



**ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO**

**FACULTAD DE CIENCIAS**

**CARRERA BIOQUÍMICA Y FARMACIA**

**EXTRACCIÓN DE UN ANSIOLÍTICO A PARTIR DEL HONGO  
*Psilocybe* PARA EL TRATAMIENTO DE ADICCIÓN  
ALCOHÓLICA ACONDICIONANDA EN RATONES *Mus musculus***

**Trabajo de Titulación**

Tipo: Trabajo Experimental

Presentado para optar al grado académico de:

**BIOQUÍMICO FARMACÉUTICO**

**AUTOR: GILSON XAVIER ALARCÓN MAZA**

**DIRECTOR: BQF. DIEGO RENATO VINUEZA TAPIA, Msc**

Riobamba – Ecuador

2022

**© 2022, Gilson Xavier Alarcón Maza**

Se autoriza la reproducción total o parcial, con fines académicos, por cualquier medio o procedimiento, incluyendo cita bibliográfica del documento, siempre y cuando se reconozca el Derecho de Autor.

Yo, GILSON XAVIER ALARCÓN MAZA, declaro que el presente Trabajo de Titulación es de mi autoría y los resultados del mismo son auténticos. Los textos en el documento que provienen de otras fuentes están debidamente citados y referenciados.

Como autor asumo la responsabilidad legal y académica de los contenidos de este Trabajo de Titulación; el patrimonio intelectual pertenece a la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo.

Riobamba, 29 de marzo de 2022



**Gilson Xavier Alarcón Maza**  
**060562310-7**

**ESCUELA SUPERIOR POLITÉCNICA DE CHIMBORAZO**  
**FACULTAD DE CIENCIAS**  
**CARRERA BIOQUÍMICA Y FARMACIA**

El Tribunal del Trabajo de Titulación certifica que: El Trabajo de Titulación; Tipo: Trabajo Experimental, **EXTRACCIÓN DE UN ANSIOLÍTICO A PARTIR DEL HONGO *Psilocybe* PARA EL TRATAMIENTO DE ADICCIÓN ALCOHÓLICA ACONDICIONADA EN RATONES *Mus musculus***, realizado por el señor: **GILSON XAVIER ALARCÓN MAZA**, ha sido minuciosamente revisado por los Miembros del Tribunal del Trabajo de Titulación, el mismo que cumple con los requisitos científicos, técnicos, legales, en tal virtud el Tribunal Autoriza su presentación.

FIRMA

FECHA

BQF. Margarita del Carmen Cárdenas Badillo



2022-03-29

**PRESIDENTA DEL TRIBUNA**

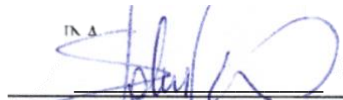
BQF. Diego Renato Vinuesa Tapia



2022-03-29

**DIRECTOR DE TRABAJO DE  
TITULACIÓN**

BQF. Byron Stalin Rojas Oviedo.



2022-03-29

**MIEMBRO DEL TRIBUNAL**

## **DEDICATORIA**

Al momento por dejarme ser y estar; a mis padres, un origen de pasado y sangre alrededor de mi familia que siendo parte de mi oyen mis decisiones, a Alexandra Elbakyan quien abrió una puerta inmensa en el techo de la investigación y a las manos cálidas que cegaron la tristeza en días.

*Gilson*

## **AGRADECIMIENTO**

Agradezco a todos los profesionales de la ESPOCH que afianzaron mi aprendizaje con experiencia y teoría cada día de mi educación superior con el fin de convertirme en un profesional de bien.

Agradezco a cada persona que siendo parte de mi vida me ayudo a entenderme mejor a mí mismo y a reflejarme en ellos al mismo tiempo, a mi director de Tesis el BQF. Diego Vinueza por permitirme aprender más con este proyecto y permitirme la oportunidad de aprovechar el espacio para el desarrollo personal

Agradezco a mis colegas que me apoyaron, a las nuevas amistades que conocí en el camino, así como a las viejas compañías que aun hoy en día recuerdo con cariño. A todos los que estuve a su cargo, quienes confiaron en mí y compartieron conmigo días en los que aprendí de ellos.

***Gilson***

## TABLA DE CONTENIDO

ÍNDICE DE TABLAS .....	ix
ÍNDICE DE FIGURAS .....	x
ÍNDICE DE GRÁFICOS .....	xi
ÍNDICE DE ANEXOS.....	xii
RESUMEN .....	xiii
SUMMARY .....	xiv
INTRODUCCIÓN .....	1

## CAPÍTULO I

1. MARCO TEÓRICO.....	3
1.1. Antecedentes de la investigación .....	3
1.1.1. Estudios y prospectos .....	4
1.1.2. Estudios llevados a cabo en humanos en la actualidad .....	7
1.2. Bases teóricas .....	10
1.2.1. Generalidades de los hongos .....	10
1.2.1.1. Género <i>Psilocybe</i> .....	11
1.2.1.2. Identificación del Género .....	13
1.2.2. Metabolito orgánico.....	14
1.2.2.1. Estructura Química y Características.....	15
1.2.2.2. Efectos Adversos.....	15
1.2.3. Alcohol .....	16
1.2.3.1. Fenómeno de adicción.....	16
1.2.3.2. Alcohol y estrés .....	17
1.2.3.3. Efectos neurodegenerativos de la adicción alcohólica .....	18
1.2.3.4. Serotonina .....	18
1.2.4. Modelo animal .....	19
1.2.4.1. Pre-condicionamiento .....	19
1.2.5. Free-Drinking Choice- Elección libre de consumo .....	21
1.2.5.1. Cantidad de Alcohol .....	22
1.2.5.2. Prolongación de la Dependencia .....	22
1.2.6. Laberinto Zero .....	23
1.2.7. Prueba de convulsión inducida por manipulación .....	24
1.2.8. Síndrome de abstinencia .....	25

<b>1.2.9.</b>	<b><i>Ansiedad</i></b> .....	26
<b>1.2.9.1.</b>	<b><i>Complicaciones y Abstinencia</i></b> .....	26
<b>1.2.9.2.</b>	<b><i>Tratamiento</i></b> .....	27

## **CAPÍTULO II**

<b>2.</b>	<b>MARCO METODOLÓGICO</b> .....	29
<b>2.1.</b>	<b>Tipo de diseño de investigación</b> .....	29
<b>2.2.</b>	<b>Diseño experimental</b> .....	29
<b>2.2.1.</b>	<b><i>Material orgánico</i></b> .....	30
<b>2.2.2.</b>	<b><i>Sujetos de experimentación</i></b> .....	30
<b>2.2.2.1.</b>	<b><i>Población de estudio, tamaño de muestra</i></b> .....	30
<b>2.2.2.2.</b>	<b><i>Método de muestreo de muestra</i></b> .....	30
<b>2.2.2.3.</b>	<b><i>Criterios de inclusión</i></b> .....	30
<b>2.2.2.4.</b>	<b><i>Criterios de exclusión</i></b> .....	30
<b>2.2.3.</b>	<b><i>Materiales, reactivos y sustancias</i></b> .....	31
<b>2.3.</b>	<b>Métodos y técnicas</b> .....	32
<b>2.3.1.</b>	<b><i>Preparación de la droga fúngica</i></b> .....	32
<b>2.3.1.1.</b>	<b><i>Cultivo</i></b> .....	32
<b>2.3.1.2.</b>	<b><i>Secado</i></b> .....	33
<b>2.3.1.3.</b>	<b><i>Extracción Orgánica del Principio Activo</i></b> .....	33
<b>2.3.1.4.</b>	<b><i>Control de calidad del extracto orgánico.</i></b> .....	34
<b>2.3.2.</b>	<b><i>Material biológico</i></b> .....	36
<b>2.3.2.1.</b>	<b><i>Acondicionamiento</i></b> .....	36
<b>2.3.2.2.</b>	<b><i>Discriminación</i></b> .....	37
<b>2.3.2.3.</b>	<b><i>Controles</i></b> .....	37
<b>2.3.3.</b>	<b><i>Modelo de actividad ansiolítica</i></b> .....	37
<b>2.3.4.</b>	<b><i>Equipo de evaluación laberinto Zero</i></b> .....	38
<b>2.3.5.</b>	<b><i>Elección libre de consumo (Free Drinking Choice)</i></b> .....	39
<b>2.3.6.</b>	<b><i>Prueba de evaluación convulsión inducida por manipulación</i></b> .....	40

## **CAPÍTULO III**

<b>3.</b>	<b>MARCO DE RESULTADOS, DISCUSIÓN Y ANÁLISIS</b> .....	42
<b>3.1.</b>	<b>Porcentaje de rendimiento</b> .....	42
<b>3.2.</b>	<b>Espectrometría infrarroja</b> .....	43
<b>3.3.</b>	<b>Evaluación de la Actividad Ansiolítica</b> .....	46



3.3.1.	<i>Laberinto Zero</i> .....	46
3.4.	Evaluación del Condicionamiento Alcohólico .....	48
3.4.1.	<i>Evaluación del protocolo CIM</i> .....	49
3.4.2.	<i>Evaluación de Elección Libre de Consumo</i> .....	51

**CONCLUSIONES**

**RECOMENDACIONES**

**BIBLIOGRAFÍA**

**ANEXOS**

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1-1.</b>	Clasificación de la Psilocibina.....	14
<b>Tabla 2-1.</b>	Diferencias Moleculares entre especies orgánicas .....	15
<b>Tabla 3-1.</b>	Cuadro de Valoración para CIM .....	25
<b>Tabla 4-2.</b>	Cuadro de Valoración para CIM .....	31
<b>Tabla 5-2.</b>	Tabla de Extracción Orgánica .....	42
<b>Tabla 6-3.</b>	Tiempo de estancia en la Zona Cerrada Laberinto Zero .....	46
<b>Tabla 7-3.</b>	Resultado ANOVA Laberinto Zero.....	46
<b>Tabla 8-3.</b>	Resultados Prueba Tukey Laberinto Zero .....	46
<b>Tabla 9-3.</b>	Resultados de la Evaluación CIM .....	49
<b>Tabla 10-3.</b>	Resultados de la Evaluación CIM .....	49
<b>Tabla 11-3.</b>	Prueba Post Hoc Tukey para Evaluación CIM.....	49
<b>Tabla 12-3.</b>	Resultados de Evaluación de ELC .....	51
<b>Tabla 13-3.</b>	Resultados para Test ANOVA para ELC.....	52
<b>Tabla 14-3.</b>	Valores Tukey para ELC .....	52

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1-1.</b>	Cuerpo Fructífero de <i>Psilocybe cubensis</i> .....	11
<b>Figura 2-1.</b>	Cuerpo Fructífero de <i>Psilocybe pelliculosa</i> .....	12
<b>Figura 3-1.</b>	Cuerpo Fructífero <i>Psilocybe pelliculosa</i> .....	12
<b>Figura 4-1.</b>	Seta en periodo de Esporulación.....	13
<b>Figura 5-1.</b>	Seta en periodo de Esporulación.....	14
<b>Figura 6-1.</b>	Estructura molecular .....	15
<b>Figura 7-1.</b>	Diferencia entre secciones de Laberintos .....	23
<b>Figura 8-1.</b>	Paredes del Laberinto en cuatro secciones.....	23
<b>Figura 9-1.</b>	Ensamble completo del Laberinto Zero .....	24
<b>Figura 10-2.</b>	Espectro infrarrojo de Psilocina proveniente de la Extracción .....	35
<b>Figura 11-2.</b>	Espectro infrarrojo de Psilocibina Natural y sintetizada.....	35
<b>Figura 12-2.</b>	Desarrollo de la Prueba Laberinto Zero.....	38
<b>Figura 13-2.</b>	Desarrollo de la Prueba Elección Libre de Consumo .....	39
<b>Figura 14-2.</b>	Desarrollo de la Prueba CIM .....	40
<b>Figura 15-2.</b>	Espectro Infrarrojo de la Psilocina.....	43
<b>Figura 16-2.</b>	Espectro Infrarrojo de la Psilocina Estandarizado .....	44
<b>Figura 17-2.</b>	Espectro Comparativo de Psilocina en Infrarrojo en reflectancia total atenuada.....	45

## ÍNDICE DE GRÁFICOS

<b>Gráfico 1-1.</b>	Diagrama Ciclo de Consumo y Dependencia.....	17
<b>Gráfico 2-3.</b>	Resultados Comparativas entre Grupos En Laberinto Zero.....	47
<b>Gráfico 3-3.</b>	Resultados comparativos para la Prueba de Evaluación CIM.....	51
<b>Gráfico 4-3.</b>	Resultados para la Evaluación ELC .....	53

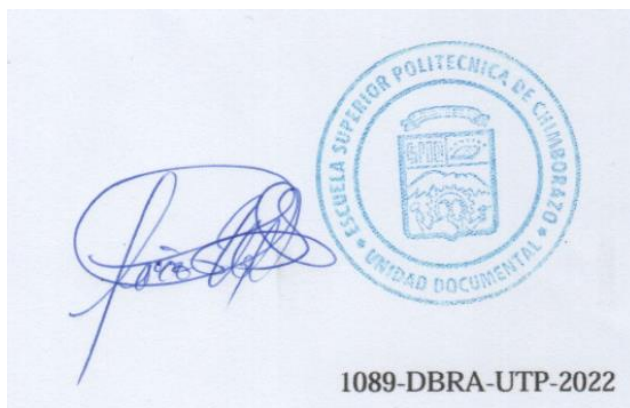
## ÍNDICE DE ANEXOS

<b>ANEXO A.</b>	CUARTO DE LABERINTO ZERO.
<b>ANEXO B.</b>	LECHO DE LOS RATONES EN SELECCIÓN DE GRUPOS.
<b>ANEXO C.</b>	CRianza DE INDIVIDUOS SELECCIONADOS
<b>ANEXO D.</b>	RUPTURA DEL VELO DE CUERPO FRUCTÍFERO
<b>ANEXO E.</b>	SETA EN ENTAPA DE ESPORULACIÓN
<b>ANEXO F.</b>	ESTERILIZACIÓN DE MATERIAL EN EQUIPO COMPACTO
<b>ANEXO G.</b>	COLONIZACIÓN DEL FRASCO DE INOCULACIÓN
<b>ANEXO H.</b>	MICELIO LIQUIDO
<b>ANEXO I.</b>	LIOFILIZACIÓN DE LAS MUESTRAS
<b>ANEXO J.</b>	PAN DE SETAS EN TERMINO DE FRUCTIFICACIÓN
<b>ANEXO K.</b>	CUERPOS FRUCTÍFEROS DEL HONGO <i>PSILOCYBE</i> SECOS
<b>ANEXO L.</b>	MOLIENDA DE PRODUCTO SECO
<b>ANEXO M.</b>	SONICADOR APLICADO A LA MUESTRA DE HONGOS
<b>ANEXO N.</b>	PRUEBA ELECCIÓN LIBRE DE CONSUMO
<b>ANEXO O.</b>	SOLUCIÓN PRODUCTO DE LA EXTRACCIÓN SIMPLE Y ORGÁNICA.
<b>ANEXO P.</b>	EXTRACTO LIOFILIZADO EXTRACCIÓN SIMPLE
<b>ANEXO Q.</b>	EXTRACTO LIOFILIZADO EXTRACCIÓN ORGÁNICA
<b>ANEXO R.</b>	EVALUACIÓN DE ELECCIÓN LIBRE

## RESUMEN

El presente trabajo tuvo como objetivo ejecutar una prueba sobre el potencial farmacológico ansiolítico del extracto orgánico del hongo *Psilocybe cubensis* sobre un estado acondicionado estimulante del estrés, aplicado abstinencia alcohólica, para lo cual se desarrolló la proliferación de la materia fúngica y subsecuente extracción en la primera etapa con dos variantes del proceso, simple y orgánica, luego se acompaña un procedimiento acondicionante en los ratones *Mus musculus* en un análisis prospectivo con enfoque descriptivo-observacional. La muestra fue conformada por 48 sujetos bajo un protocolo acondicionante para la adherencia alcohólica y subsecuente periodo de abstinencia prolongada. Los primeros resultados obtenidos fueron analizados a través de comparativa y análisis del espectro infrarrojo, prueba de oxidación de campo y el análisis genético de la muestra micológica siendo positivos en todos los campos, las siguientes pruebas fueron analizadas con el paquete estadístico para las ciencias Sociales (SPSS), como resultado tenemos una eficiencia de extracción simple del 0.12% sobre una eficiencia del 0.05% en extracción orgánico-acuosa; el desarrollo en la prueba de Elección Libre de consumo determinó un baja en el consumo alcohólico representativo en los grupos A, B y C, la prueba de Convulsión inducida por manipulación los grupos respondieron al impulso psicodélico y ansiolítico del activo de manera satisfactoria en comparación al grupo control farmacológico y en la prueba de Laberinto Zero la diferencia entre grupos tiene una significancia del 0.060 en el análisis comparativo de grupos alejando los efectos ansiolíticos del modelo clásico en comparación con el modelo acondicionante. Se concluyó que el extracto orgánico del hongo del género *Psilocybe* es capaz de demostrar propiedades ansiolíticas en el escenario de estrés inducido por acondicionamiento alcohólico con agravante de abstinencia. Se recomienda aplicar procesos refinados de extracción orgánica para obtener un mayor desempeño en la actividad farmacológica.

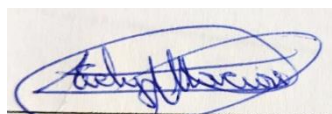
**Palabras clave:** <BIOQUIMICA>, <MICOLOGÍA>, <FARMACOLOGÍA>, <FARMACIA>, <ACONDICIONAMIENTO>, <*Psilocybe cubensis*>.



## SUMMARY

The main objective of this research study was to carry out a test on the pharmacological anxiolytic potential of the organic extract of the mushroom *Psilocybe cubensis* for a conditioned state stress stimulant, applied to alcohol withdrawal. For which the disappearance will be developed on the fungal matter and subsequent extraction in the first stage with two variants of the process, simple and organic. Then a conditioning procedure is followed in the *Mus musculus* mice, in a prospective analysis with a descriptive-observational approach. The sample was made up of 48 subjects under a conditioning protocol for alcoholic adherence and subsequent period of prolonged abstinence. The first results obtained were analyzed through a comparative analysis of the infrared spectrum, oxidation test of the field, and genetic analysis for the mycological sample being positive in all fields. The following tests were analyzed with the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS), as a result, we have a simple extraction efficiency of 0.12% over the efficiency of 0.05% in organic-aqueous extraction. The development in the test of Free Choice of consumption determined a drop in representative alcoholic consumption in groups A, B, and C, and the test of Manipulation-induced seizure groups responded to the psychedelic urge and active anxiolytic satisfactorily compared to the pharmacological control group. Thus, in the Zero Maze test, the difference between groups has a significance of 0.060 in the comparative analysis of groups moving away from the anxiolytic effects of the classical model in comparison with the conditioning model. It was concluded that the organic extract of the mushroom *Psilocybe* genre is capable of demonstrating anxiolytic properties in the stress-induced scenario by alcoholic conditioning with aggravating withdrawal. It is recommended to apply refined processes for organic extraction to obtain a higher performance in pharmacological activity.

**Keywords:** < BIOCHEMISTRY>, <MYCOLOGY>, <PHARMACOLOGY>, <PHARMACY>, <CONDITIONING>, <*Psilocybe cubensis*>.



Mgs. Evelyn Carolina Macias Silva

C.I 0603239070

## INTRODUCCIÓN

El cuerpo central de la investigación gira en torno al resurgimiento de los psicodélicos como un tratamiento efectivo y con alcances enormes en diferentes trastornos mentales, psicológicos, neurológicos, etc. Es una gran oportunidad para poder usar la influencia externa en la investigación interna del país acelerando el proceso de desarrollo farmacológico, así como también brindando beneficios hacia la sociedad y al individuo que afectados por condicionamientos sociales hacia la adicción son llevados hacia tratamientos cada vez menos efectivos que resultan en grandes índices de deserción condenando el desarrollo funcional de los individuos, desperdiciando el potencial de contribución de cada uno y en una perspectiva más amplia afecta su relación con el grupo social generando situaciones controversiales que terminan en un marginamiento innecesario.

El crecimiento de un país se debe enfocar en el desarrollo de la tecnología como medio para satisfacer las necesidades de la sociedad, en este contexto toda investigación debe servir para un propósito generalizable usando como base los recursos del propio entorno. La riqueza biológica del país ofrece grandes oportunidades a toda investigación científica que brinda oportunidades y bases sobre las cuales trabajar; es claro que el planteamiento de un nuevo principio activo renovable con grandes márgenes de éxito excluido de la investigación por abusos pasados debidos a la falta de control y miedo infundado debe de ser retomado y ejecutado a la brevedad posible de manera que no se pierda una nueva era de descubrimiento para las Ciencias de la Farmacia.

Es importante la investigación que precede porque tiene en cuenta la factibilidad inmediata de cualquier producción farmacológica en el mediano y largo plazo, el trasfondo histórico que respalda su efectividad y el apoyo de la comunidad científica en cuanto a la profundización de todos los temas y eventualidades posibles que puedan encontrarse en el camino en el futuro cercano.

Hoy en día toda inversión de la industria farmacéutica se centra en la efectividad y seguridad de cada fármaco disponible en el mercado, como consecuencia todo desarrollo toma inmensas cantidades de tiempo, dinero, esfuerzo, recursos que no son compatibles con las necesidades inmediatas de la sociedad, y a pesar de todo el modelo funciona pero existe un punto de quiebre en el cual no se puede seguir redescubriendo las mismas formas farmacéuticas constantemente se tiene que abrir paso a los nuevos fármacos que por obstáculos pasados no pudieron demostrar todo su potencial. Este es el caso específico de los psicodélicos clásicos cuyo desarrollo fue truncado, pero hoy más que nunca se necesita de todos sus beneficios y sus ventajas para la ayuda de la sociedad.

Este trabajo experimental servirá como base para que las siguientes investigaciones tenga un punto firme de respaldo para afirmar el desarrollo positivo y profundo en cualquier otra de las temáticas en los que se pueda aprovechar, consiste más que nada en un apoyo a la comunidad



científica para poder dar fe del futuro brillante que queda al desarrollo de nuevos fármacos, de su posibilidad de producción en territorio nacional, del potencial beneficio a cada individuo que ha sufrido un desgaste metódico de cada tratamiento fallido en el camino de la recuperación de la adicción alcohólica.

