y una tendencia mayor en el número de crisis convulsivas severas con los grupos de dosis bajas, mostró un 100% de sobrevivencia (Gráfica 4).



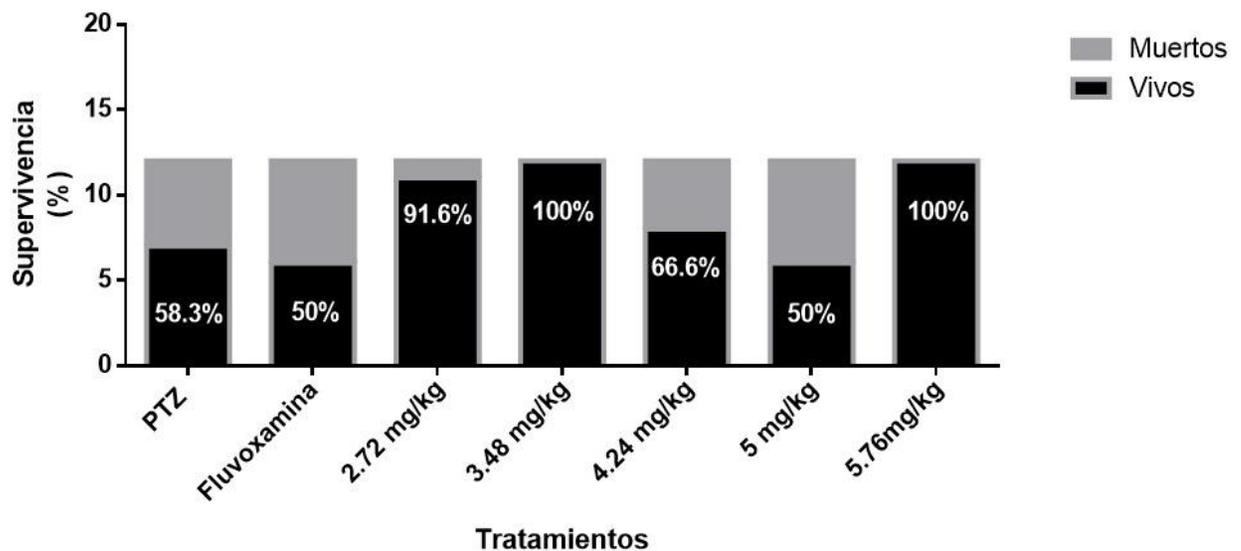
Gráfica 1. Evaluación del efecto anticonvulsivo del extracto etanólico de *Psilocybe cubensis* que muestra el promedio \pm desviación estándar (DE) de las latencias de inicio de la actividad convulsiva, mostrando una eficacia en las dosis bajas de 3.48mg/kg y 2.72 mg/kg. ANOVA de una vía seguido de una post prueba Tukey, $p < 0.05$.



Gráfica 2. Gráfica que muestran el promedio \pm desviación estándar (DE) del número de crisis convulsivas moderadas en 30 min. De la evaluación durante los tratamientos de psilocibina con PTZ, fármaco control. Obteniendo menos crisis moderadas en el tratamiento de 2.72 mg/kg. ANOVA de una vía seguido de una post prueba Tukey, $p < 0.05$.



Gráfica 3. muestran el promedio \pm desviación estándar (DE) de crisis convulsivas severas en 30 min. De la evaluación durante los tratamientos de psiclobina con PTZ, fármaco control. Obteniendo menos crisis severas en el tratamiento de 3.48 mg/kg. ANOVA de una vía seguido de una post prueba Tukey, $p < 0.05$.

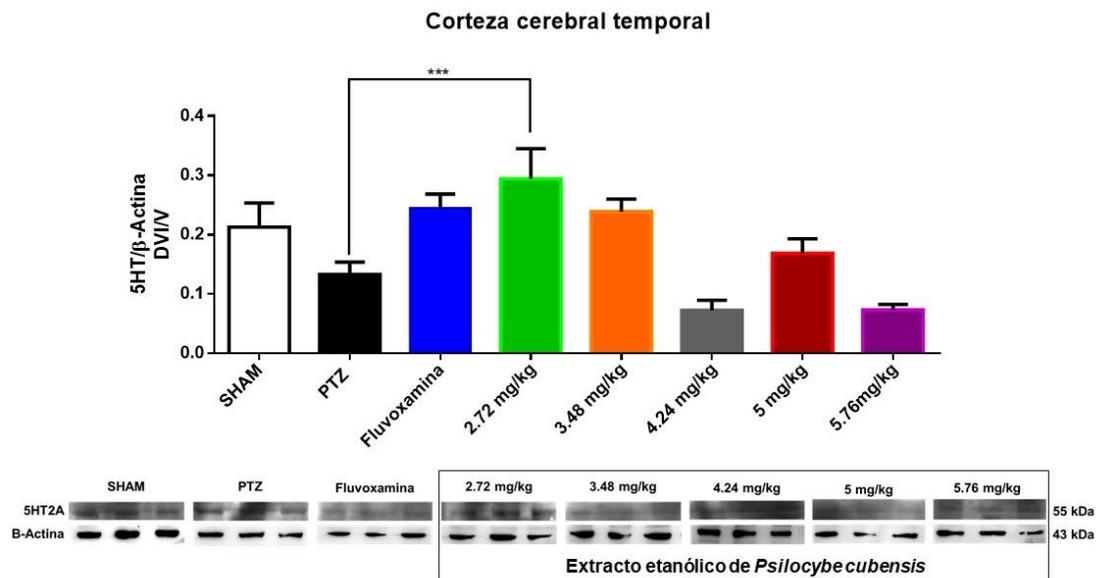


Gráfica 4. Gráficas que muestran el promedio \pm desviación estándar (DE) de supervivencia en 30 min. De la evaluación durante los tratamientos de psiclobina y con PTZ. Obteniendo menos crisis moderadas en el tratamiento de 2.72 mg/kg. Obteniendo resultados favorables en dosis de 3.48 mg/kg, 2.72 mg/kg y 5.76 mg/kg. ANOVA de una vía seguido de una post prueba Tukey, $p < 0.05$.