La investigación ecuatoriana está muy limitada de acuerdo con los registros oficiales de la rama profesional, en esta los más destacables papeles se agrupan en las lecciones legales que se derivan de influencias externas en fin de conformar el margen de seguridad para la población no teniendo en cuenta o dejando de lado los motivos, razones o tradiciones de la misma; por otro lado tampoco se halla tan grande colectivo ancestral que pueda respaldarlo regionalmente aunque la modernidad sigue empujando el retorno al conocimiento olvidado. La primera gran incursión ecuatoriana dio pie firme con la recolección, investigación y purificación de cepas *Psilocybe* en el seno de la Universidad Técnica del Norte a cargo de la autora Rosero Yépez Patricia Isabel desde entonces el camino sigue hacia adelante.

A partir de las bases establecidas acerca de los beneficios de esta investigación, el propósito de la misma es determinar si el extracto de *Psilocybe cubensis* ofrece propiedades ansiolíticas debido a la presencia de metabolitos de interés farmacológico propias de su familia y género, lo que pronostica que los efectos tienen grandes oportunidades de mostrarse positivos frente al comportamiento animal condicionado en favor de ofrecer alternativas viables para enfrentar los efectos adversos del fenómeno de la adicción alcohólica.

## CAPÍTULO I

### 1. MARCO TEÓRICO

#### 1.1. Antecedentes de la investigación

La psilocibina es uno de los componentes más ampliamente utilizados en la historia de la humanidad, desde el componente espiritual-mágico hasta su uso en los complementos científicos que ayudan a determinar la terapia funcional más ampliamente usada, la farmacología, el uso de psicodélicos en la era moderna se espera que sea una de las próximas esperanzas en el desarrollo farmacológico para el tratamiento alternativo en varios casos en donde fármacos tradicionales dejan de ser relevantes. Este alcaloide es un producto biosintético de varias especies de hongos en el mundo, uno de los géneros capaces de producir dicha sustancia es el género *psilocybe*, este mismo alcaloide es un derivado de la triptamina cuya estructura química es similar a los neurotransmisores de la vía serotoninérgica.

Gracias al trabajo etnomicológico, rama de la ciencia etnobiológica que eclipsa los campos del estudio micológico de campo y teórico con los conocimientos heredados de una comunidad fruto de la acumulación de experiencia humana traducida al conocimiento tradicional, cultural y ambiental; de grandes personajes como Blaious P.Reko, Richard E. Schultes, Roger Heim y R. Gordon Wasson, como lo menciona el experto de campo Phd. Paul Stamets, somos capaces de dimensionar el tamaño del redescubrimiento del uso de hongos *Psilocybe* en rituales ceremoniales de grupos indígenas mesoamericanos cuyos descendientes culturales son los grupos modernos que practican las ceremonias ancestrales. El primer intento de censura se dio por medios religiosos extranjeros en el contexto colonial con la excusa de terminar con la idolatría pagana, estas mismas figuras de poder religioso terminaron subyugando el culto de los Aztecas al igual que otros vecinos territoriales, persiguiendo todo rito, figura, credo, y artefactos en especial estos monolitos en forma de hongos que terminaron con la imagen de ídolos paganos en la obligación cristiana de ser destruidos. Más allá de toda la sed de aniquilación por parte de la llegada católica fue esta misma a manos del fraile Bernardino de Sahagún y sus crónicas las que nos permitieron conocer como la espiritualidad permeaba la vida de los mesoamericanos, fruto también fue la fusión de tradiciones antiguas y extranjeras cristalizadas en las manos de María Sabina que con la promulgación de R. Gordon Wasson dieron a conocer los hongos mágicos de México al mundo. Adicionalmente se puede redirigir a la otra parte del mundo en bien de este asunto, en busca del uso de este tipo de hongos, en el trabajo de R. Gordon Wasson, Albert Hoffman y Carl Ruck que en 1977 publicaron su investigación acerca de los ritos Eleusinos y su relación plausible con hongos alucinógenos; esto no solo ubicaba a uno de los ritos anuales más importantes de la antigua Grecia, que incluso tenía como castigo el arresto o muerte por revelación de los ritos que sucedían,

en el contexto que nos atañe, sino que también involucra a grande mentes de la época de la filosofía occidental dentro de estas aventuras intelectuales. (Stamets, 1996, p.12).

Durante mucho tiempo se ha tenido en cuenta el uso de psicodélicos en la aplicación farmacológica para el uso como tratamiento de adicciones u otros trastornos, sin embargo, con el tiempo y a través de las épocas se ha ido describiendo paulatinamente cada uno de los aspectos beneficiosos de la aplicación de drogas psicodélicas no sin antes encontrarse con varios baches a lo largo de la historia que impidieron su desarrollo pleno; se resalta el caso de los años 60 en el que las drogas psicodélicas estuvieron en su auge y en aplicación directa en los consultorios médicos, psiquiátricos y psicológicos, pero dentro de cierta etapa se prohibió su uso por un temor hacia los distintos trastornos que más adelante se verán infundados por un temor general de una parte influyente de la sociedad.

Hoy en día existe una cantidad considerable de esfuerzos que se están realizando para resurgir con la investigación en drogas psicodélicas que en entornos y condiciones anteriores se habían prohibido y casi purgado de la comunidad científica como son el cannabis, psilocibina, LSD, entre otros están rindiendo un fruto progresivo hacia el tratamiento farmacológico de distintas enfermedades no sólo dentro del aspecto psicológico del tratamiento sino dentro de cualidades curativas y aún no demostradas de las distintas ramas de las drogas psicodélicas. (Passie et al., 2002, p.363).

### ***1.1.1. Estudios y prospectos***

Un primer trabajo corresponde (Bogenschutz and Johnson 2016; Bogenschutz et al. 2015) quien realizó el estudio “Psilocybin-assisted treatment for alcohol dependence: A proof-of-concept study” en este estudio realizado en la comunidad de Nuevo México, Albuquerque, se trata la adicción alcohólica con el uso potencial de psilocibina como un tratamiento de soporte a un tratamiento convencional; este trabajo se basa en las condiciones negativas a las que se somete el sistema serotoninérgico luego de que el individuo hubiese sido sometido a un condicionamiento con una droga, en este caso el alcohol, en este caso la psilocibina es usada como apoyo debido a que es agonista directo a nivel del receptor 5-HT A2 usando su sinergia biológica para tratar la dependencia Alcohólica. Adicionalmente se puede hablar de una de las primeras obras de estudio con controles placebo en el marco de la investigación de los efectos de la Psilocina, como actor principal del trabajo colaborativo de expertos con resultados alentadores. (Hasler et al., 2004, pp.145-156) para ampliar el conocimiento de los efectos dentro del cuerpo humano, se han realizado estudios acerca del comportamiento que provoca en el cuerpo humano, así como la forma en la que el cuerpo responde al principio activo. (Horita et al., 1960, pp.32-34).

Este estudio se realizó en un grupo de 10 participantes durante un curso de 36 semanas; utilizando un tratamiento de terapia conjunta y motivacional paralela a la administración oral de psilocibina,

los resultados fueron notablemente satisfactorios ya que después del tratamiento en el cual se había aplicado el principio activo, los resultados arrojaron una conclusión positiva con un mayor control de la abstinencia, estos hechos fueron satisfactorios y las ganancias se mantuvieron al término de las 36 semanas; no existieron reacciones adversas importantes durante en el tratamiento al término del estudio.

Este trabajo ayuda a la investigación en curso como sustento básico de la efectividad del principio activo en un tratamiento para la dependencia del alcohol, si bien las bases de un tratamiento adjunto a una terapia son prometedoras un tratamiento farmacológico completo en donde el principio activo es el solo protagonista puede ser mucho más efectivo en relación al tiempo de tratamiento y costo, además se sustenta que el principio activo utilizado, no representa un peligro farmacológico durante el tratamiento sino más bien contar con efectos contraproducentes que son sumamente inferiores a los beneficios.

En un segundo trabajo de (Morgan et al., 2017, pp.71-76) que se denomina “Tripping up addiction: the use of psychedelic drugs in the treatment of problematic drug and alcohol use” se presenta una revisión bibliográfica por parte de los centros de investigación de Psicofarmacología, Neuropsicofarmacología del Londres en el Reino Unido acerca del uso de alucinógenos en la terapia emergente situada en la modernidad como una nueva opción para el tratamiento de adicciones, con base en el uso ancestral de Medicina en el mundo como el ayahuasca la ibogaína y psilocibina; todo parte de que una vez establecida la restricción legal a la que se someten la investigación y por tanto sus fuentes confiables son limitadas se plantea una exploración bibliográfica con respecto a sus posibles operaciones futuras en el tratamiento de las adicciones (Apud y Romaní, 2016, pp.115-125).

En este trabajo se hace claro que el uso de psilocibina es un recurso que la humanidad ha tenido en cuenta durante más de un milenio partiendo desde un principio como un medio para una búsqueda introspectiva de respuestas así como tratamiento para alteraciones mentales más recientemente, cuenta con los avances en el tratamiento en la adicción de nicotina en los cuales el periodo de abstinencia durante más de 12 meses ha sido exitoso, estableciéndose como uno de los tratamientos más prometedores para la adicción en largo término.

Esta revisión se relaciona con el trabajo planteado para poder dar las fuentes de un tratamiento prometedor el cual tiene grandes probabilidades de ser exitoso pero que necesita de mayor investigación, un análisis conjunto de las variables que podrían determinar un desarrollo farmacoterapéutico exitoso con metas hacia la seguridad y la eficacia de la administración en organismos que presentan problemas de adicción.

El siguiente trabajo se realizó por parte de (dos Santos et al., 2018, pp.4-51) lleva el título de “Efficacy, tolerability, and safety of serotonergic psychedelics for the management of mood, anxiety, and substance-use disorders: a systematic review of systematic reviews” consta de una revisión sistemática de otras revisiones de la misma naturaleza por parte de un esfuerzo conjunto de los

investigadores de los países de España y Brazil acerca del uso de los Psicodélicos en el tratamiento de ansiedad, depresión angustia y adicción; al revisar la situación actual que demanda el uso de fármacos tradicionales, productos químicos que son fruto de su tiempo y función, que se pueden tornar poco efectivos y toman gran cantidad de tiempo y dinero en surgir efecto además de que en algunos casos los pacientes no terminan con una respuesta positiva al tratamiento pues dichos fármacos son inefectivos para un regímenes constantes en los cuales se adormecen las respuestas esperadas.

Los datos para esta revisión se recopilieron de acuerdo con los Elementos de informe preferidos para las guías de revisiones sistemáticas y guías de metaanálisis (PRISMA; Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and MetaAnalyses guidelines) en él se da la atribución de tres propiedades farmacológicas principales a los alucinógenos Clásicos (LSD, DMT, ayahuasca y psilocibina) en el contexto de un tratamiento, estos son: efectos ansiolíticos. antidepresivos y anti adictivos.

Este trabajo tiene relación con la investigación ya que establece los principales efectos beneficiosos del uso de alucinógenos en un tratamiento farmacológico, además incluye los aspectos más relevantes respecto a tiempo y en efectividad; dado que los principales efectos pueden verse claramente desde la primera aplicación de los Psicodélicos con rangos de dosificación lo suficientemente espaciados para ser considerados seguros sin mencionar que incluso no demuestran un potencial adictivo intrínseco; en contraste con otro tipo de fármacos que tardan semanas y una continuidad muy recurrente para poder tomar efecto.

El cuarto trabajo con la autoría de (Johnson et al., 2014, pp.2-9) es un estudio denominado “Pilot study of the 5-HT<sub>2A</sub>R agonist psilocybin in the treatment of tobacco addiction” este trabajo constituye la primera muestra de un marco experimental aplicado en campo práctico en Baltimore, Estados Unidos, para comenzar con investigaciones más profundas del uso de Psilocibina y su posible diversificación para aplicaciones farmacológicas, es un caso de administración dosificada de la droga psicodélica con claros rasgos serotoninérgico; este principio activo fue usado como único agente responsable de los efectos positivos que resultaron en la mejoría en la adicción hacia la nicotina.

El trabajo es un estudio abierto que se llevó a cabo durante 15 semanas de tratamiento a dos dosis del principio activo con un seguimiento de 6 meses para 15 pacientes de los cuales 12 mostraron una mejoría notable en la abstinencia y la mantención de esta, resultados totalmente alentadores que necesitan una mayor profundización dentro de la dosificación, concentración y manutención de la farmacoterapia.

Este trabajo se relaciona con la investigación ofreciendo un punto de vista análogo a un caso de la adicción predominante dentro del mundo globalizado, al igual que en otros casos de adicción la perspectiva es bastante compleja sin embargo las pautas que ofrece el trabajo son muy buen

punto de partida para profundizar los métodos de administración, uso, control y preparación del principio activo como una prometedora fuente de tratamientos efectivos y seguros.

El quinto trabajo se realizó bajo la autoría de (Mason et al., 2019, p.123-134) con el título “Sub-Acute Effects of Psilocybin on Empathy, Creative Thinking, and Subjective Well-Being”, este es un estudio llevado a cabo con el propósito determinar si el uso de psilocibina a dosis controlada tiene efectos positivos dentro de la conducta social humana en las esferas de bienestar, empatía y creatividad; enfocando su uso a poblaciones vulnerables o visto de otro modo, una aplicación dentro del mismo ambiente contemporáneo que refuerza la impermeabilidad social, donde el bienestar y las interacciones humanas están comprometidas a innecesariamente complejas redes de comportamiento; dicho estudio se realizó en los Países Bajos bajo organización de la sociedad Psicodélica del Reino Unido, los voluntarios, informados del proceso y métodos, ocuparon una gran variedad de niveles de instrucción académica así como de procedencia regional siendo un Mosaico complejo de contrastes culturales aunque mayormente sustentada por la visión europea y norteamericana.

El estudio se llevó a cabo con 55 participantes, dichos sujetos completaron pruebas de pensamiento creativo (convergente y divergente), de empatía, y la escala de satisfacción con la vida en tres ocasiones: antes de ingerir psilocibina, a la mañana siguiente y siete días después. El estudio señaló que la mañana siguiente a la ingesta de psilocibina los resultados arrojaron una tendencia al mejoramiento en pensamiento divergente y en empatía emocional, manteniéndose satisfactoriamente hasta el séptimo día después de una sola administración del principio activo. Los resultados positivos son un gran indicador de la eficacia que tiene un tratamiento del principio activo dentro del tratamiento para mejorar la estabilidad emocional-social.

Este estudio se relaciona con la investigación ya que demuestra los indicios claros de un beneficio de la relación social de los individuos con la administración del principio activo en cuestión, esta mejoría puede ayudar notablemente en la conducta individual e invita a considerar mayores beneficios que no son del todo estudiado dentro del uso y aplicación de la psilocibina como tratamiento farmacoterapéutico en la depresión, ansiedad y abre las puertas para la investigación de incluso casos de adicción en donde el factor social es también un claro participante en la toma de decisiones.

### ***1.1.2. Estudios llevados a cabo en humanos en la actualidad***

Existe una cantidad moderadamente alta de estudios que pueden permitir dar luz a más investigaciones sobre el uso de la psilocibina, así como de su subproducto psilocina, y el uso de enteógenos similares para el tratamiento de enfermedades y trastornos no sólo en el rango cognitivo depresivo sino también en otras ramas como se puede ver en el siguiente estudio.

El estudio que trata acerca del uso de la Psilocibina para el tratamiento de pacientes de cáncer llevado a cabo por el investigador Charles Grob, encontrado en el Instituto de Investigación Biomédica de Los Ángeles en el Centro Médico de Harbor-UCLA. E.E.U.U, es un estudio realizado en base a otro estudio de los años 50-60 que dirige a la mejoría en los niveles de ansiedad en pacientes terminales de cáncer, toma como punto de partida la pregunta central acerca de si la ansiedad acerca de la muerte puede ser reducida perceptiblemente y prolongarse a su vez por la administración de psilocibina en base al carácter transcendente que induce en el estado cognitivo individual. Adicionalmente cualquier observación al dolor y apreciación que suceda es ampliamente registrada ya que el grupo objetivo se encuentran en etapas avanzadas de cáncer es una preocupación y variable importante dentro del estudio.(Serrano, 2009, p.174).

Dada la funcionalidad perceptiva que ofrece los extractos del hongo *Psilocybe* el estudio tiene esperanzas de redirigir su atención psicodélica a un propósito médico beneficioso para los pacientes, es un caso en el cual una de sus funciones puede ser ampliamente observada en la mejoría conductual de cada uno de los participantes; en etapas futuras se puede esperar que todos los esfuerzos dirigidos hacia la funcionalidad de una nueva droga en la disminución de la ansiedad sean grandemente recompensados.(Serrano, 2009, p.174 )

Todo este manifiesto está en evolución constante y tiene un gran peso de responsabilidad relegado por la sociedad a sus interesados, esto se manifiesta como la ley penal que a manera de protección básica y despreocupada repulsa cualquier acercamiento de la comunidad a los principios activos de los que se habla, la ley globalmente concurrida en las mismas opciones de restricción y penalización sirve como un punto de referencia para conocer las limitaciones a las que se puede enfrentar cualquier progreso en este campo en el país. (Plúas Espinoza, 2014, pp.16-20)

Otro estudio acerca de los efectos de la psilocibina en humanos que se trata acerca de la atención, percepción y cognición es llevado a cabo por los investigadores Franz Vollenweider MD, Olivia Carter PhD, Felix Hasler MD reunido en la Universidad Hospital Psiquiátrico, Zurich, Suiza. Este equipo analiza los efectos sobre la percepción visual la atención, la memoria o la percepción temporal etcétera utilizando métodos de diagnóstico por imagen como la tomografía de emisión de positrones junto a otras técnicas habituales en el campo, como el encefalograma, para de manera objetiva estudiar las partes del cerebro que responden funcionalmente durante la ingestión de psilocibina. Algunas de las conclusiones a las que se han llegado es que los efectos de este principio activo reducen la atención para seguir los objetos en movimiento sin embargo no existe una afección a la memoria espacial y de trabajo (Serrano, 2009, p.175) . Se pone dentro de una proposición la relación de la capacidad visual con el conjunto de neurotransmisores en el circuito de la serotonina ya que esta sustancia actúa directamente en él causando los efectos alucinógenos clásicos de este tipo de drogas (Vollenweider et al., 1999, pp.424-431).

Uno de los grandes rasgos de este principio activo es su agonismo con respecto al canal serotoninérgico y su gran influencia dentro de la percepción espacio temporal y visual, el avance

dentro de este campo puede ofrecer grandes oportunidades dentro de las diferentes peculiaridades que pueden ocurrir dentro de un tratamiento que tenga en mente la psicosis activa como el fin a tratar, más allá está el objetivo de conseguir un modelo que permita comprender los diferentes casos a los que puede llevar esta psicosis.(Grandjean et al., 2021, pp.4-16).

El grupo de investigadores colaboradores pertenecen a una plétora de organizaciones de investigación y desarrollo radicada en Baltimore, Estados Unidos, quienes los conforman son: Roland Griffiths PhD, William Richards PhD, McCann MD, Robert Jesse trabaja en el estudio de voluntarios sanos y el efecto de la psilocibina que tienen ellos. Este estudio se enmarca al igual que el experimento de la Capilla Marsh pero esta vez fue implementando bases experimentales adicionales para asegurar el desarrollo efectivo; se trata de un modelo en el cual 36 voluntarios sanos con prácticas espirituales o religiosas activas y sin ninguna experiencia con él principio activo en cuestión, son sometidos a una administración de dosis altas de 30 miligramos por 70 kg de peso en dos sesiones ocurridas en un periodo de 2 meses con un contraste del principio activo y una de placebo. Este modelo se desarrolló en sesiones individuales de 8 horas en un ambiente cómodo y con control clínico, con una inducción de música clásica y con una actitud de interiorización, luego con un modelo de encuesta se solicitó la valoración de las experiencias místicas que pudieron haber experimentado en el transcurso del estudio.

Los resultados indican que los voluntarios en un ambiente adecuado pueden obtener experiencias místicas y espirituales positivas, un 60% de los participantes lo afirma así mientras que un tercio seguro que es una experiencia única espiritual significativa en su vida y más de 2 tercios lo situaron como una de las experiencias espirituales más relevante en su vida. Sin embargo, el cambio más significativo se dio en la investigación posterior en dos meses, el 79% de los participantes aseguraron tener un mayor bienestar y satisfacción vital en comparación a los pacientes a los que se administró el placebo. Las pruebas psicológicas no mostraron que los participantes hubiesen sufrido algún daño, aunque algunos participantes admitieron haber sufrido de ansiedad extrema otros efectos desagradables en las horas siguientes a la administración, Adicionalmente no se constataron efectos adictivos o físicos tóxicos de la droga.(Serrano, 2009, pp.175-176).



## **1.2. Bases teóricas**

### ***1.2.1. Generalidades de los hongos***

Los hongos son una rama biológica distinta a otras en el gran mosaico de la vida, estos cuentan con características diferentes de plantas o animales; primero al carecer de movimiento deben someterse a varias injerencias del clima junto con ello cuentan con la habilidad de no depender del sol más que de guía en el ecosistema ya que pueden alimentarse de materia en estado descomposición es decir, son organismos saprofitos, absorbiendo los nutrientes de tal materia, mientras tanto cuentan con un método de reproducción tanto sexual como asexual, son uno de los entes más extendidos en el ecosistema ya que por todo lo anterior son capaces de adaptarse a casi cualquier variación ambiental mientras exista humedad y materia orgánica presente; como tal cumplen con un rol ecológico importante dentro del medio. Entre las diferentes especies que se pueden encontrar se hallan diferentes morfologías que parten de una estructura generalizada entre especies, con claras excepciones y omisiones, parten de un cuerpo micelar complejo y basto encontrado debajo del sustrato fuera de la vista común tanto que pasa desapercibido aun siendo la matriz de todo el ser fúngico; luego se puede hablar del cuerpo fructífero o seta que sobresale del sustrato con el propósito de iniciar con el proceso de reproducción que es el principio de la vida de un hongo, estas se encuentran en las laminillas o porosidades del cuerpo fructífero, dependiendo de la especie, las esporas cuyo símil más cercanos son las semillas de las plantas, al igual que estas necesitan condiciones especiales de temperatura, luz y humedad, dadas las condiciones correctas éstas germinan y constituyen la unidad fundamental llamada micelio que puede expandirse por la tierra a manera de raíces y formar distintos microbiomas y/o simbiosis con distintas partes del ecosistema en el que se encuentra. (Beltracco, 2003, pp. 2-8). Después del ciclo medio de vida de un hongo se puede observar el cuerpo fructífero del mismo, una seta, muchas veces confundido otorgándole el nombre completo al cuerpo fructífero pero que no es más que una parte que comenzará una vez más el ciclo de vida del hongo.

El orden agaricales en los hongos es uno de los más extendidos dentro de su propio Reino con más de 9000 especies y 350 géneros aproximadamente que se le atribuyen. Aún existen varias discrepancias entre la verdadera diferenciación y clasificación de hongos sin embargo un consenso común puede dividir a los agaricales en varias especies de acuerdo con el color de las esporas. (Stamets, 1996, pp.11-22).

Los sucesos decisivos para la inmensa colonización de este género en nichos ecológicos estrechos están relacionados con la actividad humana, estos últimos desplazan a los bosques y riberas que a manera de desastre artificial acaban ofreciendo a los hongos un lugar en el que aprovechar los recursos dejados por el consumismo humano y su polución, en pocas palabras es una relación de coexistencia en donde todo ser humano capaz de modificar el ambiente drásticamente ofrece una

oportunidad a los hongos de aprovecharse de los escombros de la civilización. La oportunidad del individuo no se dejó ver entorpecida por la misma sociedad, este aprovechó las características de este género de hongos para producir estados de mente más allá de lo describable y que inspiraron e inspiran musas conceptuales de poetas, filósofos y científicos.

#### 1.2.1.1. Género *Psilocybe*

El género de *Psilocybe* es el hogar de más de 80 especies de hongos en los que más de la mitad de sus miembros se pueden catalogar como activos, o sea que poseen la capacidad de producir psilocibina, psilocina y otros derivados. Aunque existen otras especies capaces de producir el mismo compuesto activo en iguales o mayores cantidades, estos encontrados en otros géneros son casos especiales como *Panaeolus*, *Conocybe*, *Inocybe*, etc.

Se puede describir su clasificación de acuerdo con la siguiente descripción:

- Reino: Fungi
- Filo: Basidiomycota
- Clase: Agaricomycetes
- Orden: Agaricales
- Familia: Strophariaceae
- Género: *Psilocybe*

La siguiente figura corresponde a un ejemplar de *Psilocybe cubensis*, junto con otras especies pertenecientes al mismo género (Stamets, 1996, p.84).



**Figura 1-1.** Cuerpo Fructífero de *Psilocybe cubensis*

Fuente: Stamets, 1996, p.53.

La figura que se revisó arriba demuestra el orden más comúnmente conocido dentro de los círculos de intelectuales que se aficianan en el estudio, cultivo y desarrollo de esta especie, al ser

la especie con más variantes actualmente. Su gran cualidad de crecimiento en tamaño la hace deseable para investigaciones científicas. Todo desarrollo está ligado una base sólida y saludable, a partir de allí todo lo generado por el hombre tiene un propósito claro.



**Figura 2-1.** Cuerpo Fructífero de *Psilocybe pelliculosa*

**Fuente:** Statments, 1996, p. 67.

Por otro lado, podemos observar otro espécimen aludido:



**Figura 3-1.** Cuerpo Fructífero *Psilocybe pelliculosa*

**Fuente:** Statments, 1996, p.67.

#### 1.2.1.2. Identificación del Género

La identificación de un potencial espécimen se reduce a dos importantes cuestiones, macroscópicamente hablando un hongo puede producir compuestos activos si el mismo es capaz de producir esporas de color café-púrpura o negro y a su vez el cuerpo fructífero al ser maltratado o cortado reacciona con una coloración azul en la zona de contacto. Ambas características son muy importantes de analizarse en conjunto, dado que existen especies que exhiben limitaciones en cuanto a alguna de las dos particularidades ya descritas; especies que pueden o no tornarse azul al contacto o corte y especies que pueden tornarse negras al contacto confundiendo con el azul deseado en un espécimen (Stamets, 1996, pp. 53-66).



**Figura 4-1.** Seta en periodo de Esporulación

**Fuente:** Gilson Alarcón, 2022.

El sombrero del hongo *Psilocybe* mide aproximadamente de 15 a 8 cm en diámetro y su superficie puede ser lisa a fibrilosa, e incluso finamente escamosa, con un centro de color amarillo opaco que se va atenuando hacia el exterior. El tamaño del tallo puede variar entre 40 a 150 mm de largo por 5 a 15 mm de ancho, tiene una superficie lisa y estriada en su cúspide. Debajo del sombrero se ve una estructura radial que está formado por laminillas de un color gris inclementemente llenas de esporas en ambos lados de cada lamina, las esporas son de un color púrpura-café y al lesionarse el cuerpo del hongo o al manipularse el hongo adopta un color azul en su superficie. (Stamets, 1996, pp. 30-46).



**Figura 5-1.** Seta en periodo de Esporulaci3n

**Fuente:** Gilson Alarc3n, 2022.

### ***1.2.2. Metabolito org3nico***

Es un compuesto alcaloidal que pertenece a la clase de compuestos org3nicos conocidos como triptaminas y sus derivados, como tal estos tienen el esqueleto de triptamina, estructuralmente caracterizado por un anillo ind3lico sustituido en posici3n 3 por una etanamina. Dentro del metabolismo se desfosforila en un compuesto activo, psilocina, que activa los receptores 2A (5-HT2A) de la serotonina en el sistema nervioso central, imitando sus efectos. (Kiilerich et al. 2019, pp.175-176; Cerletti, 1968, p.268).

**Tabla 1-1.** Clasificaci3n de la Psilocibina

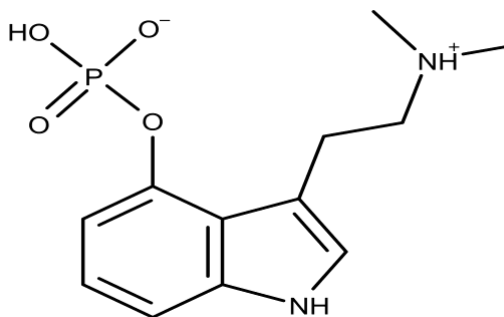
<b>Clasificaci3n</b>	
<b>Reino</b>	Compuestos Org3nicos
<b>Super Clase</b>	Compuestos Organoheteroc3clicos
<b>Clase</b>	Indoles y derivados
<b>Subclase</b>	Triptaminas y derivados
<b>Marco molecular</b>	Compuestos arom3ticos heteropoliciclicos
<b>PubChem CID</b>	10624

**Fuente:** Pubchem, 2022.

Otro componente que es un subproducto de la psilocibina es la psilocina que es un alcaloide triptamina, una N,N-dimetiltriptamina con un sustituyente hidroxilo en posici3n cuatro, se encuentra en pequeas fracciones dentro de hongos del g3nero *Psilocybe*. Es un compuesto que tiene propiedades alucin3genas y es un agonista serotonin3rgico. (Pubchem, 2005, p.1).

### 1.2.2.1. Estructura Química y Características

La psilocibina (4-fosforiloxi-N, N-dimetiltriptamina) y su metabolito desfosforilado, psilocina, son estructuralmente pertenecientes al grupo de triptamina o indolaminas y a su vez presentan afinidad con los receptores de la serotonina 5-hidroxitriptamina. En forma pura tienen la apariencia de un polvo cristalino blanco por otro lado una primera extracción deja como residuo un aglomerado verdusco, la psilocibina es más soluble en agua por otro lado la psilocina es más afín a los medios lipídicos; ambas sustancias son solubles en metanol y etanol y casi insolubles en éter de petróleo, cloroformo, ambas drogas son inestables a la luz, pero puede mejorarse en condiciones de oscuridad bajas temperaturas y atmósfera inerte. (Andersson and Kristinsson 2008; Manevski et al. 2010).



**Figura 6-1.** Estructura molecular

Fuente: Pubchem, 2022.

Los cambios que aparecen en la materia por la exposición al medio exterior que no debería ser accesible son notables, no desde un punto esencial, pero sí de uno importante, en el que la adición de elementos a la cadena principal dará a conocer propiedades por las que se reconoce su identidad, tal es el ejemplo del cambio color.

**Tabla 2-1.** Diferencias Moleculares entre especies orgánicas

Forma	Formula química	Peso Molecular	Punto de Fusión (°C)
Psilocina	C12H16N2O	204.3	173-176
Psilocibina	C12H17N2O4P	284.2481	185-195

Fuente: Gilson Alarcón, 2022.

### 1.2.2.2. Efectos Adversos

Los compuestos que han sido extraídos del hongo de género *Psilocybe* han demostrado poca toxicidad y poca adherencia adictiva de los sujetos estudiados en uno de los casos de estudio en

ratones se descubrió que la dosis letal requerida de un extracto para *P. cyanopus* y *P. semilanceata*, donde los niveles de  $LD_{50}$  fueron 316.87 mg/kg y 324.37 mg/kg.

En otro estudio Cerletti reportó un  $LD_{50}$  en ratones mediante vía intravenosa de 280mg/kg, junto con una experimentación in vitro, además concluyó que la psilocibina no exhibe un efecto en órganos aislados como intestinos o corazón en ratas y conejillos de indias a excepción de un efecto inhibitorio en el neurotransmisor serotonina (Cerletti, 1968, pp.268-269; Zhuk et al., 2015, pp.1020-1024). Por supuesto en una investigación mucho más reciente en cuanto a la búsqueda de la dosis letal media de los extractos psicodélicos de esta clase de hongos, si bien no es exactamente la especie predominante, pero si de los grupos que expresan los mismos metabolitos de interés, se encontró que el más alto nivel de toxicidad está dentro del rango bajo de un reactivo estándar de 293.07mg/kg y por lo alto de la extracción propiamente dicha de campo en 316.87mg/kg y 324.37mg/kg.

### ***1.2.3.Alcohol***

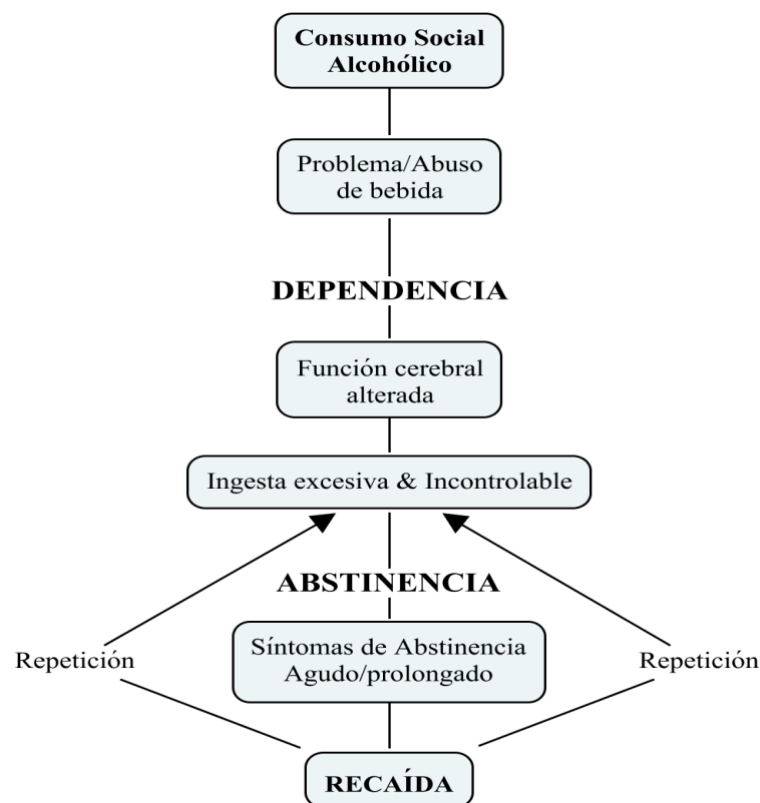
El alcohol es una droga social muy bien implantada dentro de la sociedad contemporánea desde su descubrimiento, no existe civilización que teniendo el medio y los materiales para producirlo no hayan aprovechado su consumo como fue mencionado por el académico PhD. Spanagel (2003, pp.507-508). El problema del alcoholismo repercute, con énfasis, en la salud pública, además de actuar en el sujeto lo hace en la sociedad siendo uno de los desórdenes más graves para la salud; dentro de las distintas fases destructivas del abuso del alcohol se incluyen: perdido del comportamiento, desórdenes neurológicos y cardiovasculares, hepatitis, pancreatitis, cáncer, etc. Como cualquier otro síntoma destructivo de la adicción esta genera un círculo vicioso de recompensa y consumo que termina en la dependencia crónica.

#### ***1.2.3.1. Fenómeno de adicción***

El consumo de etanol puede llegar a producir dependencia por sí mismo, esto sumado a largos periodos donde se mantiene su consumo, produce cambios adaptativos en el cerebro que pueden perpetuar la conducta de consumo a pesar de las contrariedades a la vida del sujeto. (Griffin, 2014, p.287).

En función con el periodo de consumo de alcohol este produce incrementos en los niveles de 5-HT y cambios en el funcionamiento del sistema serotoninérgico, sin embargo, este impulso de consumo de alcohol se convierte en un disparador menos efectivo en conseguir la misma respuesta en función de las sucesivas dosis de etanol debido a que el sistema relacionado con la serotonina, efectivamente relacionado con el sistema principal de inhibición y excitación, se adapta a la administración crónica.(LeMarquand, Pihl y Benkelfat, 1994, p.396).

Estas repetitivas cesiones de ingesta alcohólica pueden alterar la liberación ciertos mensajeros químicos teniendo el potencial de daño de las funciones en las membranas neuronales, estas mismas que reciben la información química que mantiene la célula con el organismo, de manera el cerebro se adapta a este cambio y presencia continua de la droga para funcionar con normalidad, generando tolerancia, subsecuentemente al consumo prolongado dichas adaptaciones neuronales se pronuncian estrepitosamente tanto que el organismo necesita de la presencia del alcohol para funcionar correctamente, de esta manera se genera dependencia. (Deborah A. Finn y John C. Crabbe, 1997, pp.149-150).



**Gráfico 1-1.** Diagrama Ciclo de Consumo y Dependencia

**Fuente:** Alarcón G, 2022.

### 1.2.3.2. Alcohol y estrés

El fenómeno del estrés es bien sabido ser un factor de riesgo para el uso del alcohol, es uno de los componentes que impulsan el consumo dentro de un contexto social; se llegó a una conclusión a favor de lo anterior descrito ya que en un estudio en donde se puso a prueba el incremento de la ansiedad se reflejó directamente el incremento proporcional en la ganancia de peso, en la preferencia del lugar y en la elección libre entre dos botellas en el condicionamiento alcohólico. (Bahi, 2013, pp.444-449).



#### *1.2.3.3. Efectos neurodegenerativos de la adicción alcohólica*

Diferentes drogas provocan diferentes efectos a lo largo del sistema nervioso, a la constitución física de los individuos e incluso de su comportamiento social; dentro de los distintos aspectos a los que pudiera afectar una droga se encuentra el campo neurológico, como tal el alcohol siendo consumido consistentemente en periodos de tiempo sucesivos llega a crear cambios neurodegenerativos dentro del sistema de recompensa del sujeto afectado, esto llega a comprometer el comportamiento del individuo hacia contextos asociados o estímulos que lo obligan a buscar el consumo de la droga en cuestión.

La toma de alcohol puede ser explicada a través de la sugerencia de LeMarquand, Pihl y Benkelfat (1994, pp.407-410), en la que el consumo de etanol facilita la neurotransmisión en el sistema serotoninérgico, en consecuencia, es utilizada en los sujetos de alcohólicos para poder contrarrestar una hipoactividad en este mismo sector neuronal.

La exposición crónica del alcohol en primera instancia tiene un efecto depresor sobre el sistema nervioso central debido al aumento de nivel del ácido gamma aminobutírico (GABA), la inhibición de los receptores N metil-d-aspartato al igual que a la noradrenalina. Junto con la progresión en la dosis de alcohol la respuesta de estos neurotransmisores disminuye; en consecuencia surge una hipo regulación del receptor GABA que incrementa la tolerancia, una súper regulación del receptor NMDA lo que reduce la sensibilidad del alcohol y aumenta los estímulos excitatorios, disminuye el contenido total de receptores D2-D3 junto con el aumento también libre y finalmente la activación del sistema opioide le da el efecto reforzador y de búsqueda al alcohol (Ramos, Antón y Tomé, 2016, p.584).

#### *1.2.3.4. Serotonina*

Dentro del fenómeno de ingesta de alcohol la serotonina juega un rol importante ya que media el proceso responsable del incremento de consumo como parte de su función moduladora del comportamiento, así como en el sistema de recompensas dopaminérgico, como tal un incremento en la función serotoninérgica es contraproducente al consumo de etanol y viceversa una caída en las funciones serotoninérgicas incrementa la toma de etanol (LeMarquand, Pihl and Benkelfat, 1994, pp.396-398).

La modulación de los mensajeros químicos es un método efectivo para el tratamiento farmacológico de varios tipos de padecimientos, estos funcionan a favor o en contra de sus respuestas a nivel del organismo, como tal el uso de fármacos serotoninérgicos puede dar una ventana para el tratamiento de enfermedades o condicionamientos que afectan todo este sistema.

#### 1.2.4. Modelo animal

Los sujetos de experimentación son roedores de la especie *Mus musculus* de la cepa BALB/c, un espécimen de tipo albino derivada de una colonia del Instituto Nacional de Salud, Bethesda, Maryland con una amplia distribución a nivel mundial.

Existen varios tipos de aplicaciones de experimentación como: modelos de enfermedades cardiovasculares, toxicología, Farmacología, Envejecimiento, teratología, Comportamiento, Parasitología, propósitos generales, etc. (LEBi, 2019, p.1).

**Tabla 3-1.** Clasificación de la Psilocibina

Datos Generales	
Pelo	Albino
Tamaño de Camada Promedio	6
Comportamiento	Dóciles
Haplotipe	<i>H-2d</i>
Resistencia	Encefalomiелitis alérgica-experimental

Fuente: LEBi, 2022.

##### 1.2.4.1. Pre-condicionamiento

Durante el pre-condicionamiento cada ratón se ambienta al lugar predeterminado dentro del laboratorio, este ambiente tiene la temperatura, humedad e intensidad de luz constantes; se alimentaron con comida en pellets para roedores a razón de 5 gramos por sujeto, esta fase duró 15 días.

Una vez terminado este periodo, se llevó un registro con respecto a los sujetos de experimentación llevando a la conclusión de que 16, 8 por ciento del grupo muestral, es susceptible a eventos adversos y el grupo total de experimentación debe cubrir dicho porcentaje para alcanzar el grupo homogéneo. Al mismo tiempo se llevó un control diario de la comida administrada así mismo como un control semanal del peso de cada individuo.

- *Inducción al consumo del alcohol*

Terminada la fase de pre-acondicionamiento se inició el proceso de inducción al consumo alcohólico, se colocó en cada caja de contención (dimensiones: 44cm de largo por 15 cm de ancho y 15 cm de altura) seis individuos. Seguidamente se inicia con una dosis del 1% de alcohol hasta llegar al 10% en aumento gradual unitario cada dos días, al mismo tiempo se procedió con la

medición de la solución consumida en cada grupo durante este periodo. El límite de la concentración de alcohol se alcanza al 10% y a qué más allá se retribuye una disminución al consumo, así como muertes en los animales (Francisco J. Chacón-Lozán<sup>4</sup>, Douglas García<sup>1</sup>, Rafael Bonfante, 2013, pp.6-7).

Un factor importante dentro de la inducción al consumo del alcohol es el orden en que se introduce la dependencia, un ratón necesita tomar el etanol por iniciativa propia para descubrir los efectos de recompensa intrínsecos al alcohol y así generar dependencia; si por el contrario se establece un ritmo acelerado de introducción al etanol sin antes generar la dependencia el consumo de alcohol será pobre (Griffin, 2014, pp.8-9).

- *Condicionamiento de lugar*

Esta prueba tiene en mente los contextos asociados a un estímulo o aversión, uno de los casos puede ser una droga, en relación directa con el tiempo de permanencia en dicho contexto en contraste con un blanco o vehículo (solución sacarina).

En su forma más simple el procedimiento se define por la administración de una dosis de la droga problema (estímulo incondicionado) y situar al sujeto en un contexto perceptualmente diferente de un segundo, separados por una “puerta” (Estímulo condicionando) durante un tiempo determinado. Luego, al mismo animal se le administra el vehículo, solución salina (estímulo neutro), entonces se lo coloca en el segundo contexto (Estímulo condicionado neutro). Una vez realizado el mismo procedimiento varias veces al sujeto de experimentación se le somete a una prueba de preferencia de lugar, en ese caso se retira la puerta que separa ambos contextos, una vez que el sujeto se encuentra en el centro de la caja se mide la cantidad de tiempo en el cual el ratón permanece más.

Dado que el contexto asociado a la droga influye en la preferencia del lugar del sujeto de la experimentación, se puede inferir que la droga provoca estímulos positivos y por tanto se adquiere la preferencia del lugar condicionada; Por otro lado, si se llega a permanecer más tiempo en el contexto neutro, se infiere que la droga provoca estímulos negativos y en consecuencia adquiere aversión del lugar condicionado.(Risinger and Oakes, 1996, pp.118-121).

Para el condicionamiento del lugar se pueden utilizar diferentes modelos como: sesgado y no sesgado. El primer modelo presenta dos contextos al que los ratones se muestran predispuestos naturalmente, el primero favorable (espacios oscuros, poco iluminados y/o con paredes negras) y el segundo aversivo (paredes blancas y/o muy iluminados). El modelo no sesgado posee contextos cuyos estímulos son equivalentes de acuerdo la preferencia del animal.

- *Modelo sesgado*

Para este procedimiento la droga se asocia al contexto más aversivo, para determinar el potencial de la droga de revertir la preferencia innata hacia los lugares oscuros. Cabe resaltar que existen escenarios específicos en donde el contexto oscuro no es el preferible para todos los sujetos, en ese caso se tiene que establecer la preferencia preexistente en el grupo muestral de estudio. La muestra puede homogeneizarse eliminando a los sujetos que prefieren el contexto blanco y/o iluminado, o en su lugar condicionarlos en el contexto menos preferido (Kamenetzky et al., 2007, pp.321-333; Kamenetzky and Mustaca, 2004, pp.65-72).