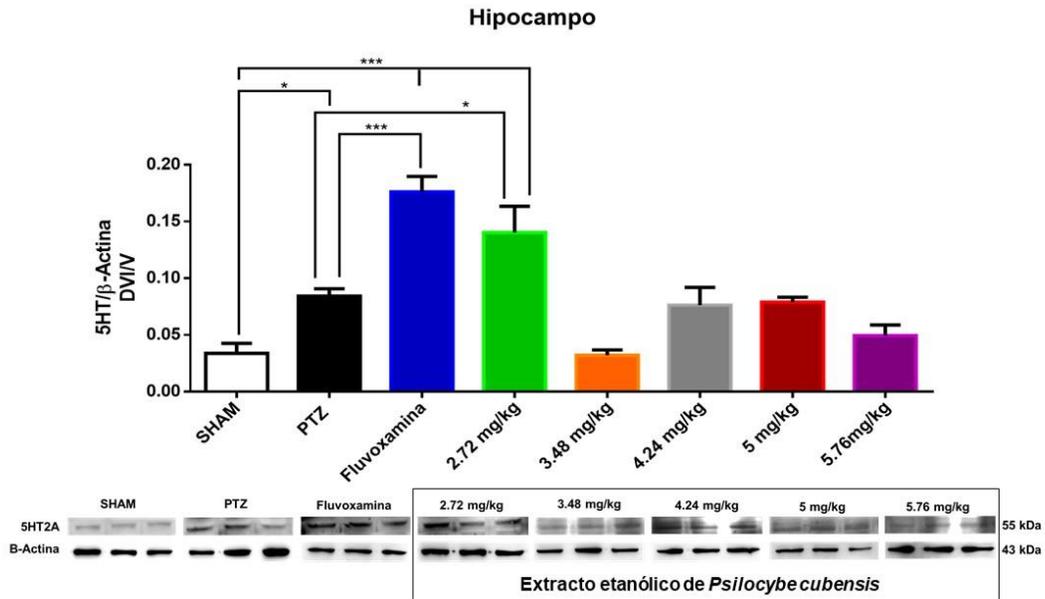
11.4. Expresión del receptor 5HT2A en tejido de corteza temporal e hipocampo.

La expresión del receptor 5HT2A en tejido de corteza cerebral temporal mostró un incremento en el grupo experimental de 2.72mg/kg de *Psilocybe cubensis* con una diferencia significativa $***P < 0.001$ en comparación con el grupo control PTZ (Gráfica 5).

Por otra parte, en tejido de hipocampo, el grupo experimental 2.72mg/kg de *Psilocybe cubensis* y el grupo control Fluvoxamina mostraron un incremento en la expresión de 5HT2A en comparación con el grupo PTZ con una diferencia significativa $*P < 0.01$ y $***P < 0.001$ respectivamente y con el grupo SHAM mostrando una diferencia significativa $***P < 0.001$. Así mismo, se mostró un incremento en la expresión de 5HT2A en grupo control PTZ mostrando una diferencia significativa $*P < 0.01$ en comparación con el grupo SHAM (Gráfica 6).



Gráfica 5. Expresión del receptor 5-HT2A en tejido de corteza cerebral temporal. Muestran el promedio \pm desviación estándar (DE) de la expresión del receptor 5HT2A en tejido de corteza cerebral temporal, donde el grupo experimental de 2.72mg/kg de *Psilocybe cubensis* con una diferencia significativa $***P < 0.001$ en comparación con el grupo control PTZ. ANOVA de una vía seguido de una post prueba Bonferroni's, $P < 0.05$.



Gráfica 6. Expresión del receptor 5-HT_{2A} en tejido Hipocampo.

El grupo experimental 2.72mg/kg de *Psilocybe cubensis* y el grupo control Fluvoxamina mostraron un incremento en la expresión de 5HT_{2A} en comparación con el grupo PTZ con una diferencia significativa $*P < 0.01$ y $***P < 0.001$ respectivamente y con el grupo SHAM mostrando una diferencia significativa $***P < 0.001$. En comparación con el grupo control PTZ ANOVA de una vía seguido de una post prueba Bonferroni's, $P < 0.05$.

12. DISCUSIÓN

La participación del sistema serotoninérgico en la ELTm y la depresión, se ha vinculado a la progresión de la epileptogénesis en hipocampo y amígdala. Richerson (2011), ha descrito una disminución del receptor 5-HT_{1A} en tejido de pacientes con ELTm y depresión como comorbilidad, lo cual se estima, es un factor importante para el desarrollo de farmacoresistencia. Adicionalmente, se ha descrito la capacidad del sistema serotoninérgico en la modulación de la actividad convulsiva de tipo focal y generalizada, por medio del incremento de los niveles extracelulares de 5-HT, por medio de ciertos tipos de fármacos antidepresivos como la Fluvoxamina. Sin embargo, su mecanismo de acción no es del todo claro y su uso prolongado puede generar diversos efectos secundarios (Rucker *et al.*,2022).

Por lo cual, fue de nuestro interés el evaluar la actividad anticonvulsiva del extracto etanólico del hongo *Psilocybe cubensis*, obtenido previamente por medio de un cultivo sumergido que potencialice la biodisponibilidad de compuestos de origen indólico como la psilocibina, compuesto previamente descrito como agonista del receptor a serotonina, especialmente sobre el 5-HT_{2A}, el cual ha sido reportado por su participación en la modulación de la actividad convulsiva aguda.