- *Factores y variables*

Dentro del condicionamiento del lugar existen factores externos que pueden influir en el desarrollo de la preferencia del lugar, como la vía de la administración, genética de los ratones, experiencia previa droga, temperatura a la cual están expuestos. Distintos estudios han demostrado que estos factores influyen directamente en adquisición de preferencia o aversión del lugar.

En un estudio se ha comprobado que la temperatura aplicada al sujeto en la fase de condicionamiento puede derivar en condicionamiento del lugar cuando se desarrolla en temperatura normal (21°C), sin embargo, en los extremos de frío (10°C) o calor (34°C) no se desarrolló preferencia del lugar (Dickinson y Cunningham, 1998, p.14).

Otro factor importante es la edad, en un estudio de (Philpot, Badanich y Kirstein, 2003, pp.593-595) se halló que los animales más jóvenes desarrollan preferencia del lugar en dosis más bajas y aversión del lugar en dosis más altas, en sujetos con 45 días de edad la preferencia del lugar se da en dosis moderadas y a versión del lugar en dosis altas, sujetos entre 35 y 60 días no muestran preferencia de lugar bajo ninguna dosis por otro lado los sujetos de 60 días muestran aversión proporcional al aumento de la dosis.

Una influencia para el desarrollo de preferencia u aversión del lugar es el intervalo de la administración de la droga y la exposición al contexto asociado. En un estudio se halló que la administración de etanol seguida de la exposición al contexto asociado produjo aversión del lugar, encontraste la administración y la exposición al contexto asociado separadas por un intervalo de 5 minutos resultan en preferencia de lugar (Cunningham, Clemans y Fidler, 2002, p.661).

### ***1.2.5.Free-Drinking Choice- Elección libre de consumo***

Este tipo de procedimiento es uno que ha ido tomando fuerza en los modelos de dependencia alcohólica en ratones, por su ventaja de implementación sencilla sin equipo adicional, en efecto, pueden ser llevado a gran escala. Aunque puede existir la dificultad de medir la eficacia del

refuerzo de consumo, un estudio encontró evidencia positiva que sugiere que la toma de etanol en las jaulas de contención se relaciona con el refuerzo propio del etanol (Green y Grahame, 2008, pp.7-9).

Durante el proceso al sujeto se le presenta dos botellas una que contiene etanol diluido y la otra del vehículo (agua); la cantidad de etanol o vehículo consumido se determina a través de la diferencia del líquido consumido durante la prueba. El potencial de preferencia puede ser fácilmente determinado a través de la cantidad de etanol consumido versus la cantidad de vehículo consumido durante la misma prueba. Durante este procedimiento la cantidad de agua o etanol es mínima, en caso de evaporación se puede separar un par de botellas en un sitio aislado y determinar la diferencia (Griffin, 2014, pp.5-7).

#### *1.2.5.1. Cantidad de Alcohol*

La concentración de alcohol que un ratón puede tomar varía dependiendo de las expectativas del experimento y del investigador, la mayoría de las investigaciones se maneja en un rango de 10% a 15% para poder lograr dependencia sin embargo concentraciones más altas de consumo pueden ser relacionadas a variantes genéticas de ratones que tienen mayor predisposición a su consumo (Becker, 2014a, p.351; Becker y Ron, 2014b, pp.205-208). Un valor del 10% puede mostrar una adecuada tasa de consumo en muchos de los casos (Griffin, 2014, p.3).

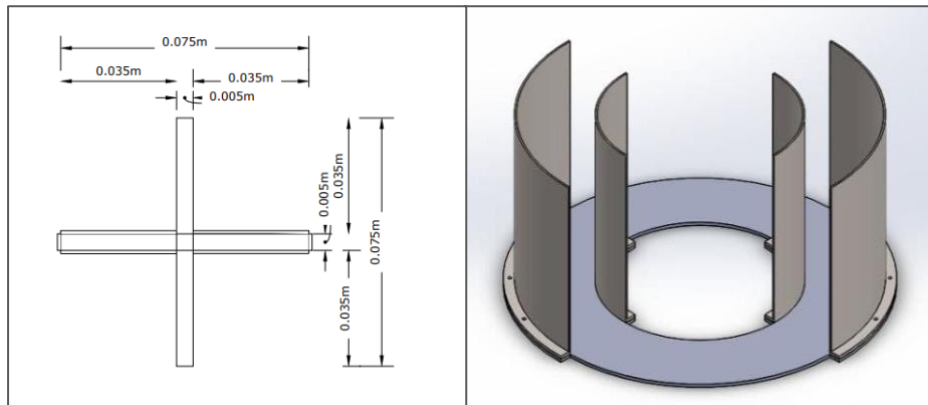
#### *1.2.5.2. Prolongación de la Dependencia*

En el momento en que cesa la administración de etanol con el propósito de mantener los síntomas físicos de la abstinencia se puede proceder de diferentes formas, una de ellas es la Dieta Decarli-Lieber que consiste en proveer una cantidad significativa de etanol dentro de la fuente de alimento diario, con la suficiente influencia ésta produce dependencia sin incurrir en la administración total y libre de etanol. (DeCarli y Lieber, 1967, pp.331-332).

Existe otra forma para aumentar el consumo de alcohol y generar dependencia evadiendo los sentidos que impedirían el consumo de etanol en altas concentraciones, esta técnica aplicada por Fidler and Cunningham (2008, pp.667-668) hace uso de un catéter vía intragástrica que proporciona una infusión de etanol pasivamente de manera que se consiguen los mismos resultados de dependencia y la posibilidad de acceder a cantidades más altas; en un trabajo distinto se aplica una metodología mucho más precisa en la administración de alcohol a los modelos animales, esta administración inducida por vía de aerosol está en capacidad de ofrecer mayores rangos de concentración que repercuten en la practicidad de la practica experimental como lo demostró Goldstein (1970, pp.172-173) en su estudio de administración de alcohol por inhalación.

### 1.2.6. Laberinto Zero

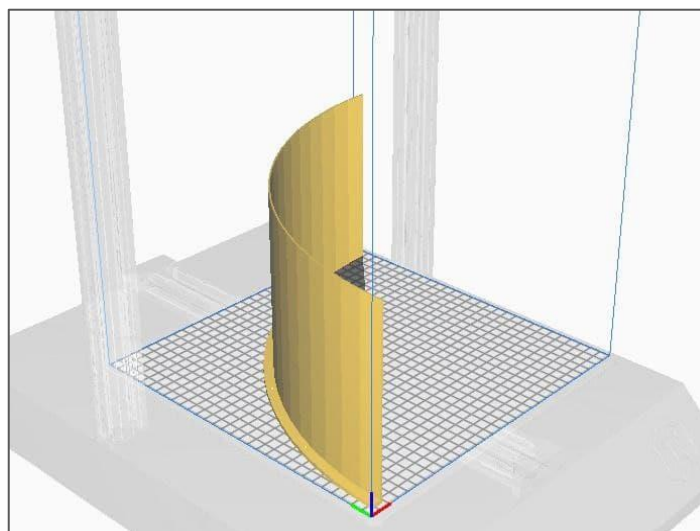
La prueba del laberinto cero consiste en un laberinto circular con dimensiones de: 5 cm de ancho 20 cm de diámetro interno y con paredes de 16 cm de alto, todo el aparato es de color negro con cuatro divisiones de 2 segmentos que se corresponden a zonas abiertas y cerradas en igual proporción.



**Figura 7-1.** Diferencia entre secciones de Laberintos

**Fuente:** Gilson Alarcón, 2022.

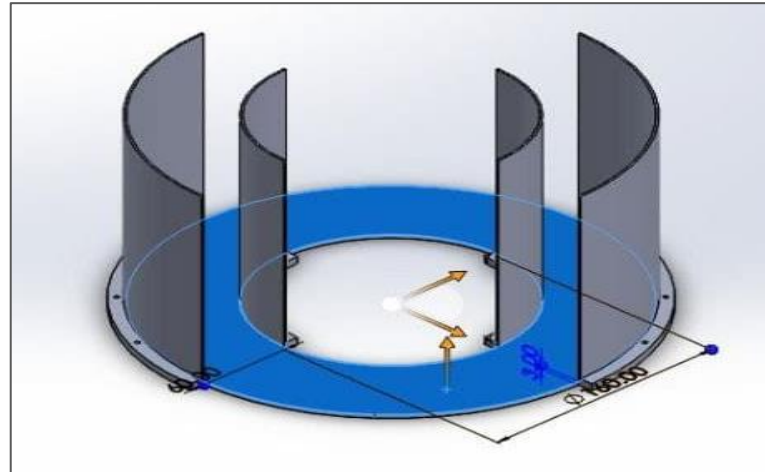
Este paradigma se fundamenta en el mismo principio del laberinto de cruz elevado, sin embargo, gracias a que no cuenta con la particularidad de la zona central de una Cruz se elimina la ambigüedad que puede traer al clasificar las distancias que recorre el roedor dentro del tiempo de la prueba con la zona central siendo una tercera zona, además se coloca un corredor que favorece la exploración ininterrumpida.



**Figura 8-1.** Paredes del Laberinto en cuatro secciones

**Fuente:** Gilson Alarcón, 2022.

El tiempo de la prueba para cada roedor es de 5 minutos en el cual se mide la duración de estancia en cada una de las salas o segmentos, abiertos o cerrados, con una particularidad en el cual el sujeto puede estar con el 50% del cuerpo en ambas salas considerándose éste un tiempo diferente clasificado como tiempo de exploración.



**Figura 9-1.** Ensamble completo del Laberinto Zero

**Fuente:** Gilson Alarcón, 2022.

#### ***1.2.7. Prueba de convulsión inducida por manipulación***

Dentro de los estímulos que son producto del síndrome de abstinencia se encuentra, bajo un porcentaje muy bajo de individuos, el fenómeno de convulsiones como respuesta al síndrome. Para los humanos buscar el umbral detonante de la respuesta de hiperexcitabilidad al síndrome nervioso de alta presión se resuelve por una interrupción de tareas motoras simples, sin embargo, en ratones es un objeto de estudio más intrincado. La convulsión inducida por manipulación es uno de los indicadores más ampliamente usados para este propósito, se trata de un método de manipulación que describe tres comportamientos a ser evaluado, como lo describe Olsen en su estudio:

1. Reacción a sujeción por cola
2. Reacción luego de giros de 360°
3. Capacidad de balanceo y sujeción de cola

Las tres áreas se evalúan durante la ejecución una sola acción: la manipulación del ratón por la cola con la ayuda del dedo índice y pulgar; primero se revisa su reacción, existente o no, al ser levantado por la cola de su lecho de contención, luego se procede a gentilmente a girarlo en sentido horario y antihorario por cinco segundos y observar su reacción, por último, se evalúa su capacidad de balancearse y sujetar su propia cola durante la manipulación (Olsen et al., 2019, pp.3-4).

Este método tiene varias formas de evaluarse, sin embargo, la descrita por Olsen en su estudio de reducción de búsqueda de alcohol y síndrome de abstinencia en una cepa específica de ratón es la más completa, como se describe a continuación:

**Tabla 3-1.** Cuadro de Valoración para CIM

Evaluación de CIM	
Descripción	Valor
Ninguna reacción cuando se levanta por la cola Ninguna reacción después de un suave Giro de 360°. El ratón es capaz de balancearse y agarrar su propia cola	0
Ninguna reacción cuando se levanta por la cola Ninguna reacción después de un suave Giro de 360°. El ratón no es capaz de balancearse y agarrar su propia cola	1
Ninguna reacción cuando se levanta por la cola Ligera sacudida después suave giro de 360°	2
Ninguna reacción cuando se levanta por la cola Convulsión tónica después de un suave giro de 360°	3
Ninguna reacción cuando se levanta por la cola Convulsión clónica después de un suave giro de 360°	4
Convulsión tónico-clónica cuando se levanta por la cola detonada dentro 2 s	5
Convulsión tónico-clónica grave cuando se levanta por la cola con inicio rápido y larga duración	6
Convulsión espontánea provocado por estímulos ambientales leves (como levantar la caja)	7
Muerte por convulsiones	8

**Fuente:** Olsen et al, 2019.

### ***1.2.8. Síndrome de abstinencia***

El síndrome de abstinencia se generan individuos con dependencia alcohólica crónica que terminan el consumo de alcohol abruptamente o su reducción considerable, constituyen uno de los problemas más graves que surgen en la dependencia condicionada a la droga, para poder identificarlo sus síntomas son: hiperactividad, temblor, vómitos o náuseas, alucinaciones, ansiedad incluso convulsiones. El cuadro de síntomas puede iniciarse apenas unas horas después de la reducción de consumo al unisonó con la disminución de los niveles de alcohol en sangre; pueden llegar a tener más fuerza en el segundo o tercer día de suspensión prolongándose hasta los 5 o 7 días (Ramos et al., 2016, p.585).

La descripción generalizada acerca del síndrome de abstinencia consiste en síntomas desagradables de tipo psicológicos y físicos tras el cese al consumo, estos son una fase adaptada



en el ciclo neuronal de inhibición y excitación inducido por alcohol caracterizada por síntomas de hiperactividad del sistema nervioso autónomo. Esta fase es reprimida por el afectado al volver a ingerir alcohol, frecuentemente antes de que la concentración de alcohol en sangre llegue a cero o incluso dentro de 3 a 6 horas siguientes al cese de ingesta de alcohol (Deborah A. Finn y John C. Crabbe, 1997, p.150).

### ***1.2.9. Ansiedad***

La ansiedad es una respuesta biológica adaptativa a la anticipación del peligro, real o supuesto, que se define como un estado de agitación, inquietud y descontrol de las emociones que se presenta en el sujeto de manera displacentera tanto a nivel somático como a nivel de tensión emocional. Generalmente estas manifestaciones ocurren en un estado de crisis o como uno persistente y difuso con alcance al estado de pánico; su relación más cercana a otro nivel emocional es con el miedo, este responde a la presencia manifiesta de peligros presentes, pero por otro lado la ansiedad es relacionada con la anticipación a peligros indefinidos, improbables, imprevisibles y futuros (Sierra et al, 2003, pp.14-22).

Los mecanismos que hemos desarrollado para la supervivencia de nuestra especie se reducen a dos acciones muy concretas, pelear o huir, en base a esto toda acción sirve para con el fin de remediar las situaciones que nos enfrentamos; siempre se resuelve la tensión en la naturaleza, pero los medios que se han desarrollado en un ambiente natural no son siempre válidos en un ambiente moderno y artificial. El medio ambiente humano es artificial, un intento de remediar las necesidades básicas desde perspectivas distintas a las naturales sin embargo todo lo demás no cambia, así el ser humano se encuentra en un bucle en donde no puede reaccionar naturalmente a los impulsos provocados por situaciones estresantes, acumulando las emociones de respuesta y enfrascándose en la fase de tensión retroalimentante. La ansiedad es esta fase de bucle que no puede resolverse por el individuo de manera personal o instantánea que crea daños y reacciones somáticas reales.

#### ***1.2.9.1. Complicaciones y Abstinencia***

El síndrome de abstinencia incluye una serie extensa de síntomas físicos destacándose por ser de una alta activación fisiológica y además puede incluir las respuestas de ansiedad e ira. Las respuestas de la abstinencia pueden amplificarse si son acompañadas por algún tipo de estrés emocional adicional o con un pobre control de la ansiedad. Estos síntomas solo provocan una mayor sensibilidad a la ansiedad, irritabilidad, temor, etc. Como una manera de prevenir la anticipación emocional se recurre al consumo del alcohol, reforzando el ciclo de dependencia que a su vez retroalimenta los síntomas más severos del síndrome de abstinencia. La alta intensidad de reflujo que provee la ansiedad y el estrés asociado a no poder resolverlo de manera individual

e inmediata conlleva a fuertes reacciones que son suprimidas en mayor o menor medida por el consumo de alcohol que ayuda a superar la situación en el corto plazo condenando el posible escenario de recurrir de nuevo a la ingesta ocasional y luego crónica que terminara en dependencia, seguida de intervalos de abstinencia que solo perpetuaran el comportamiento aún más llevando al individuo al colapso físico y mental con un sostén fisiológico basado en el alcoholismo (García-Rosado y Ángel Pérez-Nieto, 2005, pp.220-223).

#### *1.2.9.2. Tratamiento*

Existen varios pasos para poder determinar el mejor camino de tratamiento, farmacológico o no, que forma parte de la responsabilidad del profesional de la salud a cargo de cada paciente como el estudio de comorbilidades médicas o psiquiátricas, luego se puede comenzar con la mejor vía personalizada de tratamiento como tratamientos principales o complementarios como resulta ser las Unidades especiales de Alcoholismo o Desintoxicación. Dentro de la literatura se evidencia que el tratamiento farmacológico ayuda a corregir los síntomas de la abstinencia, así como prevenir el desarrollo de convulsiones o delirium.

El objetivo principal de cada tratamiento es el de reducir y controlar los síntomas de la abstinencia, prevenir efectos de etapas superiores como el desarrollo de delirium tremens incluso prevenir las crisis epilépticas. El uso en etapas iniciales de fármacos sustitutivos con tolerancia cruzada con el alcohol es un paso preventivo en el desarrollo de cuadros alucinatorios vividos.

- *Benzodiacepinas*

Este grupo de fármacos son los más estudiados y que recogen la mayor cantidad de efectividad evidenciada dentro de su aplicación en la abstinencia alcohólica desde su demostrada eficacia en cuanto a ser un tranquilizante demostrado en 1950 (Celina Oviedo y Liliana Arboleda, 2006, p.113) cabe destacar que estos fueron sintetizados en 1880; estos actúan sobre los mediadores GABA inhibidores, al sustituir efectos depresores en el SNC (sistema nervioso Central) a la vez que inhibe la transmisión noradrenérgica en la abstinencia; su marco terapéutico no representa cruces con el alcohol y a su vez en caso de sobredosis cuenta con un antídoto, el flumazenilo. (Ramos, Antón and Tomé 2016, pp.584-585).

En términos generales esta aplicación ayuda en prevenir convulsiones, calmar al paciente a su vez que disminuye los síntomas neurovegetativos. Existen algunos fármacos que pueden resultar útiles en la reducción de consumo en alcohólicos como por ejemplo topiramato con demostrada efectividad en el tratamiento de dependencia (Johnson et al., 2003, p. 45). A pesar de su manejo en el caso de síndrome de abstinencia agudo el problema recae en el largo termino ya que se discute su potencial adictivo. Los mejores ejemplos de fármacos aplicados son el Diazepam, Clordiazepóxido y el Lorazepam, estos tienen relativa duración prolongada, en un tratamiento de

curso suave pueden ayudar sin síntomas de rebote y suspenderse gradualmente (Celina Oviedo y Liliana Arboleda, 2006, pp.115-118).

Los casos en donde los síntomas neurovegetativos (Ansiedad, taquicardia, hipertensión, etc) sean muy acentuados puede complementarse con un fármaco betabloqueante, en la siguiente disposición:

- Propanolol     10mg            cada 6-8 H
- Atenolol       50mg            cada 12H

A partir del diagnóstico, el protocolo a seguir se puede complementar muy bien a través del cuadro ofrecido por Davila junto con colaboradores (2008, pp.25-28) juntamente con el tratamiento anteriormente descrito en su artículo.

## CAPÍTULO II

### 2. MARCO METODOLÓGICO

La investigación se basó en el estudio de la actividad ansiolítica del extracto orgánico de *Psilocybe cubensis* en ratones *Mus musculus* en diferentes concentraciones con evaluación basado en equipos de medición ansiolítica y de condicionamiento adictivo.

#### 2.1. Tipo de diseño de investigación

La investigación es de tipo correlacional con un enfoque experimental prospectivo basada en la hipótesis positiva del efecto ansiolítico que posee los componentes orgánicos pertenecientes al cuerpo fructífero del hongo *Psilocybe cubensis* en un modelo de condicionamiento alcohólico en ratones con resultados de enfoque cuantitativo.

#### 2.2. Diseño experimental

El diseño experimental enfocado en demostrar el potencial ansiolítico de los compuestos orgánicos del hongo *Psilocybe cubensis* para el tratamiento de ratones en un pre-acondicionamiento alcohólico progresivo y crónico, con tendencia al aumento de dosis desde una base de sacarina en el vehículo (agua) con 0% de alcohol, hasta llegar a una concentración de 10% del volumen en alcohol hasta conseguir los efectos deseados en los sujetos.

La segunda fase consiste en el tratamiento farmacológico con psilocina en dos concentraciones, en dos grupos separados, evaluar sus niveles de adicción y de estrés bajo condiciones de exposición a estímulos externos. Esta fase durará 4 semanas con un espacio entre las 2 evaluaciones en cada semana respectiva, dejando las dos últimas semanas para una evaluación solamente.

Luego de haber conseguido un acondicionamiento alcohólico estable, este será medido por volumetría hasta sequedad registrando que el tiempo de consumo y volumen consumido desde la fase inicial muestre inicios de adicción, junto con el acondicionamiento del lugar, el desarrollo de CIM y el análisis del laberinto zero.

### ***2.2.1. Material orgánico***

Cuerpo Fructífero del hongo del género *Psilocybe* madurado y conservado bajo las condiciones de liofilización.

### ***2.2.2. Sujetos de experimentación***

Cada uno de los sujetos de experimentación fueron escogidos debido al pragmatismo sujeto de las investigaciones dentro del laboratorio bajo la asistencia y moderación de los profesionales a cargo.

#### ***2.2.2.1. Población de estudio, tamaño de muestra***

La población de estudio es la muestra organizada y acondicionada de sujetos de experimentación dispuestos dentro del Bioterio de la Facultad de Ciencias, estos son mamíferos de la especie *Mus musculus* bajo el sistema de estandarización BALB/c

#### ***2.2.2.2. Método de muestreo de muestra***

La población de estudio es una camada de 48 ratones *Mus musculus* hembra criados en el bioterio de la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo-Riobamba, Ecuador. El tipo de muestreo es aleatorio.

#### ***2.2.2.3. Criterios de inclusión***

Los sujetos de experimentación de la especie están estandarizados bajo un peso homogéneo de 20 a 30 g con una edad inicial de 5 semanas al comienzo del procedimiento experimental sin ningún tipo de alteración fenotípica o alteraciones en el comportamiento estándar.

#### ***2.2.2.4. Criterios de exclusión***

Los ratones excluidos son aquellos que presentan diferencias fuera de la media de peso, edad y comportamiento, además cualquier alteración fenotípica será motivo de exclusión.