En la evaluación del efecto anticonvulsivo del extracto etanólico del hongo *Psilocybe cubensis*, observamos un incremento en las latencias de inicio de la actividad convulsiva en los grupos que recibieron dosis bajas de del extracto etanólico, de igual forma se mostró una disminución de la severidad de las crisis convulsivas generalizadas mostrando mayor porcentaje de sobrevivencia. Adicionalmente, se identificó un incremento en la expresión del receptor a serotonina 5-HT_{2A} en hipocampo. Estos resultados, concuerdan con lo anteriormente descrito por Lowe (2021), quien ha reportado a la psilocibina, principal biocompuesto presente en el hongo *Psilocybe cubensis* como agonista serotoninérgico, que promueve la desactivación o normalización de la hiperexcitabilidad neuronal en las regiones de corteza cerebral, hipocampo y amígdala. Se ha reportado que, los niveles de serotonina extracelular, como el 5-hidroxitriptofano y los bloqueadores de recaptación de serotonina, inhiben las crisis convulsivas focales y generalizadas, así mismo, la hiperpolarización de las neuronas glutamatérgicas por los receptores 5-HT_{1A} y 5-HT_{2A} la despolarización de las

neuronas GABAérgicas por los receptores 5-HT_{2c}, disminuyen la excitabilidad en las redes involucradas en la epilepsia, en pacientes epilépticos y modelos animales, es decir, la actividad de los receptores serotoninérgicos y los fármacos con propiedades antagonistas y/o agonistas de la serotonina juegan un papel importante en la patogenia de las convulsiones (Bagdy *et al.*, 2007). Es importante mencionar que el receptor 5-HT_{2A} y 5-HT_{1A}, ejercen un papel modulador en la excitabilidad de las neuronas piramidales al tener efectos reguladores sobre la CPF (Yuen *et al.*, 2008).

Adicionalmente, se ha reportado que han reportado que dosis únicas de 10 y 25 mg, para el tratamiento de trastornos psiquiátricos, en la fisiopatología de varios problemas de salud mental (Rucker *et al.*, 2022), lo cual nos indica la posibilidad, del uso del extracto etanólico del hongo *Psilocybe cubensis* como auxiliar para el tratamiento de la actividad convulsiva y la depresión como comorbilidad en ELTm.

13. CONCLUSIÓN

El extracto etanólico de *Psilocybe cubensis*, disminuye la severidad de la actividad convulsiva generalizada por medio del incremento en la expresión del receptor 5-HT_{2A}. No obstante, hace falta realizar mas estudios que identifique su mecanismo de acción exacto y sus efectos secundarios en modelos subcrónico o crónico.

14. PERSPECTIVAS

Evaluar la actividad farmacológica del extracto etanólico de *Psilocybe cubensis* y los efectos secundarios de su uso subcrónico y crónico.

Caracterización del extracto etanólico de *Psilocybe cubensis* por medio de HPLC acoplado a masas con finalidad de verificar si efectivamente la psilocibina, psilocina u otro compuesto ayudaron a modular las latencias en las crisis moderadas.

15. Bibliografía

- Aguilar, L. E. S. (2018). *Caracterización De Metabolitos Producidos Por Psilocybe Barrerae Y Psilocybe Zapotecorum (Strophariaceae) En Medio Sumergido*. Facultad De Ciencias Biológica., Universidad Autónoma Del Estado De Morelos.
- Ana María Zapata Barco, Miguel Restrepo-Martínez & Diana Restrepo. (2017). *Epilepsia, Tratamiento Farmacológico Y Su Monitoreo*. 2017, De Artículo De Revisión Depresión En Personas Con Epilepsia Sitio Web: [https://Www.Researchgate.Net/Publication/321714246 Depresion En Personas Con Epilepsia Cual Es La Conexion](https://Www.Researchgate.Net/Publication/321714246_Depresion_En_Personas_Con_Epilepsia_Cual_Es_La_Conexion)
- Andrés M. Kanner, Antonieta Balabanov. (2002). *Depresión Y Epilepsia*. 2002, De Facultad De Medicina, Universidad Del Rosario. Sitio Web: Https://Www.Acnweb.Org/Acta/2005_21_2_121.Pdf
- Araujo-Reyes At, Sandoval J, Carrasco Ore A, Baquero-Serrano
- Arce-Torres, L. F., Gómez-Díaz, I., Monge-Artavia, M., & Prado-Cordero, J. (2020). *Metabolitos Secundarios Con Actividad Medicinal Extraídos De Hongos Provenientes De Centroamérica*. *Revista Tecnología En Marcha*. <https://Doi.Org/10.18845/Tm.V33i3.4416>
- Bagdy, G., Kecskemeti, V., Riba, P. and Jakus, R. (2007), Serotonin and epilepsy. *Journal of Neurochemistry*, 100: 857-873. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2006.04277.x>
- Bender Del Busto, Juan E; Hernández Toledo, Liuba; Rodríguez Mutuberría, Liván Y Menéndez Imamura, & Kiomi. (2016). *Trastornos Psiquiátricos Asociados A Las Epilepsias*. 2016, De Rev Haban Cienc Méd Sitio Web: Http://Scielo.Sld.Cu/Scielo.Php?Script=Sci_Arttext&Pid=S1729-519x2016000600005&Lng=Es&Nrm=Iso. Issn 1729-519x
- Bogenschutz, Mp, Forcehimes, Aa, Pommy, Ja, Wilcox, Ce, Barbosa, P. Y Strassman, Rj (2015) *Tratamiento Asistido Por Psilocibina Para La Dependencia Del Alcohol: Un Estudio De Prueba De Concepto*. *J. Psychopharmacol.* 29,289-299.
- Bouso, J. C. (2013). *Psilocybe -The Mushrooms-*. Ultrarradio.

- Briellmann, R. S., Hopwood, M. J., And Jackson, G. D. (2007). Major Depression in Temporal Lobe Epilepsy With Hippocampal Sclerosis: Clinical And Imaging Correlates. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatric.* 78, 1226–1230. Doi:10.1136/Jnnp.2006.104521
- Brown, R., Nicholas, C., Cozzi, N., Gassman, M., Cooper, K., Muller, D., Thomas, C., Hetzel, S., Henríquez, K., Ribaudó, A. Y Hutson, P. (2017) Farmacocinética De Dosis Crecientes De Psilocibina Oral En Adultos Sanos. *Clin. Pharmacokinet.* 56,1543-1554.
- Burillo-Putze, G., López Briz, E., Climent Díaz, B., Munné Mas, P., Nogue Xarau, S., Pinillos, M. A., & Hoffman, R. S. (2013). Drogas Emergentes (Iii): Plantas Y Hongos Alucinógenos. *Anales Del Sistema Sanitario De Navarra*, 36(3), 505–518.
- Campuzano, A. G. (2015). *Evaluación Del Triptófano En La Producción De Psilocibina En El Cultivo Sumergido De Psilocybe Sp.* Universidad Eafit.
- Carhart-Harris RI, Bolstridge M, Rucker J, Day Cmj, Erritzoe D, Kaelen M, Et Al. Psilocibina Con Apoyo Psicológico Para La Depresión Resistente Al Tratamiento: Un Estudio De Viabilidad De Etiqueta Abierta. *Psiquiatría Lancet.* 2016; 0366: 11–3.
- Chávez- León, Enrique, Ontiveros Uribe, Martha Patricia, & Serrano Gómez, Carlos. (2008). Los antidepresivos inhibidores selectivos de recaptura de serotonina (ISRS, ISR-5HT). *Salud mental*, 31(4), 307-319. http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S018533252008000400008&lng=es&tlng=es
- Coleman, J. A., Yang, D., Zhao, Z., Wen, P. C., Yoshioka, C., Tajkhorshid, E., & Gouaux, E. (2019). Serotonin transporter-ibogaine complexes illuminate mechanisms of inhibition and transport. *Nature*, 569(7754), 141–145. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1135-1>
- Colin B. Josephson Y Nathalie Jetté (2017) Comorbilidades Psiquiátricas En La Epilepsia, *International Review Of Psychiatry*, 29: 5, 409-424, Doi: [10.1080 / 09540261.2017.1302412](https://doi.org/10.1080/09540261.2017.1302412)
- Dell'osso B, Allen A, Hollander E: Fluvoxamine: Un Inhibidor Selectivo De La Recaptación De Serotonina Para El Tratamiento Del Trastorno Obsesivo-Compulsivo. *Opinión Del Experto Pharmacother.* Diciembre De 2005; 6 (15): 2727-40

- Esmail Eh, Labib Dm Y Rabie Wa (2015). Asociación Del Polimorfismo Del Gen Transportador De Serotonina (5htt) Y La Epilepsia Mioclónica Juvenil: Un Estudio De Casos Y Controles . *Acta Neurol Belg* , 115 (3), 247-251.
- Enrique, A. V. (2016). Desarrollo de un modelo de convulsiones farmacorresistentes en ratones. Evaluación de nuevos fármacos para el control de la farmacorresistencia. Universidad Nacional De La Plata Facultad De Ciencias Exactas Departamento De Ciencias Biológicas.
- Filip M., Bader M. Descripción General De Los Receptores 5-Ht Y Su Papel En La Fisiología Y Patología Del Sistema Nervioso Central. *Pharmacol. Rep.* 2009; **61** (5): 761–777. [[Http://Dx.Doi.Org/10.1016/S1734-1140\(09\)70132-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1734-1140(09)70132-X)]. [Pmid: 19903999].
- Filip M., Bader M. Descripción General De Los Receptores 5-Ht Y Su Papel En La Fisiología Y Patología Del Sistema Nervioso Central. *Pharmacol. Rep.* 2009; **61** (5): 761–777. [[Http://Dx.Doi.Org/10.1016/S1734-1140\(09\)70132-X](http://dx.doi.org/10.1016/S1734-1140(09)70132-X)]. [Pmid: 19903999]
- Fisher Rs, Cross Jh, French Ja, Higurashi N, Hirsch E, Jansen Fe, Lagae L, Moshé Sl, Peltola J, Roulet Perez E, Scheffer Ie, & Zuberi Sm. (2017). Operational Classification Of Seizure Types By The International League Against
- Fluvoxamine. (2021). In Livertox: Clinical And Research Information On Drug-Induced Liver Injury. National Institute Of Diabetes And Digestive And Kidney Diseases.
- Fr. Ramos-Morales¹, J. Correa-Basurto, M. Saavedra-Vélez, Me Acosta-Hernández, E. Gasca-Pérez , A. Pérez-Palacios , & J. Trujillo-Ferrara. (2012). Modelo PTZ: Un Screening Primario Para El Desarrollo De Nuevas Moléculas Con Actividad Anticonvulsivante . 2012, De Arch Neurocién (Mex) Sitio Web: <https://www.medigraphic.com/pdfs/arcneu/ane-2012/ane121d.pdf>
- Geiger, H. A., Wurst, M. G., & Daniels, R. N. (2018). Dark Classics In Chemical Neuroscience: Psilocybin. *Acs Chemical Neuroscience*, *9*(10), 2438–2447. <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.8b00186>
- Gonçalves, Eb, De Oliveira Cardoso, T., Yasuda, Ci Y Cendes, F. (2018). Trastornos Depresivos En Pacientes Con Epilepsia Del Lóbulo Temporal Mesial Farmacorresistente. *Revista De Investigación Médica Internacional* , 46 (2), 752–760. <https://doi.org/10.1177/0300060517717825>