### 2.2.3. Materiales, reactivos y sustancias

**Tabla 4-2.** Cuadro de Valoración para CIM

<b>Cultivo de la Materia Prima</b>		
<b>Materiales</b>	<b>Equipos</b>	<b>Reactivos</b>
Sello de esporas	Balanza Analítica	Agua destilada
Frascos de Inoculación	Cámara climática	Jarabe de maíz
Jeringuillas	Esterilizador	Agar
Resina de sellado	Cámara de Flujo	Solución salina
Mechero	Cámara Estática	Alcohol 70°
Sustrato		
<b>Extracción del Principio Activo</b>		
<b>Materiales</b>	<b>Equipos</b>	<b>Reactivos</b>
Pipetas 1ml y 5ml	Sorbona	Alcohol Etilico 40% v/v
Tubos de ensayo	Bomba de Vacío	Metanol
Frasco Ámbar 250ml	Sonicador	Ácido acético diluido 20%
Gradilla	Baño Maria	Ácido acético Glacial
Lana de Vidrio	Liofilizador	Dietil Eter
Kitasato	Balanza Analítica	Hidróxido de amonio
Probeta	Ph-metro	Sulfato de sodio
Vasos de Precipitación 50ml,100ml, 250ml		
<b>Determinación</b>		
Frasco Ambar 250ml	Espectrometro IR	Metanol
Pipeta 1ml y 10ml		Agua destilada
Pera de succión		
<b>Evaluación de la Actividad Ansiolítica</b>		
<b>Materiales</b>	<b>Equipos</b>	<b>Reactivos</b>
Caja de contención	Balanza Analítica	Propilenglicol
Bebederos	Cronómetro	Clonazepam 2.5mg/ml
Canula	Cámara USB portátil	Vaselina
Jeringuilla		Extracto
Probeta		

Fuente: Alarcón, G. 2022.

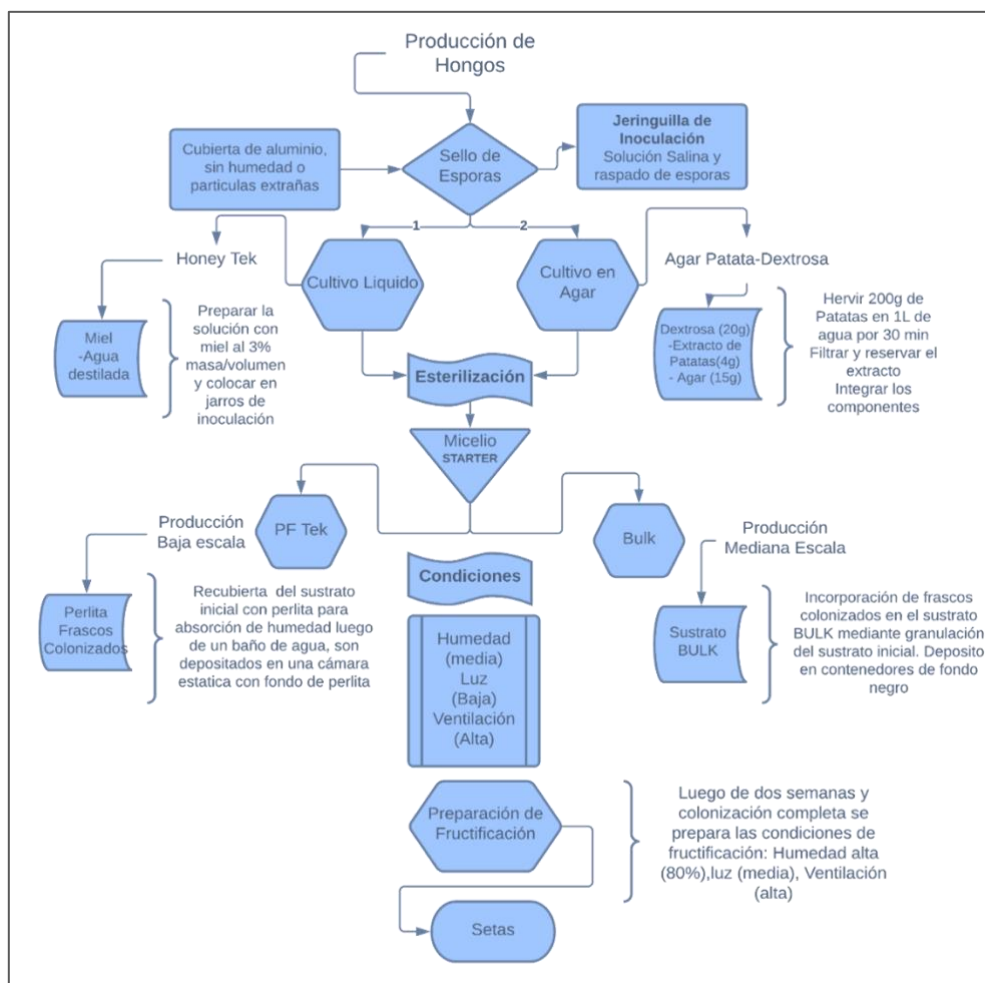
Todos los materiales necesarios para la investigación presente fueron obtenidos dentro de los laboratorios pertinentes para su uso y manejo adecuado, bajo los protocolos y estándares dedicados al buen uso de cada uno de los bienes del laboratorio, todo esto refiriéndose al equipo disponible dentro de la institución.

## 2.3. Métodos y técnicas

### 2.3.1. Preparación de la droga fúngica

#### 2.3.1.1. Cultivo

El desarrollo completo de la producción del reactivo biológico se basa en tres fases siendo a primera fase la obtención de un micelio sano y puro que pueda ser expandido mediante PF Tek o Bulk en la segunda fase con el fin de obtener un cultivo lo suficientemente amplio como para realizar una extracción significativa. La última fase es la puesta en condiciones de fructificación de la que dependerá una primera puesta amplia; terminada esta fase puede existir una cuarta fase de sobre explotación en donde se intenta obtener más generaciones mediante choque térmico (frío) e hidratación, generalmente este proceso puede dar una línea de cultivo más, con setas más pequeñas que es importante tener como una posibilidad.



**Gráfico 1-2.** Diagrama del Proceso de Cultivo de Hongo *Psilocybe*

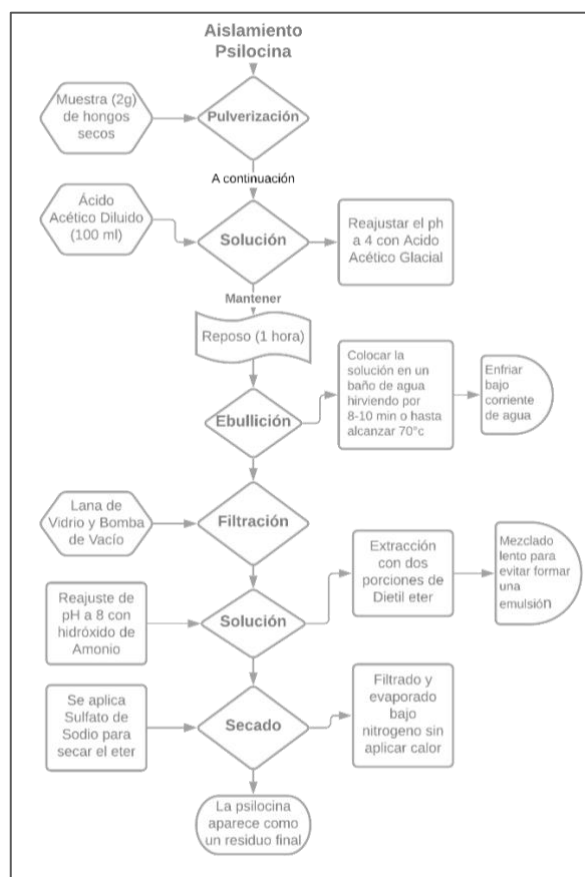
**Fuente:** Alarcón G, 2022.

### 2.3.1.2. Secado

El cuerpo fructífero de *Psilocybe cubensis* fueron cultivados y luego secados bajo corriente ascendente de aire seco durante cuatro días. La textura después del secado debe ser frágil y sin rastro de humedad, tras este proceso ocurre una reducción de volumen de alrededor del 40%, en cuanto la muestra exhiba una fragilidad al tacto esta lista para pasar al mortero. Un proceso aledaño es la liofilización, tiene muchas mejores características aprovechables a la vez que el costo beneficio es equilibrado, la posibilidad de obtener un liofilizado de la muestra debe someterse a los criterios de calidad de espécimen.

### 2.3.1.3. Extracción Orgánica del Principio Activo

En base al modelo para el aislamiento e identificación de Casale (1985, p.248) se puede obtener una gran calidad de extracción del principio desde la droga cruda, siguiendo el mismo proceso descrito en su investigación.



**Gráfico 1-2.** Diagrama del Proceso de Extracción Orgánica

**Fuente:** Casale, 1985.



#### 2.3.1.4. Control de calidad del extracto orgánico.

- *Prueba de Oxidación*

La exposición de la psilocibina al oxígeno ambiental a través de un corte o compresión al cuerpo fructífero del hongo *Psilocybe* exhibe una coloración azul notable por toda la zona de daño. Es una de las características predominantes dentro de la identificación de especies activas para la especie de hongo tratada, solo existe esta coloración en presencia de psilocibina.

- *Análisis por espectrometría IR*

La espectrometría infrarroja se basa en la exposición de una radiación infrarroja que, al incidir sobre una sustancia, provoca en ésta, vibraciones entre los átomos de las moléculas de dicha sustancia, las mismas vibraciones producen una variación en la longitud de los enlaces Interatómicos e incluso pueden llegar a provocar una modificación de los ángulos que forman los átomos con respecto a los enlaces de las moléculas. Existen 3 posibles movimientos que pueden darse en una molécula, estos son:

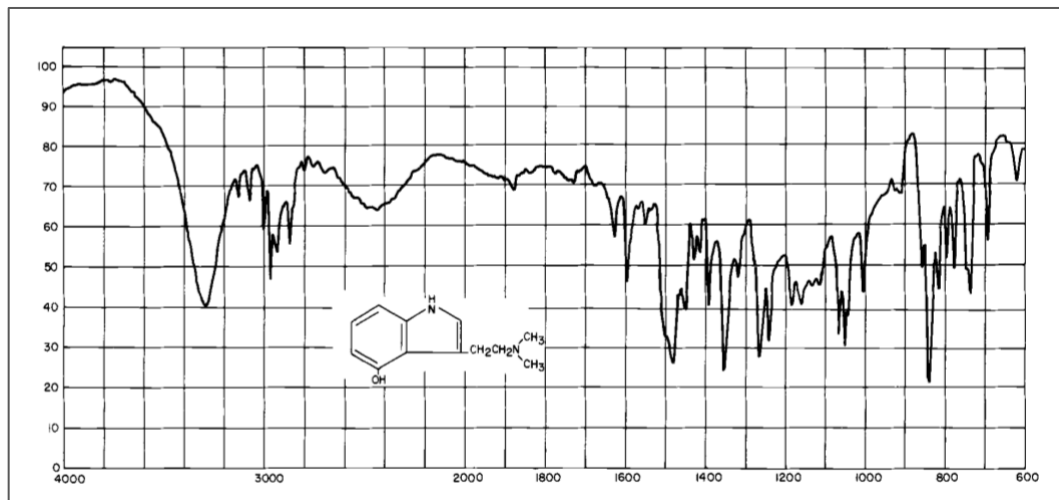
- Movimiento rotatorio
- Movimiento vibratorio
- Movimiento de traslación

Este tipo de movimiento es registrado por el equipo y plasmado para poder ser analizado en posterioridad, la gran cantidad de movimientos posibles de una molécula hacen pensar que sea imposible determinar la identidad de cada molécula expuesta a este tipo de prueba sin embargo distintos grupos moleculares responden de manera constante y en zonas precisas del mapa de datos registrado, es así como mediante la ayuda de patrones y tablas de frecuencias se puede determinar la presencia de un grupo específico dentro de las sustancia que se analiza con el prospecto de una identificación subsecuente.

En este Análisis por espectrometría IR se determina la presencia del compuesto activo mediante un contraste del modelo obtenido de psilocina por Cassale (1985, p.248) en el mismo método para el aislamiento del principio activo a partir de una muestra orgánica de los hongos *Psilocybe*.

Como muestra del avance tecnológico se puede notar además que en la actualidad existen muchas compañías que tienen como objetivo ejecutivo el ser capaces de producir reactivos de interés de estudio e investigación, como lo es la psilocibina, sin embargo y al ras de varias interpretaciones legales los avances han cesado en la modernidad, si bien se podía hacer muchos estudios comparativos en antaño ahora los esfuerzos se encuentran localizados en los grupos científicos que tomaron la delantera y cuentan con todos los reactivos necesarios para el progreso; aun

después de todo tenemos el legado gigantes sobre los cuales podemos ver más allá de la modernidad.



**Figura 10-2.** Espectro infrarrojo de Psilocina proveniente de la Extracción

**Fuente:** Casale, 1985.

Unos años precusores en otro esfuerzo de investigación se puede ver un registro similar aun dadas las notables mejoras en el sistema instrumental:

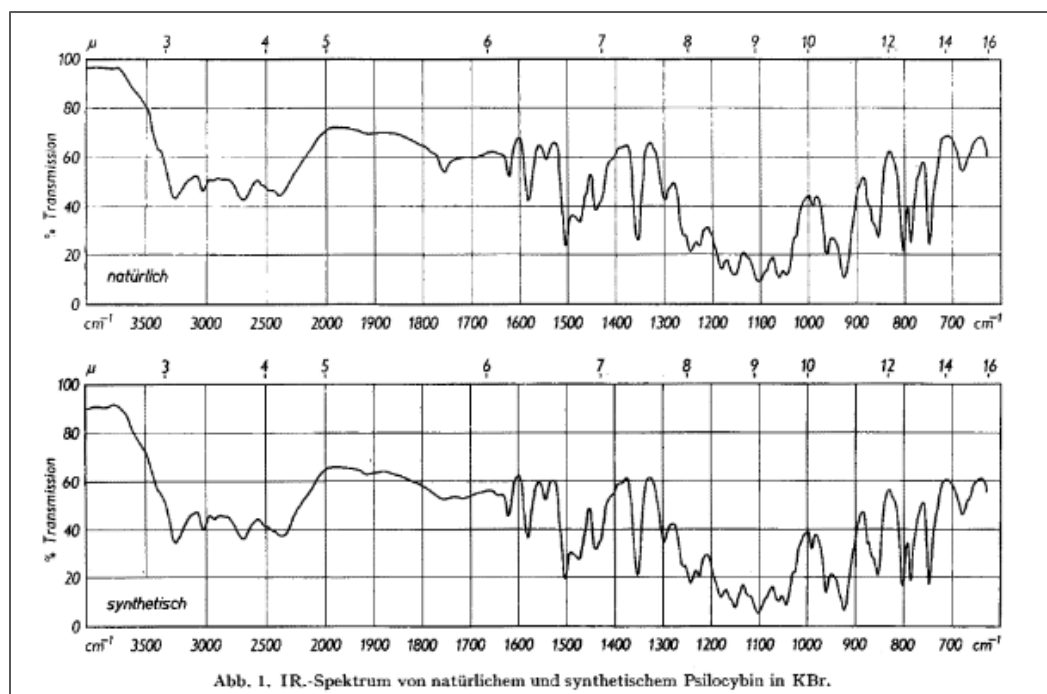


Abb. 1. IR.-Spektrum von natürlichem und synthetischem Psilocybin in KBr.

**Figura 11-2.** Espectro infrarrojo de Psilocibina Natural y sintetizada

**Fuente:** Hoffman et al., 1958.

### 2.3.2. Material biológico

Ratones *Mus musculus* hembra de 25-35g de peso de cinco semanas de edad proporcionados y estandarizados por el Bioterio de la Facultad de Ciencias de la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo.

#### 2.3.2.1. Acondicionamiento

Los sujetos de experimentación pertenecientes a la especie *Mus musculus* cepa BALB/c provenientes del Bioterio de la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo son ambientados bajo un ciclo de luz y oscuridad de doce horas junto con una temperatura atmosférica de 22°C, su ingesta diaria se mantiene en cinco gramos de alimento por sujeto y agua Ad libitum. El control de peso se realiza semanalmente. Durante la primera fase de acondicionamiento los sujetos se acostumbran al área separada del criadero.

El condicionamiento alcohólico es progresivo, durante las primeras cuatro semanas se mantiene un aumento en la cantidad de alcohol administrado, junto con la solución de alcohol se administra sacarina como incentivo al consumo debido a la aversión innata a los olores fuertes de los sujetos de experimentación, con respecto a las variables de este periodo, se registra:

A. Gravimetría (cantidad de alcohol consumida en un tiempo estándar dada la libertad de elección en un ambiente controlado)

Luego, alcanzado el volumen final de alcohol (10%) se aplica la primera semana de abstinencia de alcohol para todos los sujetos, excepto al control positivo, para entonces volver al consumo habitual terminar con la última semana de abstinencia prolongada. En esta fase se mide los valores iniciales y progresivos dentro del laberinto Zero. La siguiente variable es:

B. Tiempo (cantidad de entradas y salidas respecto a zonas oscuras y claras en el laberinto cero, como muestra de disminución o aumento de estrés inducido por el proceso adictivo al alcohol)

Se aplicará este modelo de estudio que partirá desde los valores iniciales, variables paramétricas, y sobre el mismo grupo controlar un registro, de aumento o disminución en promedio, se registra el cambio de la variable en volumetría y en tiempo respecto a los anteriores protocolos.

La aplicación del extracto de *Psilocybe cubensis* tomo lugar en una semana con dos administraciones con una separación de dos días con la siguiente construcción de casos.

Grupo A	Concentración Uno
Grupo B	Concentración Dos
Grupo C	Grupo Control Fármaco

#### 2.3.2.2. Discriminación

Las 3 pruebas seleccionadas medirán los niveles de estrés, ansiedad, nerviosismo que suceden tras la suspensión alcohólica junto; el síndrome de abstinencia empeorará el comportamiento de los ratones sin embargo el tratamiento con psilocibina hará que los grupos tengan a un mejor desempeño bajo las condiciones de suspensión de ingesta alcohólica en los protocolos sin los efectos negativos del síndrome de abstinencia.

#### 2.3.2.3. Controles

Agua, luz, ruido, comida, manipulación todos estos factores son controlados para limitar factores externos, al igual que un ambiente aislado de otros cuartos y sectores que pueden ofrecer condiciones ambientales cambiantes.

El modelo experimental contempla dos grupos control; el primer grupo control o blanco se mantiene con agua *ad libitum*, y el segundo grupo o blanco positivo mantiene una dosificación de alcohol constante de 10% v/v a partir de que se alcanza dicha concentración tras el aumento gradual que suceden en todo el grupo.

#### 2.3.3. Modelo de actividad ansiolítica

Las determinaciones para la actividad ansiolítica se realizaron en ratones hembra pertenecientes a la especie *Mus musculus* tiene un peso con el rango de 25-35g y con una edad de cinco semanas a partir del inicio del condicionamiento; los ratones fueron adquiridos en el Bioterio de la Facultad de Ciencias de la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, en la ciudad de Riobamba.

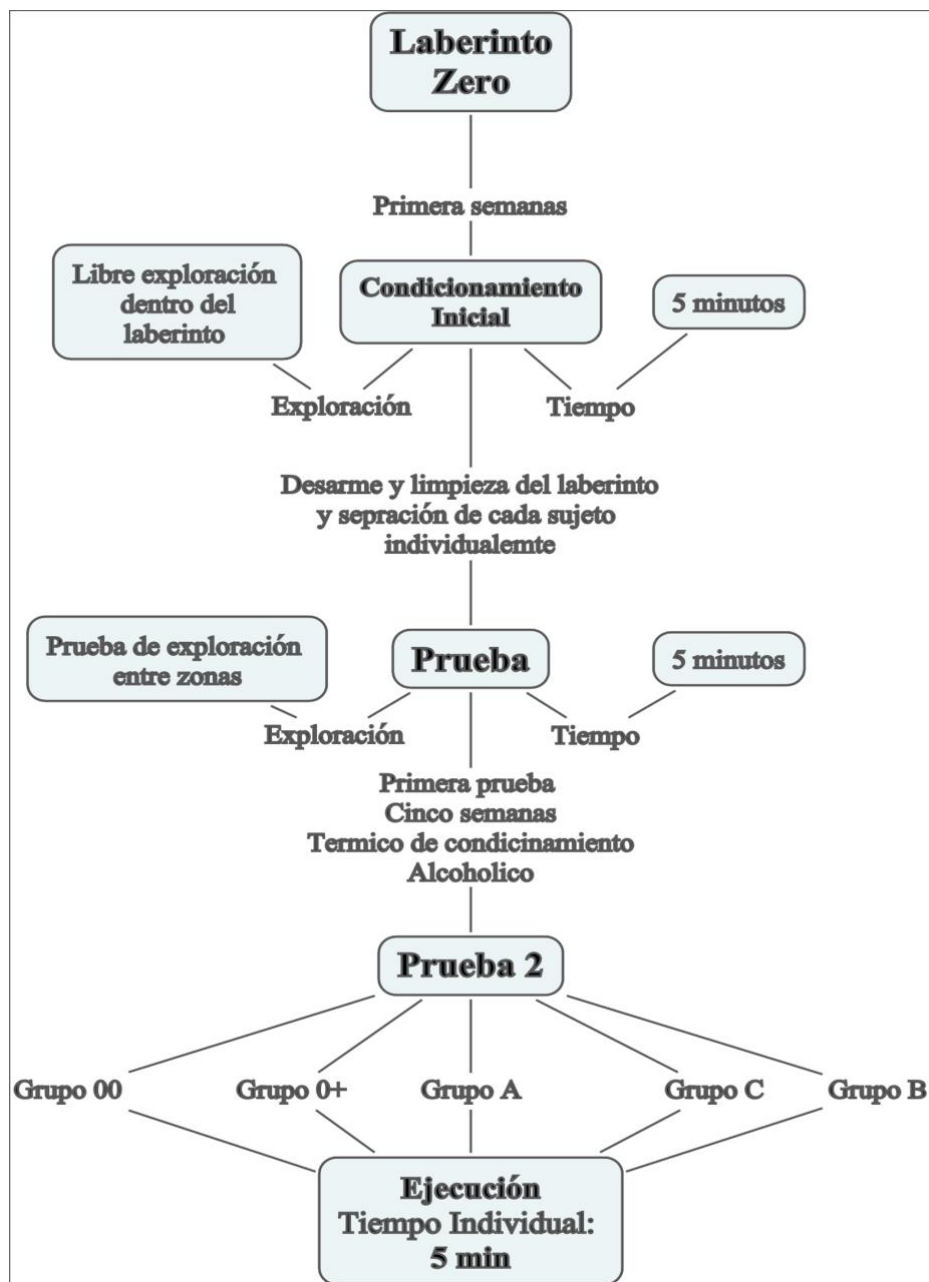
Las pruebas fueron realizadas dentro del laboratorio del Bioterio de la Facultad de Ciencias de la ESPOCH, cada uno de los grupos fue mantenido en una habitación controlada bajo los aspectos de luz, humedad, ventilación, temperatura y ruido. El lecho de cada ratón se constituye de tamo que cubre toda la base de la caja de contención, en la parte superior cuenta con una rejilla con una disposición circular que permite la administración de un contenedor de agua para el libre consumo de los sujetos de experimentación junto con el alimento sólido.