- Grandjean, J.; Buehlmann, D .; Buerge, M .; Sigrist, H .; Seifritz, E .; Vollenweider, Fx; Pryce, Cr; Rudin, M. La Psilocibina Ejerce Distintos Efectos Sobre Las Redes En Estado De Reposo Asociadas Con La Serotonina Y La Dopamina En Ratones. *Neuroimage* 2021, 22
- Griffiths, Rr, Johnson, Mw, Carducci, Ma, Umbricht, A., Richards, Wa, Richards, Bd, Cosimano, Mp Y Klinedinst, Ma (2016). La Psilocibina Produce Una Disminución Sustancial Y Sostenida De La Depresión Y La Ansiedad En Pacientes Con Cáncer Potencialmente Mortal: Un Ensayo Aleatorizado Doble Ciego. *Revista De Psicofarmacología (Oxford, Inglaterra)* , 30 (12), 1181-1197. <https://doi.org/10.1177/0269881116675513>
- Griffiths, Rr, Johnson, Mw, Richards, Wa, Richards, B. D., McCann, U., Y Jesse, R. (2011) La Psilocibina Ocasiónó Experiencias De Tipo Místico: Efectos Inmediatos Y Persistentes Relacionados Con La Dosis. *Psicofarmacología* 218, 649–665.
- Guzmán, G. (2005). Species Diversity Of The Genus *Psilocybe* (Basidiomycotina, Agaricales, Strophariaceae) In The World Mycobiota, With Special Attention To Hallucinogenic Properties. *International Journal Of Medicinal Mushrooms* 7: 305- 331.
- Hannon, J., & Hoyer, D. (2008). Molecular Biology Of 5-Ht Receptors. *Behavioural Brain Research*, 195(1), 198–213. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2008.03.020>
- Hasler, F., Grimberg, U., Benz, M.A., Huber, T. And Vollenweider. R. X. (2004).- Acute Psychological And Physiological Effects Of Psilocybin In Healthy Humans: A Double-Blind, Placebo Controlled Dose-Effect Study. *Psychopharmacol.*, 172:145–156.
- Hasler, G., Bonwetsch, R., Giovacchini, G., Toczek, Mt, Bagic, A., Luckenbaugh, Da, Drevets, Wc Y Theodore, Wh (2007). Unión Al Receptor 5-Ht1a En Pacientes Con Epilepsia Del Lóbulo Temporal Con Y Sin Depresión Mayor. *Psiquiatría Biológica* , 62 (11), 1258-1264. <https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2007.02.015>
- Hierros J: Fluvoxamina En El Tratamiento De Los Trastornos De Ansiedad. *Neuropsychiatr Dis Treat*. Diciembre De 2005; 1 (4): 289-99.
- Hovorka J, Herman E, Nemcova I. Tratamiento de la depresión interictal con citalopram en pacientes con epilepsia. *Epilepsy and Behavior* 2000; 1: 444-7.

- Kanner A, Kozak A, Frey M. El uso de sertralina en pacientes con epilepsia: ¿es seguro? *Epilepsy and Behavior* 2000; 1 : 100-5.
- Kanner, A. M. (2011). Depression And Epilepsy: A Bidirectional Relation? *Epilepsia* 52(Suppl. 1), 21–27. Doi:10.1111/J.1528-1167.2010.02907.X
- Krauskopf P. Vania, De La Barra M. Flora, Trastornos psiquiátricos en los pacientes con epilepsia, *Revista Médica Clínica Las Condes*, Volume 24, Issue 6, 2013, Pages 979-985, [https://doi.org/10.1016/S0716-8640\(13\)70252-9](https://doi.org/10.1016/S0716-8640(13)70252-9).
- Krögh-Orellana, Emma, Urzúa-Álvarez, Camilo, Labbé-Atenas, Tomás, & Leal, & Juvenal Ríos.. (2021). Autoinmunidad, Convulsiones Y Epilepsia: Breve Revisión Sistemática. . 2021, De *Revista Chilena De Neuro-Psiquiatría* Sitio Web: <https://dx.doi.org/10.4067/S0717-92272021000100056>
- Lapenna, P. Y Tormoehlen, Lm (2017). La Farmacología Y Toxicología De Los Fármacos Anticonvulsivos De Tercera Generación. *Revista De Toxicología Médica: Revista Oficial Del Colegio Americano De Toxicología Médica* , 13(4), 329–342. <https://doi.org/10.1007/S13181-017-0626-4>
- Laureano Leonel Dra. Luciana Gavernet & Codirector: Dr. Pablo Hernán Palestro (2020). Diseño, Síntesis Y Evaluación Biológica De Nuevos Derivados De α -Hidroxiamidas Como Agentes Anticonvulsivos. 2020, De Universidad Nacional De La Plata Facultad De Ciencias Exactas Departamento De Ciencias Biológicas Sitio Web: http://sedici.unlp.edu.ar/bitstream/handle/10915/93992/Documento_Completo.Pdf-Pdfa.Pdf?Sequence=1&isallowed=Y
- Lenz, C., Wick, J., Braga, D., García-Altares, M., Lackner, G., Hertweck, C., Gressler, M., & Hoffmeister, D. (2020). Injury-Triggered Blueing Reactions Of Psilocybe “Magic” Mushrooms. *Angewandte Chemie (International Ed. In English)*, 59(4), 1450–1454.
- López, I. T. (2014). *Psicoterapia Asistida Con Lsd, Psilocibina Y Mdma. Descripciones Realizadas Por Los Terapeutas En Torno A Los Procesos Clínicos*. Universidad De Chile Facultad De Ciencias Sociales.
- López-Giménez, Jf Y González-Maeso, J. (2018). Alucinógenos Y Vías De Señalización Mediadas Por El Receptor De Serotonina 5-Ht_{2A}. *Temas Actuales En*