El extracto orgánico fue reconstituido con propilenglicol al 10% como vehículo de administración, en dos concentraciones para los grupos selectos. A cada uno se le administró 0.3ml de las concentraciones establecidas con un lapso de espera para comenzar con las pruebas.

Las pruebas de control como Free drinking choice y Prueba de CIM evalúan el condicionamiento adictivo que se estableció en fases anteriores, de manera similar se evalúa el efecto que el síndrome de abstinencia tiene sobre el comportamiento de los sujetos de experimentación.

#### 2.3.4. Equipo de evaluación laberinto Zero

El equipo es un anillo a manera de corredor de 5cm de ancho con paredes de 16 cm de alto dividido en cuatro secciones agrupadas en dos conjuntos de ambientes, cerrados y abiertos, dentro de un soporte paralelepípedo rectangular de metal con cortinas en sus cinco caras que aíslan de distracciones u otros fenómenos. El sujeto de experimentación se le permite una exploración inicial de cinco minutos por el corredor circular, durante cada intervalo el laberinto se desarma y limpia y desinfecta para evitar interferencias de olor con otros sujetos.

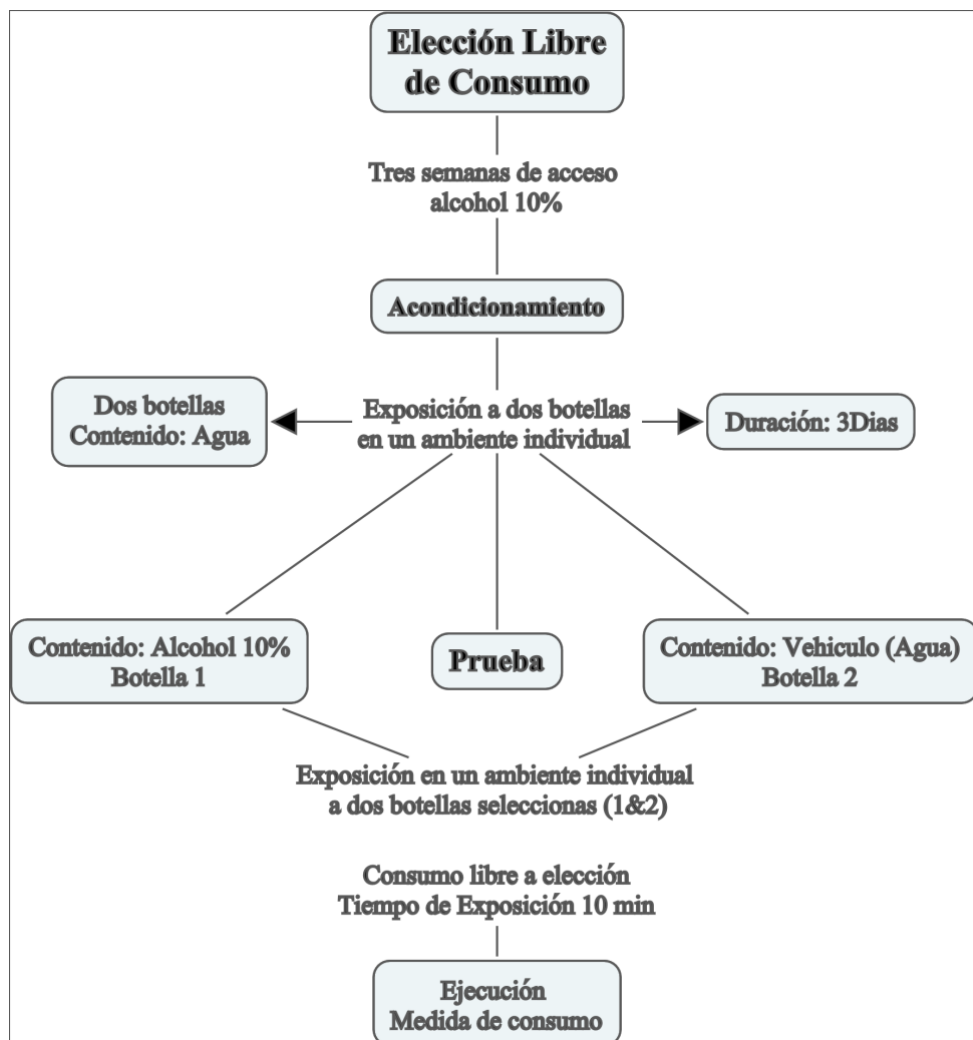


**Figura 12-2.** Desarrollo de la Prueba Laberinto Zero

Fuente: Alarcón G, 2022.

El desarrollo de la prueba del laberinto consiste en dos fases fundamentales en los que consiste la prueba en sí, la primera es la exploración inicial en donde mecanismo del laberinto se expone a cada individuo de manera que se acostumbre a sus regiones y el sistema de exploración continua, esta primera fase solo sirve para eliminar la exploración inicial recurrente de los roedores en un nuevo territorio; la segunda fase es la prueba en sí en donde el sujeto se coloca durante 5 minutos en el sector cerrado para comenzar con la prueba y se deja que el roedor se localiza en el sector de su preferencia. Al momento de realizar la prueba se debe tener cuidado con los olores o restos biológicos que dejan dentro del laberinto ya que esto podría dirigir el comportamiento de los roedores al nivel sensorial en lugar del comportamiento buscado.

### 2.3.5. Elección libre de consumo (*Free Drinking Choice*)



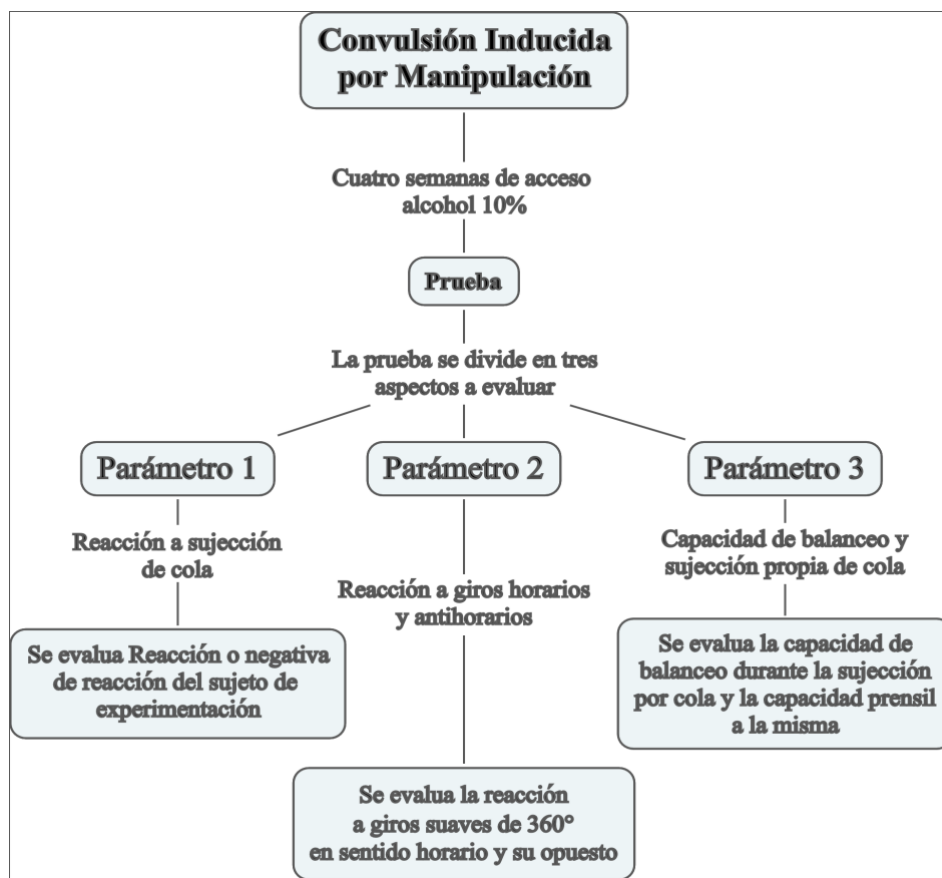
**Figura 13-2.** Desarrollo de la Prueba Elección Libre de Consumo

Fuente: Alarcón G, 2022.

El desarrollo de la libre elección de consumo es el paso subsecuente al condicionamiento alcohólico para evaluar su elección en un ambiente controlado, los sujetos son expuestos durante

todo el período de condicionamiento alcohólico a dos botellas durante la primera fase contienen la misma cantidad de alcohol hasta llegar al porcentaje deseado de concentración una vez alcanzado este la evaluación de la prueba sigue a las fases más activas, durante la fase nocturna los roedores son expuestos a las mismas dos botellas sin embargo una de ellas contiene la concentración de alcohol alcanzada al final del condicionamiento y la otra contiene el vehículo, durante todo el transcurso de 8 horas en condición de oscuridad cada roedor es capaz de tomar de la botella durante el desarrollo de la prueba.

### 2.3.6. Prueba de evaluación convulsión inducida por manipulación



**Figura 14-2.** Desarrollo de la Prueba CIM

**Fuente:** Alarcón G, 2022.

El método evaluación para la convulsión inducida por manipulación es un procedimiento que consiste en evaluar su reacción a estímulos externos de acuerdo con la sensibilidad excitatorio que tienen los roedores luego de ser expuestos a un estado estresante. Una vez terminado el condicionamiento alcohólico y las repetidas interrupciones de administración se evalúa su tendencia a las convulsiones por manipulación o estímulos externos en 3 categorías. la primera categoría reacción a la sujeción por cola mediante los dedos pulgar e índice, en busca de una

reacción presente o ausente; la segunda categoría mide la reacción al giro suave de  $360^\circ$  y la tercera categoría mide la capacidad de balanceo y de tomar su propia cola durante la prueba.



## CAPÍTULO III

### 3. MARCO DE RESULTADOS, DISCUSIÓN Y ANÁLISIS

#### 3.1. Porcentaje de rendimiento

La extracción sobre los cuerpos frutíferos del hongo *Psilocybe* obtuvieron los siguientes resultados:

**Tabla 5-2.** Tabla de Extracción Orgánica

Materia Fúngica	Cantidad obtenida (mg de extraídos luego de proceso)	Porcentaje de rendimiento
Procedimiento de Extracción Orgánica Acuosa	5mg/g de hongos	0.05%
Procedimiento de Extracción Simple	12mg/g de hongo	0.12%

Realizado por: Alarcón, G. 2022.

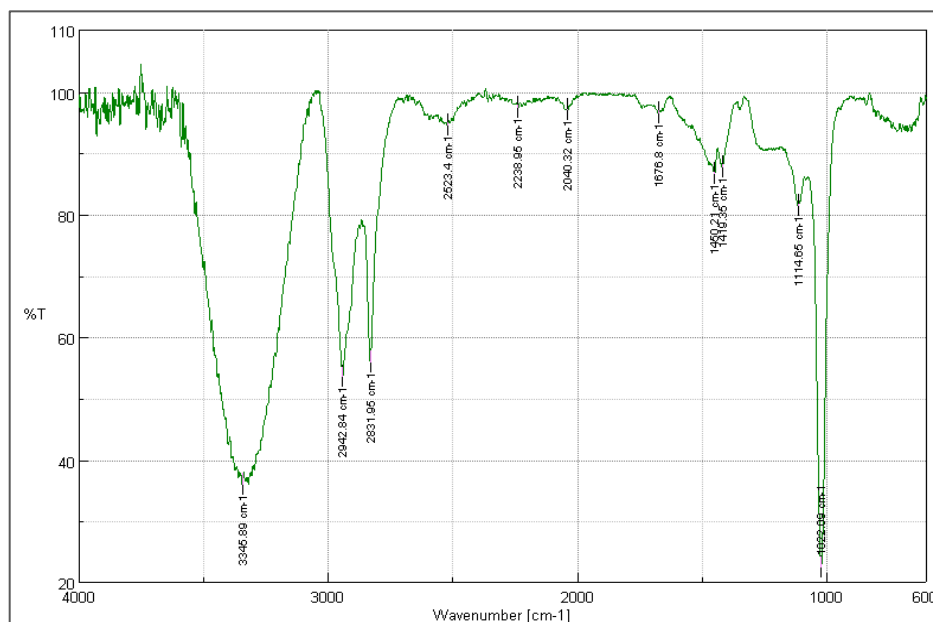
La extracción Orgánica tanto como la extracción simple dieron como resultado un producto seroso de alta densidad, el primero tenía una coloración mucho más clara y translúcida en contraposición el segundo método, aunque mucho más rápido dio como resultado un extracto resinoso mucho más tenue y oscuro presumiblemente por la cantidad extra de otras sustancias que fueran arrastradas en el proceso. En la extracción reportada por Cassale se indica que en contraste con un estándar la eficiencia de recuperación es del  $90 \pm 7$  por ciento, esto es una mayor eficiencia de recuperación de PS por otra parte la recuperación de PSB es del  $60 \pm 8$  por ciento, dada la dificultad con la que se enfrenta al tratar de separar al PSB de la PS como lo indica el trabajo de A. Kocak, L.M. De Cotiis b, D.B. Hoffman en su extracción de PS el mejor camino es tomar una ruta que permita una cadena de reacciones que termine en la mayoría de transformación de PSB a PS, el resultado de ambas extracciones corresponde exclusivamente a PS debido a las condiciones de calor expuestas que promueven este resultado.

El rendimiento de la extracción de psilocina es un proceso complicado y difícil de estimar con precisión dada la falta de una fuente de estandarización capaz de establecer los valores de eficiencia de extracción, sumado a esto se une una serie de procesos que como la suma de las partes hace cada fase crítica para una extracción y refinación precisa. El segundo método fue la primera fuente de información para el éxito de la extracción, este método es mucho más simple con respecto a una refinación del proceso descrito en la extracción orgánico acuosa, como tal este segundo proceso obtuvo un rendimiento alto pero con una coloración más oscura y difícil de liofilizar lo que daría indicios a impurezas presentes en una considerable cantidad, en

comparación el primer método tiene un rendimiento más bajo pero una especie obtenida mucho más clara y libre de impurezas que oscurecieran el matiz obtenido. En ambos casos un proceso que asegure un 100% de eficiencia está lejos de ser posible mediante los medios usados, no se puede establecer un rango preciso de eficiencia en el proceso así que una posible opción sea refinar el proceso de extracción y el aislamiento de los metabolitos de interés con el respaldo de un estándar de alta confianza. Otra forma de aumentar el rendimiento es a través del método de conservación, como indica Cassale aquellas especies que fueron conservadas por secado en frío tienen mejor rendimientos de recuperación de los metabolitos de interés muy al contrario aquellas muestras que son almacenados a temperatura ambiente pierden en una gran cantidad los valores de PS y PBS al cabo de unos meses; la extracción metanólica puede servir como un buen punto intermedio para la conservación pre extracción si esta se conserva a menos 5 °C Como lo demuestra el proceso de Cassale en su trabajo de investigación.

### 3.2. Espectrometría infrarroja

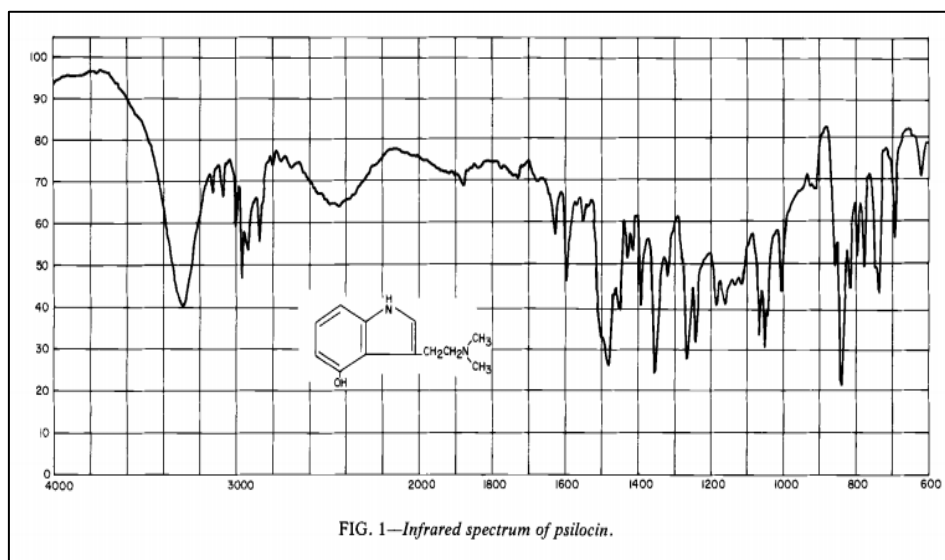
La determinación de la presencia de los metabolitos activos dentro de la solución se realizó a través de espectrometría infrarroja, describiéndose los picos deseados para la presencia de psilocina ya que dentro de la inestabilidad de la psilocibina esta la desfosforilación descrita por el proceso de extracción orgánica utilizada, con el fin de obtener el mejor rendimiento y eficiencia de extracción posible.



**Figura 15-2.** Espectro Infrarrojo de la Psilocina

**Fuente:** Alarcón G, 2022.

El espectro Obtenido en el Equipo perteneciente a la Unidad de Análisis Instrumental de la Escuela Superior Politécnica de Chimborazo fue corregido según los requerimientos otorgados por el profesional a cargo, en él se estandariza los niveles superiores a manera de formar una sola alineación con el eje transversal; además se actualiza el espectro eliminando interacciones leves que el personal profesional consideran justas.



**Figura 16-2.** Espectro Infrarrojo de la Psilocina Estandarizado

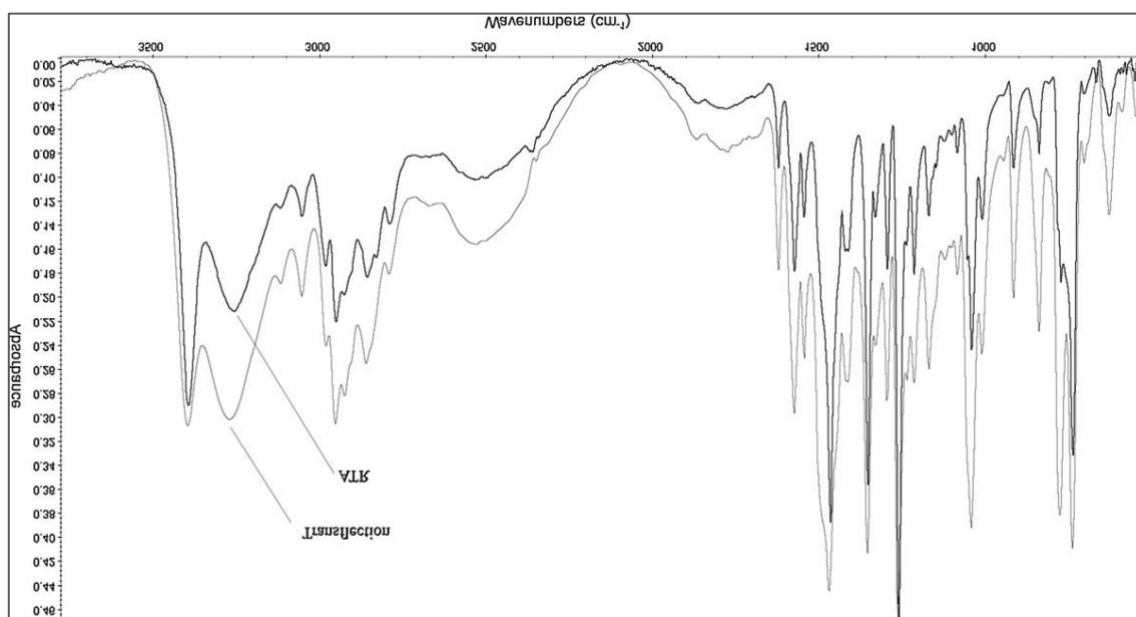
**Fuente:** Casale, 1985.

El espectro tomado de la investigación de Casale en el aislamiento de la Psilocina por el método de extracción orgánica acuosa coincide con el mismo registro tomado de la extracción presente de la psilocina, teniendo en cuenta los tres picos principales que actúan como una huella de identidad que comparten entre sí. Existe la presencia de cuatro picos fuertes y agudos que señalan, el primero la presencia de grupos OH en la frecuencia de estiramiento, el segundo dispone una frecuencia propia del grupo amina en estiramiento y la tercera banda que no corresponde a una frecuencia con la que se pueda establecer un paralelismo y la última banda que como tal señala la presencia de un grupo amina en estiramiento en el enlace C-N. Las bandas de mayor anchura y tamaño medio son tres representantes, la primera banda está relacionada con el patrón del grupo de deformación de C-H de un grupo metil (alcano), la segunda se relaciona con el grupo O-H en vibración de deformación. La tercera vibración tiene coincidencia con el patrón la unión C-N en vibración del grupo amina en Estiramiento. (Merck 2022, p.1)

En ambos espectros se puede ver cómo existen solapamientos entre picos pérdida de datos e incluso algunas superposiciones que pueden llevar a diversas interpretaciones, el trabajo de Hoffman y colegas demuestra un espectro mucho más preciso ya que se utilizó un reactivo estandarizado como lo es la PS proveniente de Oficina de policía estatal de Nueva Jersey Laboratorio de Ciencias Forenses Norte junto con muestras estandarizadas del mismo

departamento. Dentro del mismo estudio que llevó a cabo se pueden ver el contraste entre los dos métodos utilizados la IR ATR y de Transflectión demuestra en distintos picos con una mayor o menor sensibilidad registrada que como resultado ofrece un resultado mucho más claro.

Dentro de la determinación del espectro existen varias complicaciones al no contar con un estándar que pueda ser ejecutado en el mismo equipo y obtener así una precisión de resultados confiable, una mayor aproximación a resultados con tal nivel de sensibilidad involucra el uso de equipos con el mismo grado de exactitud utilizado en el estudio de Hoffman y colaboradores, así como la posibilidad de utilizar estándares fiables en cada prueba.



**Figura 17-2.** Espectro Comparativo de Psilocina en Infrarrojo en reflectancia total atenuada

**Fuente:** Koçak, de Cottiis y Hoffman, 2010.

Las actualizaciones en el campo de estudio han permitido avances mucho mayores en el campo de la observación secuencial, los espectros aún más agudos en tanto que todos los compuestos mantienen un orden primario se hace notar un desfase en detalles no antes vistos debido a la agudeza de los instrumentos, motivo no en propósito de desalentar el material predecesor sino más bien el de aumentar el entendimiento y apreciar las diferencias modernas que nos ofrece la comunidad científica actualmente.

Las diferencias en los detalles obtenidos en ambos espectros nos hablan de una comprensión mucho mayor al igual que un refinamiento de los reactivos y maquinaria necesaria para producirlos, sin embargo, no se debe nunca despreciar el principio básico por el cual se obtienen dichos resultados y que siempre formarán parte de la investigación presente y futura.

### 3.3. Evaluación de la Actividad Ansiolítica

#### 3.3.1. Laberinto Zero

**Tabla 6-3.** Tiempo de estancia en la Zona Cerrada Laberinto Zero

Descriptivos									
Valores									
	N	Media	Desviación estándar	Error estándar	95% de intervalo de confianza para la media		Mínimo	Máximo	Varianza entre-componente
					Límite inferior	Límite superior			
Blanco	6	268.4517	28.85199	11.77878	238.1734	298.7300	226.26	300.68	
Blanco Positivo	6	242.9683	30.82563	12.58451	210.6188	275.3179	184.83	268.79	
A 50mg	12	262.8267	21.65506	6.25128	249.0677	276.5856	226.26	299.16	
B 100mg	12	276.3167	70.25966	20.28222	231.6758	320.9575	54.46	301.39	
Clonazepam	12	300.0000	.00000	.00000	300.0000	300.0000	300.00	300.00	
Total	48	273.7133	42.27703	6.10216	261.4374	285.9893	54.46	301.39	
Modelo									
Efectos fijos			39.87547	5.75553	262.1062	285.3205			
Efectos aleatorios				9.33905	247.7840	299.6427			247.27623

Realizado por: Alarcón G, 2022.

**Tabla 7-3.** Resultado ANOVA Laberinto Zero

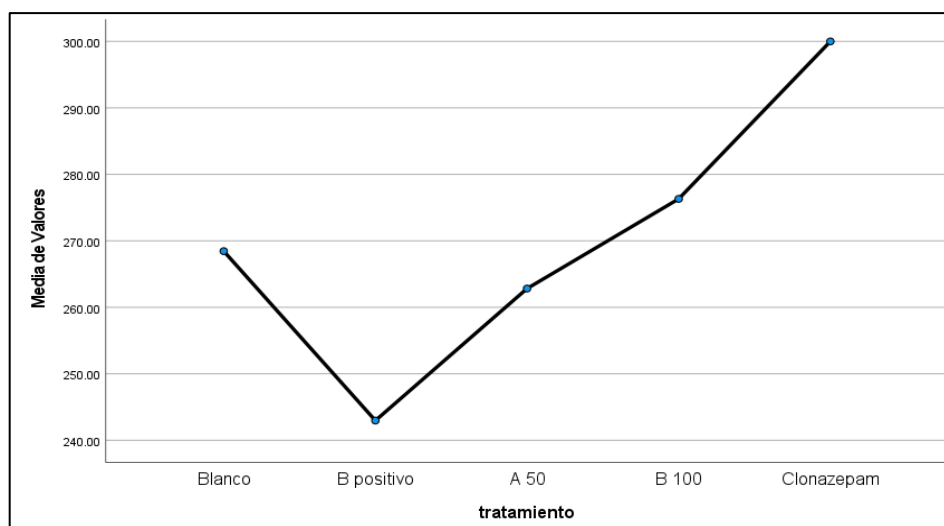
ANOVA					
Valores					
	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	15633.069	4	3908.267	2.458	.060
Dentro de grupos	68372.267	43	1590.053		
Total	84005.337	47			

Realizado por: Alarcón G, 2022.

**Tabla 8-3.** Resultados Prueba Tukey Laberinto Zero

Valores			
HSD Tukey <sup>a, b</sup>			
Tratamiento	N	Subconjunto para alfa = 0.05	
		1	2
Blanco Positivo	6	242.9683	
A 50mg	12	262.8267	262.8267
Blanco	6	268.4517	268.4517
B 100mg	12	276.3167	276.3167
Clonazepam	12		300.0000
Sig.		.426	.318

Realizado por: Alarcón G, 2022.



**Gráfico 2-3.** Resultados Comparativas entre Grupos En Laberinto Zero

**Realizado por:** Alarcón G, 2022.

La prueba ANOVA muestra que los grupos tienen una relación clara entre sus valores, por lo tanto, no se tiene suficiente evidencia para decir que los grupos son diferentes. En la prueba post-hoc Tukey que analiza el tiempo de permanencia de los grupos en la zona cerrada se diferencia dos divisiones, como resultado el grupo Bn+ (Blanco Positivo) se encuentran dentro del primer grupo y el grupo C se encuentra en el segundo grupo, mientras que los grupos A, B y Bn (Blanco) están en ambos sectores. El primer grupo Bn tiene una tendencia a estar en el área cerrada por un pequeño margen de tiempo, en comparación con el modelo de laberinto de cruz elevado en donde notablemente el tiempo que se estima en el área cerrada es cerca del 70% del total utilizado en la observación de los sujetos de investigación, también se debe tener en consideración el tiempo ocupado en la zona de cruce entre los brazos abiertos y cerrados del modelo de Cruz elevado que llega a representar un tiempo importante dentro del análisis de esta prueba. (Inca, 2019, p.67; Rea Lara y Abdo, 2014, p.105)

El grupo Bn+ tiene el menor tiempo de permanencia dentro de una zona cerrada de todos los otros grupos lo que indica una fase baja de preferencia del lugar y tendencia a la exploración, este comportamiento está fuera de lo esperado en un modelo tradicional ansiolítico de estrés inducido una posible derivación de este caso es el hecho de que la causa de estrés es el síndrome de abstinencia de la privación de alcohol así los comportamientos de búsqueda de contextos asociados a la droga que indiquen la presencia de alcohol pueden ser una señal de la alta interactividad y búsqueda-exploración de zonas del laberinto. Como contraste esta la investigación de Rea Lara en la que los grupos control y blanco se comportan de acuerdo con lo esperado dentro del mismo modelo de equipo (Rea Lara y Abdo, 2014, p.105). Tomando otra perspectiva muy distinta está el caso del grupo control, se utilizó clonazepam como medicamento control para evaluar el efecto ansiolítico al que se puede llegar en ratones en condicionamiento

alcohólico sin embargo sucede que una vez administrada la dosis y esperado 10 minutos para el inicio de la prueba los ratones experimentan una relajación muscular y una de sensibilización a los estímulos externos tan alta que una vez dentro de la prueba y del laberinto los sujetos no se mueven hacia ninguna de las zonas, incluso si es que el ratón es expuesto a la zona abierta desde el principio de la prueba este tampoco se moverá lo cual puede dar un indicio de interacción entre la medicación y el estado de privación alcohólica al que se sometió al roedor, en otro tipo de investigación ansiolítico para la evaluación del extracto Hidroalcohólico de flor de badea (*Passiflora quadrangularis*) se utilizó Zoplicona con un efecto ansiolítico notable, ya que los sujetos si prefieren las zonas abiertas del laberinto cero. (Guamán Pinda, 2017, p.80).

Respecto al grupo A y B se puede observar una tendencia proporcional a la preferencia de lugares cerrados de acuerdo a la dosis implementada, el primer grupo prefiere las zonas abiertas más que el grupo blanco con solo una pequeña diferencia, sin embargo el grupo B prefiere estar en las zonas cerradas mucho más que el grupo A, una posible explicación a este fenómeno puede deberse a que a esta dosis se empieza a notar los efectos psicodélicos de la droga en los cuales aumenta el nivel de estrés al que se somete al animal al cambiar la percepción del entorno, entonces los sujetos de experimentación del grupo B prefieren estar en zonas cerradas. La dosis media mortal se encuentra cerca de los 280 miligramos por kilo en vía intravenosa por tanto se puede identificar que a partir de la concentración del grupo B ya se pueden experimentar efectos particularmente altos en cuanto a la alteración de la percepción del entorno debido a los efectos psicodélicos de la droga.

Una mayor exploración de los efectos del clonazepam dentro del laberinto cero es una buena forma de contraste que se podría utilizar en investigaciones futuras de acuerdo con el comportamiento de ansiedad, registrando los comportamientos que se dan después de su administración. Adicionalmente buscar la dosis en donde ocurre las alteraciones de la percepción del entorno pueden ofrecer grandes oportunidades en busca del rango ideal el cual se puede operar para la aplicación exitosa de drogas que tengan las características psicodélicas.

### **3.4. Evaluación del Condicionamiento Alcohólico**

Los resultados de la siguiente prueba acerca de la evaluación de condicionamiento alcohólico se muestran a continuación.

Todos estar recopilados dentro de las respectivas tablas de análisis después de haber obtenido los datos de cada una de las pruebas.

### 3.4.1. Evaluación del protocolo CIM

**Tabla 9-3.** Resultados de la Evaluación CIM

Descriptivos									
Valores									
	N	Media	Desviación estándar	Error estándar	95% de intervalo de confianza para la media		Mínimo	Máximo	Varianza entre-componente
Blanco	6	2.8333	.40825	.16667	2.4049	3.2618	2.00	3.00	
Blanco Positivo	6	4.0000	.89443	.36515	3.0614	4.9386	3.00	5.00	
A 50mg	12	3.6667	.65134	.18803	3.2528	4.0805	2.00	4.00	
B 100mg	12	2.8333	.83485	.24100	2.3029	3.3638	2.00	4.00	
Clonazepam	12	1.1667	.57735	.16667	.7998	1.5335	.00	2.00	
Total	48	2.7708	1.22456	.17675	2.4153	3.1264	.00	5.00	
Modelo									
Efectos fijos			.69606	.10047	2.5682	2.9734			
Efectos aleatorios				.53702	1.2798	4.2618			1.27221

**Realizado por:** Alarcón G, 2022.

**Tabla 10-3.** Resultados de la Evaluación CIM

ANOVA					
Valores					
	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	49.646	4	12.411	25.617	<.001
Dentro de grupos	20.833	43	.484		
Total	70.479	47			

**Realizado por:** Alarcón G, 2022.

**Tabla 11-3.** Prueba Post Hoc Tukey para Evaluación CIM

Valores				
HSD Tukey <sup>a,b</sup>				
Tratamiento	N	Subconjunto para alfa = 0.05		
		1	2	3
Clonazepam	12	1.1667		
Blanco	6		2.8333	
B 100mg	12		2.8333	
A 50mg	12		3.6667	3.6667
Blanco Positivo	6			4.0000
Sig.		1.000	.115	.858

Se visualizan las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos.

a. Utiliza el tamaño de la muestra de la media armónica = 8.571.

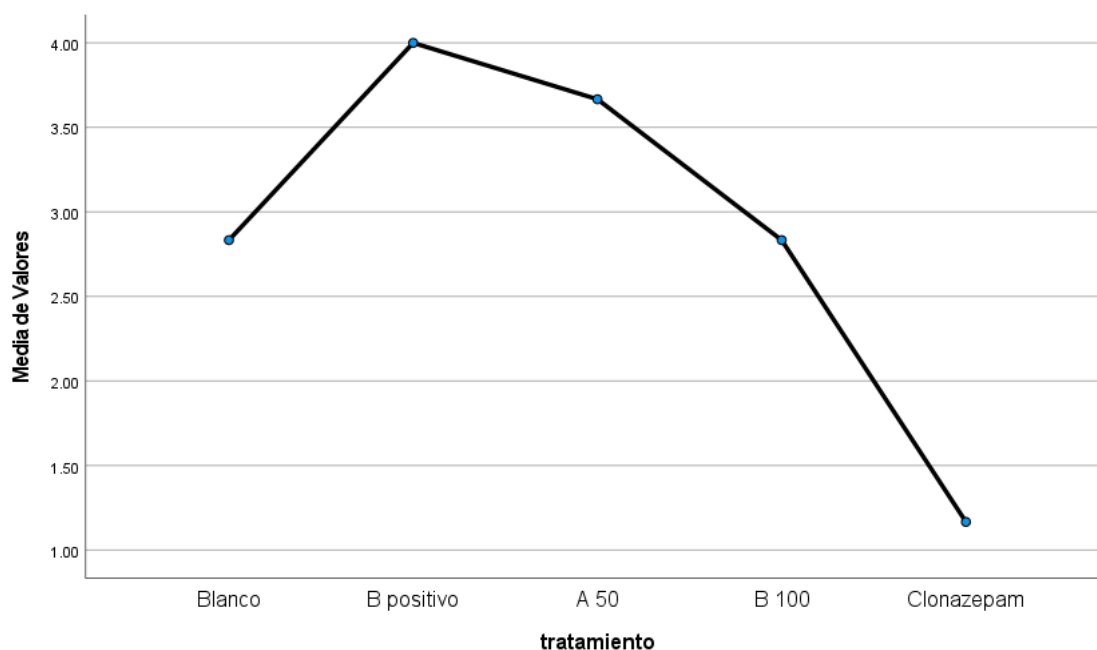
b. Los tamaños de grupo no son iguales. Se utiliza la media armónica de los tamaños de grupo. Los niveles de error de tipo I no están garantizados.

**Realizado por:** Alarcón G, 2022.



La prueba de análisis de varianza demuestra que existe suficiente evidencia para demostrar que los grupos son diferentes entre sí. Se originan tres divisiones marcadas en las que se puede agrupar los diferentes conjuntos de sujetos de experimentación, el primero es el grupo se ve lleno con la presencia del grupo Control (Clonazepam) que exhibe los efectos de relajación motora más alta, los sujetos no responden a la sujeción de cola ni a ninguna otra prueba de estímulo sensorial externo al igual que en la investigación de Farook (2008, pp.268-269) el uso de BZN es efectivo en distintas concentraciones en el caso del estudio realizado se utilizó diazepam como medicamento de elección.. El segundo grupo se encuentra compuesto de los grupos Blanco, A y B se encuentran dentro del mismo sector por tanto los niveles de disminución del efecto de sobre excitabilidad del síndrome de abstinencia son efectivos al conseguir que la respuesta a los estímulos externos sea la mínima esperada, además con ello se puede observar que los grupos A y B tienen una relajación notable y poca interacción durante la ejecución de las tres partes de la prueba durante los primeros dos segundos, luego se puede esperar pequeños espasmos y agitaciones poco periódicas pero que pueden aumentar si se prolonga las fases ejecutadas, como se puede ver en el trabajo de Olsen en cuyo caso observo que no existía una reacción común y más bien se alteraba el comportamiento de respuesta hacia el alcohol en ratones con deficiencia de un receptor en específico (Olsen et al., 2019, pp.5-7) . El último grupo contiene a los grupos blanco positivo y al grupo A, lo que significa que ambos no tienen una diferencia notable en aliviar los síndromes de sobre excitabilidad en los ratones, en su lugar la sobre excitabilidad es notable al simple contacto por sujeción de la cola. De la misma manera en que la investigación de Finn (Deborah A. Finn y John C. Crabbe, 1997, pp.152-154) estableció que la repetitividad de la exposición al alcohol tras períodos de privación del mismo provoca un aumento en la susceptibilidad reproducir compulsiones espontáneas como inducidas, se puede notar que en el grupo Bn+ los efectos se siguen perpetuando en un nivel medio alto; sin embargo ninguno de los sujetos experimentó los síntomas más graves de la convulsión provocada por estímulos externos, el movimiento de las cajas, los ruidos externos o la luminosidad alta no desatan cuadros de convulsiones en ninguno de los sujetos de experimentación.

El grupo más efectivo para resolver el síndrome de sobre excitabilidad es el grupo B con la administración más alta aplicada Adicionalmente a estos se debe observar qué parte de la relajación puede deberse al efecto psicodélico que tiene la droga en la percepción de los sentidos de los roedores lo que puede llegar a un congelamiento de las reacciones o una ralentización de la percepción espacio tiempo, una investigación que pueda describir y separar los efectos de percepción que tienen a la dosis del grupo B pueden indicar con mayor precisión el origen de la relajación durante la prueba CIM. la dosis del grupo A no tiene los efectos notables respecto a la supresión de convulsiones inducidas, aunque ofrece ligeros efectos de relajación, pero no limita completamente los efectos nocivos del síndrome de abstinencia aplicado.



**Gráfico 3-3.** Resultados comparativos para la Prueba de Evaluación CIM

**Realizado por:** Alarcón G, 2022.

El grupo con la media más prominente es el blanco positivo con una sobre excitabilidad fácilmente detonable por estímulos externos, como lo es la manipulación, los demás grupos registran valores más bajos de respuesta ante la manipulación. El grupo de clonazepam es el mejor en relajar toda interacción durante la prueba CIM es claro que bloquea de forma contundente cualquier tipo de reacción posible por parte del roedor; el grupo B alcanza los mismos valores que el grupo blanco haciendo un notable progreso en la respuesta inducida por factores externos.

### 3.4.2. Evaluación de Elección Libre de Consumo

**Tabla 12-3.** Resultados de Evaluación de ELC

Descriptivos									
Valores									
	N	Media	Desviación estándar	Error estándar	95% de intervalo de confianza para la media		Mínimo	Máximo	Varianza entre-componente
					Límite inferior	Límite superior			
Blanco	6	3.0000	.63246	.25820	2.3363	3.6637	2.00	4.00	
Blanco Positivo	6	13.1667	1.47196	.60093	11.6219	14.7114	11.00	15.00	
A 50mg	12	4.0833	1.31137	.37856	3.2501	4.9165	2.00	6.00	
B 100mg	12	3.5000	1.08711	.31382	2.8093	4.1907	2.00	5.00	
Clonazepam	12	2.5833	1.16450	.33616	1.8434	3.3232	2.00	6.00	
Total	48	4.5625	3.51838	.50783	3.5409	5.5841	2.00	15.00	
Modelo	Efectos fijos		1.17796	.17002	4.2196	4.9054			
	Efectos aleatorios			1.74424	-.2803	9.4053			13.77588

**Realizado por:** Alarcón G, 2022.

**Tabla 13-3.** Resultados para Test ANOVA para ELC

ANOVA					
Valores					
	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Entre grupos	522.146	4	130.536	94.074	<.001
Dentro de grupos	59.667	43	1.388		
Total	581.812	47			

Realizado por: Alarcón G, 2022.

**Tabla 14-3.** Valores Tukey para ELC

Valores			
HSD Tukey <sup>a, b</sup>			
Tratamiento	N	Subconjunto para alfa = 0.05	
		1	2
Clonazepam	12	2.5833	
Blanco	6	3.0000	
B 100mg	12	3.5000	
A 50mg	12	4.0833	
Blanco Positivo	6		13.1667
Sig.		.081	1.000

Se visualizan las medias para los grupos en los subconjuntos homogéneos.

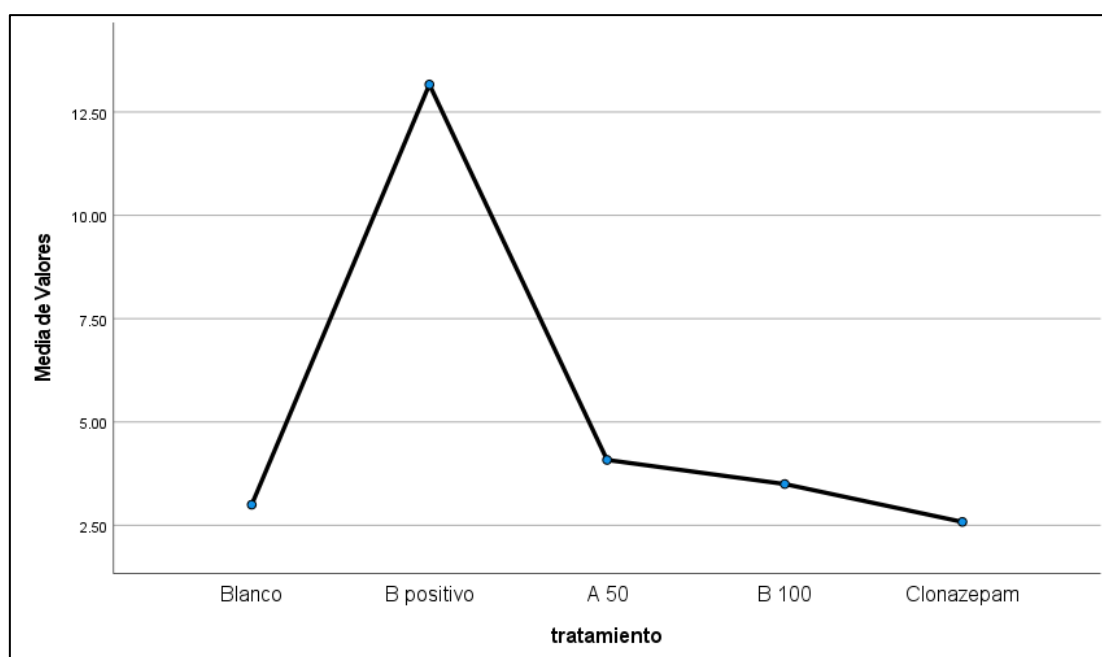
a. Utiliza el tamaño de la muestra de la media armónica = 8.571.

b. Los tamaños de grupo no son iguales. Se utiliza la media armónica de los tamaños de grupo. Los niveles de error de tipo I no están garantizados.

Realizado por: Alarcón G, 2022.