- Lothe, A., Didelot, A., Hammers, A., Costes, N., Saoud, M., Gilliam, F., & Ryvlin, P. (2008). Comorbidity Between Temporal Lobe Epilepsy And Depression: A [18f]Mppf Pet Study. *Brain : A Journal Of Neurology*, 131(Pt 10), 2765–2782. <https://doi.org/10.1093/Brain/Awn194>
- Ma. Epilepsia Del Lóbulo Temporal: Una Revisión De Tema Sobre El Abordaje Diagnóstico. *Medunab*. 2019;22(2):228-241. Doi:10.29375/01237047.3208
- Madsen, Mk, Fisher, Pm, Burmester, D. *Et Al*. Los Efectos Psicodélicos De La Psilocibina Se Correlacionan Con La Ocupación Del Receptor De Serotonina 2a Y Los Niveles Plasmáticos De Psilocina. *Neuropsychopharmacol*. **44**, 1328-1334 (2019). <https://doi.org/10.1038/S41386-019-0324-9>
- Maguire Mj, Weston J, Singh J, & Marson Ag. (2014). Antidepresivos Para Personas Con Epilepsia Y Depresión. 2014, De Base De Datos Cochrane De Revisiones Sistemáticas Sitioweb:
<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.Cd010682.Pub3/Full>
- Marona-Lewicka, D., Kurrasch-Orbaugh, D. M., Selken, J. R., Cumbay, M. G., Lisnicchia, J. G., & Nichols, D. E. (2002). Re-Evaluation Of Lisuride Pharmacology: 5-Hydroxytryptamine1a Receptor-Mediated Behavioral Effects Overlap Its Other Properties In Rats. *Psychopharmacology*, 164(1), 93–107. <https://doi.org/10.1007/S00213-002-1141-Z>
- Martínez, V. F. (2019). *Drogas De Abuso Emergentes. ¿Son Emergentes? Proyección Terapéutica. Hongos Alucinógenos En La Deshabitación Tabáquica*. Universidad Complutense.
- Mchugh Jc, Delanty N. *Epidemiology And* 237 Issn 0123-7047 Impreso Issn 2382-4603 Electrónico Epilepsia Del Lóbulo Temporal: Una Revisión De Tema Sobre El Abordaje Diagnóstico Classification Of Epilepsy: Gender Comparisons. *Int Re V Neurobiol*. 2008 ; 8 3 : 11 - 2 6 . D O I : 10.1016/S0074-7742(08)000020.
- Mackenna, T. (1992). - *El Manjar De Los Dioses*. Barcelona: Paidós.

- Nirwan, Nikita, Vyas, Preeti and Vohora, Divya. "Animal models of status epilepticus and temporal lobe epilepsy: a narrative review" *Reviews in the Neurosciences*, vol. 29, no. 7, 2018, pp. 757-770. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2017-0086>.
- Nordquist N., Orelan L. Serotonina, Variabilidad Genética, Comportamiento Y Trastornos Psiquiátricos: Una Revisión. *Ups. J. Med. Sci.* 2010; 115 (1): 2–10. [[Http://Dx.Doi.Org/10.3109/03009730903573246](http://Dx.Doi.Org/10.3109/03009730903573246)]
- Noriega-Morales G, & Shkurovich-Bialik P. (2020). Situación De La Epilepsia En México Y América Latina. 2020, De Revista De La Asociación Médica Del Centro Médico Abc Sitio Web: [Https://Dx.Doi.Org/10.35366/95680](https://Dx.Doi.Org/10.35366/95680))
- O'dell Le, Kreifeldt Mj, George Fr, Ritz Mc El Papel De Los Receptores De Serotonina (2) En La Mediación De Las Convulsiones Inducidas Por Cocaína. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2000; 65 (4): 677–681. [[Http://Dx.Doi.Org/10.1016/S0091-3057\(99\)00253-1](http://Dx.Doi.Org/10.1016/S0091-3057(99)00253-1)].
- Petrucci, An, Joyal, Kg, Purnell, Bs Y Buchanan, Gf (2020). Serotonina Y Muerte Súbita Inesperada En La Epilepsia. *Neurología Experimental*, 325, 113145. <https://Doi.Org/10.1016/J.Expneurol.2019.113145>.
- Plantas de los Dioses (2.^a ed., p. 156). (2000). (2.^a ed.). CIUDAD DE MEXICO: Fondo de Cultura Económica. Recuperado de <https://victormauln.files.wordpress.com/2013/01/las-plantas-de-los-dioses-shultes-y-hofmann.pdf>
- Pottoo, Fh, Javed, Mn, Barkat, Ma, Alam, Ms, Nowshehri, Ja, Alshayban, Dm Y Ansari, Ma (2019). Estrógeno Y Serotonina: Complejidad De Interacciones E Implicaciones Para Las Convulsiones Epilépticas Y La Epileptogénesis. *Neurofarmacología Actual*, 17 (3), 214-231. [Https://Doi.Org/10.2174/1570159x16666180628164432](https://Doi.Org/10.2174/1570159x16666180628164432)
- Ramírez, C. G. (2020). "Efecto Del Extracto Metanólico De *Psilocybe Cubensis* En Un Modelo De Depresión Generado Por Estrés Temprano En Rata". Benemérita Universidad Autónoma De Puebla Facultad De Ciencias Biológicas.
- Rebeca Vidal Casado Santander. (2009). Tesis Doctoral Modulación De Los Receptores 5-Ht4 Y 5-Ht1b Tras El Tratamiento Crónico Con Fármacos Antidepresivos. 2009, De Universidad De Cantabria Facultad De Medicina Departamento De Fisiología Y Farmacología Sitio Web: [Https://Digital.Csic.Es/Handle/10261/88726](https://Digital.Csic.Es/Handle/10261/88726)

- Richerson, G. B., & Buchanan, G. F. (2011). The serotonin axis: Shared mechanisms in seizures, depression, and SUDEP. *Epilepsia*, 52 Suppl 1(Suppl 1), 28–38. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02908.x>
- Robinson R, Giros B, Fisher J. (2003) La Fluoxetina Aumenta La Actividad Del Receptor Gabaa a Través De Un Nuevo Sitio Modulador. *J Pharmacol Experimental the*, 304: 978 - 984.
- Rocha L, Lorigados-Pedre L, Orozco-Suarez S, Morales-Chacon L, Alonso-Vanegas M, García-Maeso I, Villeda-Hernández J, Osorio-Rico L, Estupinan B Y Quintana C (2007). La Autorradiografía Revela Cambios Selectivos En La Unión De Serotonina En La Neocorteza De Pacientes Con Epilepsia Del Lóbulo Temporal. *Psiquiatría Prog Neuropsychopharmacol Biol*, 31 (6), 1208-1218.
- Rocha, L., Alonso-Vanegas, M., Orozco-Suárez, S., Alcántara-González, D., Cruz blanca, H., And Castro, E. (2014). Do Certain Signal Transduction Mechanisms Explain the Comorbidity of Epilepsy and Mood Disorders? *Epilepsy Behav.* 38, 25–31. Doi: 10.1016/J.Yebeh.2014.01.001
- Rucker, J. J., Marwood, L., Ajantaival, R.-L. J., Bird, C., Eriksson, H., Harrison, J., Lennard-Jones, M., Mistry, S., Saldarini, F., Stansfield, S., Tai, S. J., Williams, S., Weston, N., Malievskaia, E., & Young, A. H. (2022). The effects of psilocybin on cognitive and emotional functions in healthy participants: Results from a phase 1, randomised, placebo-controlled trial involving simultaneous psilocybin administration and preparation. *Journal of Psychopharmacology*. <https://doi.org/10.1177/02698811211064720>
- Sarah Gourmaud, Haochang Shou, David J Irwin, Kimberly Sansalone, Leah M Jacobs, Timothy H Lucas, Eric D Marsh, Katheryn A Davis, Frances E Jensen, Delia M Talos, Alteraciones Amiloideas Tipo Alzheimer Y Tau Asociadas Con Déficit Cognitivo En El Tiempo Epilepsia Del Lóbulo, *Cerebro*, Volumen 143, Número 1, enero De 2020, Páginas 191–209,
- Schönhoff, K., Von Rüden, E.-L., Koska, I., Seiffert, I., & Potschka, H. (2021). Hippocampal And Septal 5-Ht1a Receptor Expression in Two Rat Models of Temporal Lobe Epilepsy. *Neuroscience*, 465, 219–230.

- Serés García, L. (Ed.). (2016). *Síndrome Alucinógeno, Indoles Alucinógenos* (Vol. 37). Revista Catalana De Micología.
- Sloviter R.S. Hippocampal Epileptogenesis in Animal Models of Mesial Temporal Lobe Epilepsy with Hippocampal Sclerosis: The Importance of the "Latent Period" And Other Concepts. *Epilepsia*. 2008;49 Suppl 9:85-92. Doi: 10.1111/J.1528-1167.2008.01931.X
- Téllez-Zenteno, J. F., & Hernández-Ronquillo, L. (2012). A Review of The Epidemiology of Temporal Lobe Epilepsy. *Epilepsy Research and Treatment*, 2012, 630853. <https://doi.org/10.1155/2012/630853>.
- Thome - Souza M, Kuczynski E, Valente K. Sertralina y fluoxetina: tratamientos seguros para niños y adolescentes con epilepsia y depresión. *Epilepsy and Behavior* 2007; 10: 417-25.
- Toro-Pérez, J., Suller-Martí, A., Herrera, M., Bottan, J., & Burneo, J. G. (2020). Epilepsia Del Lóbulo Temporal Plus: Revisión [Temporal Plus Epilepsy: A Review]. *Revista De Neurología*, 71(6), 225–233. <https://doi.org/10.33588/Rn.7106.2020339>
- Tylš, F., Páleníček, T., & Horáček, J. (2014). Psilocybin--Summary Of Knowledge And New Perspectives. *European Neuropsychopharmacology: The Journal Of The European College Of Neuropsychopharmacology*, 24(3), 342–356.
- Ye Z, Lu Y, Sun H, Cheng H, Xu T, Zhou J. (2008) Inhibición De Fluoxetina De La Actividad Del Receptor De Glicina En Neuronas Del Hipocampo De Rata. *Brain Research*, 1239: 77 - 84.
- Yuen, E. Y., Jiang, Q., Chen, P., Feng, J., & Yan, Z. (2008). Activation of 5-HT_{2A/C} Receptors Counteracts 5-HT_{1A} Regulation of N-Methyl-D-aspartate Receptor Channels in Pyramidal Neurons of Prefrontal Cortex. *Journal of Biological Chemistry*, 283(25), 17194-17204.
- Zavala-Tecuapetla¹ y María Leonor López-Meraz, E. (Ed.). (2011). Modelos experimentales de epilepsia en ratas en desarrollo (Vol. 2, Número 2011). Revista Neurobiología.

- Zhuk, O., Jasicka-Misiak, I., Poliwoda, A., Kazakova, A., Godovan, VV, Halama, M. y Wiczorek, PP (2015). Investigación sobre la toxicidad aguda y los efectos conductuales del extracto metanólico de hongos de psilocibina y psilocina en ratones. *Toxinas*, 7 (4), 1018–1029. <https://doi.org/10.3390/toxins7041018>



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS



FACULTAD
DE CIENCIAS
BIOLÓGICAS

FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS

Licenciatura en Biología

Programa Educativo de

Calidad *Acreditado* por el CACEB 2018-2023

Cuernavaca, Morelos a 20 de junio de 2023

DRA. DULCE MARÍA ARIAS ATAIDE
DIRECTORA GENERAL DE SERVICIOS ESCOLARES
P R E S E N T E.

Por este conducto, los catedráticos suscritos comunicamos a Usted, que hemos revisado el documento que presenta la Pasante de Biólogo: **C. DEL ANGEL MENDOZA NIDIA NAYELI**, con el título del trabajo: **“Evaluación del efecto anticonvulsivo del extracto etanólico de *Psilocybe cubensis* sobre el modelo de crisis convulsivas generalizadas inducidas por Pentilentetrazol”**.

En calidad de miembros de la comisión revisora, consideramos que el trabajo reúne los requisitos para optar por la Modalidad de Titulación por Tesis Profesional por Etapas como lo marca el artículo 26° del Reglamento de Titulación Profesional vigente de la Universidad Autónoma del Estado de Morelos.

A T E N T A M E N T E
Por una humanidad culta

JURADO REVISOR

FIRMA

PRESIDENTE: M. EN C. ELIZUR MONTIEL ARCOS

SECRETARIO: DR. ALEXANDRE TOSHIRRICO CARDOSO TAKETA

VOCAL: DR. ISAAC TELLO SALGADO

SUPLENTE: DRA. BRENDA HILDELIZA CAMACHO DÍAZ

SUPLENTE: M. EN C. CESAR SOTELO LEYVA

Av. Universidad 1001, Col. Chamilpa, C.P. 62209, Tel-fax: (777) 329 7047

www.uaem.mx/organizacion-institucional/unidades-academicas/facultades/ciencias-biologicas



Una universidad de excelencia

RECTORÍA
2017-2023



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento firmado electrónicamente de conformidad con el ACUERDO GENERAL PARA LA CONTINUIDAD DEL FUNCIONAMIENTO DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS DURANTE LA EMERGENCIA SANITARIA PROVOCADA POR EL VIRUS SARS-COV2 (COVID-19) emitido el 27 de abril del 2020.

El presente documento cuenta con la firma electrónica UAEM del funcionario universitario competente, amparada por un certificado vigente a la fecha de su elaboración y es válido de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE ESTADO DE MORELOS emitidos el 13 de noviembre del 2019 mediante circular No. 32.

Sello electrónico

ISAAC TELLO SALGADO | Fecha:2023-06-20 12:40:57 | Firmante

Dculs33G3TnsT4b5vdXWOLpmfuF1BCngS4nqrk8JnjES9YgkK/Eh80oSuVVL0u6PVyBikORNNKfZIF+oSbsZXzV4dF+R71Eez/Bonn8l21nIUDRWZmQGxIavN8Yk81Z6NI1Uu
CsbuwigP4d+9DneC5MDUcbgEjcVtL86qeNXkjJohqJGRv/fybd63kJ5UenS1Xz4LKKpml3mOtgSbSx/6VBDIf+E7k6bMwRbLV/YmmYoRVfZwCPexhHXovbMLox/b1qYxpOb7Uj0
yE/ZU1BHCBYPHmWbF4WwMMfTxac91oUIXKVuKYPOjWbFUPhEwuZNMKHl5ClidfD08IzaQ==

ELIZUR MONTIEL ARCOS | Fecha:2023-06-20 12:42:54 | Firmante

mAqdWud177J0tENas44hTZlbrgwIPuKH5mliaKqp7RZxhXh6qpFBUi6V93m2ggDcltzi/FajhJWvms9mvl+4iMjDLmKMrihFMq4yUJ9t8vqB0brHuCPFYiZbjQWFHmUEhmy6sjZH8tG
T8qyqnM6UFsgfLZLVtyackKKnQcE3XynGDr/s5nzOUr5kXQB0/e5oDqo3g8FMbWRS3E/ByE/f3uKIWTwrPdR+eRqLcdFRQx6AZL1uF6nozPphkT/kf4IY4IwxktWG3BTN/pptdnEU
gA0Egap+JUSQzJiP5PSOr9QB8H9JeARUkmunV7Tt8XkQqHjm/GtcdNFSj8aw0Sg==

ALEXANDRE TOSHIRRICO CARDOSO TAKETA | Fecha:2023-06-21 10:26:55 | Firmante

wieJB+jHU3gt4/QiUeFExZS3PCakb3aOaMR6oRk8G6/CcpN7pZctD2VCLan1uzeO3mOgq7+WfgYt7ZKzBdMAypc53Pu36FmUGcGBtOHjuFkRDEYmfJ7NwhTCwq4O UaJ5LBw
6M9X9svyVwSs5go22tRR0/ixRg0EFeSppkUO+Lwq+YNSFF+1EYlMfN0kxS4y0xqA+Ddcsvf1vbNeSs62EHFBad/td1V2K0np6S2E/vvy5mg52k/v1yiZ67d1yPJ3huWQeVUz6qoO8
H08iWolUr8SG8MxRlh3xsXLu6FFa4UPYIWvKClkApztY2R4OPRZeE4lh4k8OhUwK37UBdGhg==

BRENDA HILDELIZA CAMACHO DÍAZ | Fecha:2023-06-27 12:24:36 | Firmante

QZ5UW/WYc0vH5HrcSj/htY3l90a1+F2338eYDcS0pZ1yZgWlwlLENJzb2aTXm8/E9VFcMtllogMIXGf1GwnD5oD4eXdGXybrTKMbNM5+OiyhVgIN7eE2PAm5ZUefyPDxCYGXRf/
mAWjDdfx7kl/W6kYHLXs/hekPB8Frf3pBgpJeYF2ruS6JcPoSSt0nrl0uUy3R/yqlcdkr2kp4Gi88ZgBKUdBmXvrf0AYDXI2TVl6qD0oDeDa+iOFeD1Pch0cbLY1Msanpl4regQn0N3p
K0X/ub607cq4VXCLGw/4R2nnox7vN7oplbfms/amRECBVlwhA/kKvVe88N1oBWC+HBQ==

CESAR SOTELO LEYVA | Fecha:2023-10-27 20:21:16 | Firmante

f0iUeNjBw9SyoX202QUHRi1jJe/WyrvX3HTzcnlZ7Sxw3B7pxDUtqrkbrj051pG5Pfb1E6gnJOvdyV31wRVUC6+dPZpHi16FbUUp9kw/LGS0if6TYIGrS3PwPCSa70ZZwGw/+bag4F
KwLVITUyK6Q+6x62oiFDdw6LfpOmVaFx9a+J1i31w/dfaHH5OB+wWYJanEhhr7hhrx5p9J2Q/mqb1mDRhJMuYFN1xt+HF7Gwtc8d98qwg9vy3Y3Ju+03PH6sClbTFbJqIT/U4+c
6BKcD7/8f4RimkgpGUBdfN97AcnNiMksBe/MBxBzfkpt/6foafxqkNjWRHm7hXgv+XyUQ==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o
escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



UATiscu1P

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/35B16IqaB8tIWdwbSPM1HT02hbXoHY1J>