La prueba de Elección libre de consumo en el análisis de la prueba Anova demuestra que existe evidencia suficiente para demostrar que los grupos son diferentes, se establece una diferencia de dos grupos en donde se encuentran los grupos de tratamiento Bn, A, B y el grupo control, por el otro lado el grupo Blanco positivo esta solo dentro del otro sector que indica que la preferencia por el alcohol se perpetua prolongadamente con una ingesta continua, como se puede comparar con la exposición de Spanagel en la cual concluye que la auto administración de alcohol en periodos largos con fases de privación repetidas es una forma efectiva de producir dependencia alcohólica alta, teniendo en cuenta los factores como el cambio de temperatura dentro de un ambiente nuevo para la ejecución de la prueba altere el impulso por la búsqueda del alcohol aún se mantiene (Spanagel, 2003, p.515). Los niveles de los grupos de tratamiento están ofreciendo una

reducción en la ingesta del alcohol al nivel del grupo blanco, esto podría significar que este está interaccionando los impulsos de búsqueda del alcohol de forma que disminuye su ingesta, puede por otro lado que la ingesta esté relacionada con una baja en el consumo de líquidos a razón de que el consumo de ambos líquidos fue notoriamente bajo, la disminución en el consumo de alcohol se puede deber a la interferencia de la temperatura ya que si la temperatura baja esta puede interferir en la expresión normal de consumo haciendo énfasis en que durante la prueba los ratones se encuentran solos, aislados del resto como comúnmente suelen pasar durante la fase de sueño como se establece en la guía de Thiele y colaboradores (Thiele et al., 2014, pp.2-5) se podría establecer un horario diferente que podría aprovechar las condiciones ambientales a costa de utilizar un equipo que aseguren las condiciones de oscuridad dos adecuadas; y como se había mencionado intentando evitar la variación de temperatura negativa que altera la expresión del condicionamiento adictivo (Dickinson y Cunningham, 1998, pp.15-16). El grupo de Clonazepam exhibe la mejor respuesta a la disminución de ingesta de alcohol, pero también ofrece los niveles más altos de inhibición motora, de manera que la menor ingesta puede deberse a estados de restricción del movimiento o incluso a los efectos propios de BZN, al mismo tiempo otros fenómenos pueden haberse involucrado en la baja de consumo ya que tanto el vehículo como el alcohol no fueron tomados en cantidades que sean representativas.



**Gráfico 4-3.** Resultados para la Evaluación ELC

Realizado por: Alarcón G, 2022.

Los grupos están reunidos de acuerdo con el aumento de media en el consumo de alcohol durante la prueba de elección libre. El grupo blanco positivo demuestra que el consumo este ligado a un aumento del deseo de ingesta mientras que los demás grupos demuestran una restricción en el

consumo del alcohol sea de la misma manera con el consumo del agua, dichos efectos pueden relacionarse a la falta de motivación de ingesta por parte de los efectos alucinógenos de los tratamientos y en el grupo del clonazepam puede deberse a la privación motora que sufren tras la administración así que no debería de ofrecer un cambio en el comportamiento hacia la dependencia alcohólica sino más bien al lapso de tiempo en que el clonazepam sigue interfiriendo con las respuestas al entorno y sus estímulos.

Las administraciones con alcohol para generar un condicionamiento alcohólico y una posterior dependencia pueden ser alcanzadas con mucho mayor eficiencia y mayor control si se aplica un modelo de inhalación de alcohol en lugar de autoadministración, teniendo claro que establecer la relación entre efecto y administración de alcohol en el ratón es lo más importante se puede conseguir efectos adictivos mucho más prometedores, esta es una alternativa viable para poder controlar y desarrollar el comportamiento de adicción alcohólica.

## CONCLUSIONES

- El hongo del género *Psilocybe* tiene un rendimiento del 0.05% mediante el método de extracción orgánica con un porcentaje de aislamiento para el principio activo por debajo del método de extracción simple que registra un rendimiento del 0.12%, sin embargo, el primero ofrecer un producto de liofilizado con menor cantidad de impurezas, reflejada en su color y transparencia, al contrario que la última de un tono tenue.
- El análisis en la espectrometría infrarroja arroja la presencia de los grupos clave en el reconocimiento de la sustancia de interés en el extracto del hongo analizado, los grupos como el OH en frecuencia de estiramiento, el grupo amina C-N en estiramiento son similares a los estándares de investigaciones predecesoras, conjuntamente la identificación de oxidación de campo y las claves morfológicas reasegura la presencia del metabolito de interés.
- La dosis efectiva de la actividad relajante del extracto liofilizado de *Psilocybe* es de 100 mg/ kg y en la dosis 50 mg/ kg, no ofrece unos resultados más prominentes. En la prueba de laberinto Zero no exhibe mejoría como tratamiento ansiolítico a ninguna de las concentraciones aplicadas. Por lo que se considera que la dosis con efecto ansiolítico no se encuentra dentro de los rangos aplicados de administración al mismo tiempo se puede notar que los efectos psicodélicos de la droga pueden influenciar el comportamiento de los sujetos del grupo B en efecto contraproducente al exploratorio.
- La prueba de elección libre resulto en un progreso en la disminución de ingesta de alcohol para los dos grupos de tratamiento en las distintas concentraciones durante el tiempo de exposición aplicado, en tanto los modelos clásicos para la evaluación ansiolítica, como lo es uso del laberinto elevado, son imprecisos en el modelo alcohólico pero positivos para el control del comportamiento psicótico , en adición los modelos que toman en cuenta al factor de adicción alcohólica producen resultados prometedores a los efectos de los metabolitos del hongo *Psilocybe*.

## RECOMENDACIONES

- Los sujetos de investigación deben pertenecer a la misma camada en todos los casos para evitar conflictos y agresiones interpersonales derivadas de la integración forzada a la que se someten al agruparse diferentes camadas o en su defecto organizar grupos grandes divisibles de crías selectas para que se desarrollen en un marco común.
- Las crías deben separarse en función del sexo de cada una a fin de evitar embarazos no planificados que pongan en riesgo la integridad del proyecto, esta separación se recomienda ser operada a partir de la cuarta semana.
- Antes de conformar los grupos definitivos para ejecutar el proyecto es recomendable en primer lugar asegurarse del índice de mortalidad asociado al grupo en conjunto con el técnico a cargo, en el escenario de que no esté disponible la primera opción debe correrse un piloto de estabilidad grupal analizando la mortalidad natural e inducida en el grupo por violencia o factores asociados; este índice debe ser tomado en cuenta para el cálculo total de la muestra.
- Dependiendo del modelo planeado es importante seleccionar los individuos que, aparte de no presentar complicaciones fenotípicas o anatómicas sobresalientes, no presenten desviaciones en el comportamiento estándar del sujeto; esto es desviaciones cognitivas como el reflejo hacia lugares oscuros-cerrados y claros-abiertos, así como a olores fuertes ya que puede esto generar alteraciones en el análisis de datos.
- El modelo alcohólico planteado es un procedimiento eficaz con un costo en tiempo hasta generar el acondicionamiento deseado, otros modelos pueden ser operados con mayor facilidad en menores rangos temporales. El modelo de vaporizaciones de alcohol es uno muy factible dentro del bioterio y debería de ser un modelo de comparación exitoso.
- La administración gástrica es un modelo que debe ser llevado a cabo con mucha delicadeza dada la naturaleza del contacto con órganos vitales para el sujeto de experimentación, en este caso la práctica es más que recomendable con una base de suero salino que no incurrirá en mayores daños en escenarios desfavorables; el trauma asociado a la administración debe de ser minimizado, el uso de gavages junto con cánulas metálicas es el estándar y más allá de eso está el uso de gavages plásticos que ofrecen un manejo más suave y menor trauma así como riesgo de inducir daños; esta opción es prometedora en futuras investigaciones.
- La manipulación agresiva debe ser evitada en los modelos ansiolíticos y con factores de estrés a toda costa, el uso de la cola como medio de sujeción no es recomendable y por otro lado se sugiere usar herramientas o modelos menos agresivos como el “Scoup” de sujetos de experimentación.
- La construcción de herramientas 3D es de las opciones más recomendables en cualquier modelo a futuro y no solo una elección situacional, la asociación de diferentes facultades para la consecución de un proyecto es un bien invaluable en el desarrollo profesional. Teniendo en cuenta siempre se debe mantener el diseño inteligente por delante de cualquier problemática.

## BIBLIOGRAFÍA

- A. HOFMANN, A.; et al.** "Konstitutionsaufkl rung und Synthese von Psilocybin". *Kurze Mitteilungen*, vol. 6, no  15 (1958), (Deutschland) pp. 397-399.
- ANDERSSON, C; et al.** "*Occurrence and Use of Hallucinogenic Mushrooms Containing Psilocybin Alkaloids*". Norden [en línea], 2009, (United State of America) 208(606), pp. 9-73. [Consulta: 20 abril 2021]. ISBN 978-92-893-1836-5. Disponible en: <https://books.google.co.in/books?id=QlqFzMNssSAC>.
- APUD, I.; & ROMANÍ, O.** "The crossroad of addiction: Different models in the study of drug dependence". *Health and Addictions / Salud y Drogas* [en línea], 2016, (United States of America) 16(2), pp. 115-125. ISSN 1988205X. Disponible en: [https://ojs.haaj.org/?journal=haaj&page=article&op=view&path\[\]=267](https://ojs.haaj.org/?journal=haaj&page=article&op=view&path[]=267)
- BAHI, A.** "Increased anxiety, voluntary alcohol consumption and ethanol-induced place preference in mice following chronic psychosocial stress". *Stress* [en línea], 2013, (United States of America) 16(4), pp. 441-451. [Consulta: 6 septiembre 2021] ISSN 10253890. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23194312/>
- BECKER, H.C.** "Alcohol Dependence, Withdrawal, and Relapse." *Neurobiology of Alcohol Dependence* [en línea], 2014, (United States of America) 1(5), pp. 377-410. [Consulta: 6 septiembre 2021]. ISBN 978-0-12-405941-2. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3860472/>
- BECKER, H.C.; & RON, D.** "Animal models of excessive alcohol consumption: Recent advances and future challenges". *Alcohol*, vol. 48, no  3 (2014), (United States of America) pp. 205-208.
- BELTROCCO, E.** *Hongos Ente genos*. [blog]. [Consulta: 17 enero 2022]. Disponible en: [https://www.academia.edu/4928483/Hongos\\_Enteogenos\\_Gu a\\_completa\\_Ultima\\_edici n\\_2003\\_](https://www.academia.edu/4928483/Hongos_Enteogenos_Gu a_completa_Ultima_edici n_2003_).
- BOGENSCHUTZ, M.P.; et al.** "Psilocybin-assisted treatment for alcohol dependence: A proof-of-concept study". *Journal of Psychopharmacology*, vol. 29, no  3 (2015), (United States of America) pp. 289-299.



**BOGENSCHUTZ, M.P.; & JOHNSON, M.W.** "Classic hallucinogens in the treatment of addictions". *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, vol. 64, (2016), (United States of America) pp. 250-258.

**CASALE, J.F.** "An Aqueous-Organic Extraction Method for the Isolation and Identification of Psilocin from Hallucinogenic Mushrooms". *Journal of Forensic Sciences*, vol. 30, no° 1 (1985), (United States of America) pp. 89-109.

**CELINA OVIEDO, H.; & LILIANA ARBOLEDA, P.** "Fisiopatología y tratamiento del síndrome de abstinencia de alcohol". *Universitas Médica*, vol. 47, no° 2 (2006), (United States of America) pp. 112-120.

**CERLETTI, A.; et al.** "Pharmacologic Studies on the Structure-Activity Relationship of Hydroxyindole Alkylamines". Biological Role of Indolealkylamine Derivates - Proceedings of a Symposium held at The College of Physicians and Surgeons, Columbia University [en línea], 1968, (United States of America) 6(1), pp. 233-246. [Consulta: 20 de septiembre 2021] Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1054358908603221>.

**CHACÓN-LOZSÁN, F.; et al.** "Efectos conductuales del consumo espontáneo de alcohol en ratones NRMI bajo estrés discontinuo". *Archivos Venezolanos de Farmacología y Terapéutica*, vol. 32, no. 2 (2013), (Venezuela) pp. 39-44.

**CUNNINGHAM, C.L.; et al.** "Injection timing determines whether intragastric ethanol produces conditioned place preference or aversion in mice". *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, vol. 72, no° 3 (2002), (United States of America) pp. 659-668.

**DAVILA, E.; et al.** "Protocolo de tratamiento del Síndrome de Abstinencia Alcohólica". *Almeon*, vol. 14, no° 3 (2008), (Argentina) pp. 20-29.

**DEBORAH A.F.; & CRABBE, J.C.** "Symptoms of alcohol withdrawal". *Alcohol health & research world*, vol. 21, no° 02 (1997), (United States of America) pp. 148-156.

**DECARLI, L.M.; & LIEBER, C.S.** "Fatty liver in the rat after prolonged intake of ethanol with a nutritionally adequate new liquid diet". *The Journal of nutrition*, vol. 91, no° 3 (1967), (United States of America) pp. 331-336.

- DICKINSON, S.D.; & CUNNINGHAM, C.L.** "Altered ambient temperature and ethanol-induced conditioned place preference in mice". *Alcohol*, vol. 16, no. 1 (1998), (United States of America) pp. 13-18.
- DOS SANTOS, R.G.; et al.** "Efficacy, tolerability, and safety of serotonergic psychedelics for the management of mood, anxiety, and substance-use disorders: a systematic review of systematic reviews". *Expert Review of Clinical Pharmacology*, vol. 11, no° 9 (2018), (United States of America) pp. 889-902.
- FAROOK, J.M.; et al.** "Acamprosate attenuates the handling induced convulsions during alcohol withdrawal in Swiss Webster mice". *Physiology and Behavior*, vol. 95, no° 1-2 (2008), (United States of America) pp. 267-270.
- FIDLER, T.L.; et al.** "Intragastric self-infusion of ethanol in high- and low-drinking mouse genotypes after passive ethanol exposure". *Genes, Brain and Behavior*, vol. 10, no° 3 (2011), (United States of America) pp. 264-275.
- FIDLER, T.L.; et al.** "Schedule of passive ethanol exposure affects subsequent intragastric ethanol self-infusion". *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, vol. 33, no. 11 (2009), (United States of America) pp. 1909-1923.
- GARCÍA-ROSADO, E.; & PÉREZ-NIETO, M.** "Anger and anxiety in the abstinence of recovered alcoholics". *Revista de Psicología y Psicopedagogía*, vol. 4, no° 2 (2005), (España) pp. 219-232.
- GOLDSTEIN, D.B.** "Alcohol Dependence Produced in Mice by Inhalation of Ethanol: Grading the Withdrawal Reaction". *Science*, vol. 172, (1970), (United States of America) pp. 288-290.
- GRANDJEAN, J.; et al.** "Psilocybin exerts distinct effects on resting state networks associated with serotonin and dopamine in mice". *NeuroImage*, vol. 225, (2021), (United States of America) pp. 117456.
- GREEN, A.S.; & GRAHAME, N.J.** "Ethanol drinking in rodents: is free-choice drinking related to the reinforcing effects of ethanol?". *Alcohol*, vol. 42, no° 1 (2008), (United States of America) pp. 1-11.

**GRIFFIN, W.C.** "Alcohol dependence and free-choice drinking in mice". *Alcohol*, vol. 48, no° 3 (2014), (United States of America) pp. 287-293.

**GUAMÁN PINDA, Martha Alexandra.** Determinación de la dosis efectiva para actividad ansiolítica del extracto etanólico de hojas de *passiflora ligularis* y *passiflora mixta* en ratones *mus musculus* mediante administración oral (Trabajo de Titulación) (Bioquímica Farmacéutica). Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Facultad de Ciencias, Escuela Bioquímica y Farmacia. Riobamba-Ecuador. 2016. pp.20-23.

**HASLER, F.; et al.** "Acute psychological and physiological affects of psilocybin in healthy humans: A double-blind, placebo-controlled dose-effect study". *Psychopharmacology*, vol. 172, no° 2 (2004), (United States of America) pp. 145-156.

**HORITA, A; et al.** "Dephosphorylation of Psilocybin to Psilocin by Alkaline Phosphatase". *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine. Society for Experimental Biology and Medicine*, vol. 106, (1961), (United States of America) pp. 32-34.

**HUSTON, J.P.; et al.** "What's conditioned in conditioned place preference?". *Trends in Pharmacological Sciences*, vol. 34, no° 3 (2013), (United States of America) pp. 162-166.

**INCA, E.** Determinación de la actividad ansiolítica del extracto hidroalcohólico de las flores de lavanda (*Lavandula officinalis*) en ratones (*Mus musculus*) (Trabajo de Titulación) (Bioquímico Farmacéutico). Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Facultad de Ciencias, Escuela Bioquímica y Farmacia. Riobamba-Ecuador. 2019. pp. 60-67.

**JOHNSON, B.A.; et al.** "Oral topiramate for treatment of alcohol dependence: A randomised controlled trial". *Lancet*, vol. 361, no. 9370 (2003), (United States of America) pp. 1677-1685.

**JOHNSON, M.W.; et al.** "Pilot study of the 5-HT<sub>2A</sub>R agonist psilocybin in the treatment of tobacco addiction". *Journal of Psychopharmacology*, vol. 28, no° 11 (2014), (United States of America) pp. 983-992.

**KAMENETZKY, G.V.; et al.** "Condicionamiento de lugar en ratas y etanol". *International Journal of Psychology and Psychological Therapy*. vol. 7, no° 3 (2007), (Argentina) pp. 321-333.

**KAMENETZKY, G.V.; & MUSTACA, A.E.** "Modelos Animales para el Estudio del Alcoholismo". *Terapia Psicológica*. vol. 23, no° 1 (2004), (Chile) pp. 65-72.

**KHILERICH, K.; et al.** "The polypharmacological profile of psilocybin and potential behavioural effects of very low doses". *European Neuropsychopharmacology*, vol. 29, (2019), (United States of America) pp. 175-176.

**KOÇAK, A.; et al.** "Comparative study of ATR and transfection IR spectroscopic techniques for the analysis of hallucinogenic mushrooms". *Forensic Science International*, vol. 195, no. 1-3 (2010), (United States of America) pp. 36-41.

**LEBI.** *Características Cepa Sanguínea BALB/c* [blog]. [Consulta: 12 julio 2021]. Disponible en: <http://www.lebi.ucr.ac.cr/biomodelos/ratones/balbc>.

**LEMARQUAND, D.; et al.** "Serotonin and alcohol intake, abuse, and dependence: Findings of animal studies". *Biological Psychiatry*, vol. 36, no° 6 (1994), (United States of America) pp. 395-421.

**MANEVSKI, N.; et al.** "Glucuronidation of psilocin and 4-hydroxyindole by the human UDP-glucuronosyltransferases". *Drug Metabolism and Disposition*, vol. 38, no° 3 (2010), (United States of America) pp. 386-395.

**MASON, N.L.; et al.** "Sub-Acute Effects of Psilocybin on Empathy, Creative Thinking, and Subjective Well-Being". *Journal of Psychoactive Drugs*, vol. 51, no° 2 (2019), (United States of America) pp. 123-134.

**MERCK.** *IR Spectrum Table & Chart* [blog]. [Consulta: 13 octubre 2021]. Disponible en: <https://www.sigmaaldrich.com/EC/es/technical-documents/technical-article/analytical-chemistry/photometry-and-reflectometry/ir-spectrum-table>.

**MORGAN, C.; et al.** "Tripping up addiction: the use of psychedelic drugs in the treatment of problematic drug and alcohol use". *Current Opinion in Behavioral Sciences*, vol. 13, (2017), (United States of America) pp. 71-76.

- OLSEN, D.; et al.** "Reduced alcohol seeking and withdrawal symptoms in mice lacking the BDNF receptor SorCS2". *Frontiers in Pharmacology*, vol. 10, no° 4 (2019), (United States of America) pp. 1-9.
- PASSIE, T.; et al.** "The pharmacology of psilocybin". *Addiction Biology*, vol. 7, (2002), (United States of America) pp. 357-364.
- PHILPOT, R.M.; et al.** "Place Conditioning: Age-Related Changes in the Rewarding and Aversive Effects of Alcohol". *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, vol. 27, no° 4 (2003), (United States of America) pp. 593-599.
- PLÚAS ESPINOZA, D.C.** Responsabilidad penal en el consumo y tenencia de drogas ilegales en la legislación penal ecuatoriana (Trabajo de titulación) (Licenciatura). Universidad Central del Ecuador, Facultad de Jurisprudencia Ciencias Políticas y Sociales, Escuela Derecho. Quito-Ecuador. 2014. pp. 175-181.
- PUBCHEM.** *Psilocin Compound Summary* [blog]. [Consulta: 7 septiembre 2021]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4980#section=General-References>.
- RAMOS, M.B.; et al.** "Tratamiento del paciente alcohólico y del síndrome de abstinencia alcohólica". *Medicine (Spain)*, vol. 12, no° 10 (2016), (España) pp. 583-590.
- REA LARA, V.E.; & ABDO, S.** Evaluación del efecto ansiolítico del extracto Hidroalcohólico de flor de Badea (*Passiflora Quadrangularis*) en Ratones (*Mus Musculus*) (Trabajo de Titulación) (Bioquímico Farmacéutico). Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Facultad de Ciencias, Escuela Bioquímica y Farmacia. Riobamba-Ecuador. 2014. pp. 140-150.
- RISINGER, F.O.; & OAKES, R.A.** "Dose- and conditioning trial-dependent ethanol-induced conditioned place preference in Swiss-Webster mice". *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, vol. 55, no° 1 (1996), (United States of America) pp. 117-123.
- SERRANO, D.** "La Psilocibina : perspectiva histórica y farmacológica e investigaciones actuales". *Cultura y Droga*, vol. 14, no° 16 (2009), (Colombia) pp. 165-188.

**SIERRA, J.C.; et al.** "Ansiedad, angustia y estrés: tres conceptos a diferenciar". *Revista Malestar e Subjetividade*, vol. 3, no° 1 (2003), (Brasil) pp. 10-59.

**SPANAGEL, R.** "Alcohol addiction research: From animal models to clinics". *Bailliere's Best Practice and Research in Clinical Gastroenterology*, vol. 17, no° 4 (2003), (United States of America) pp. 507-518.

**STAMETS, P.; & WEIL, A.** *Psilocybin Mushrooms of the World*. [en línea]. Singapore-Singapore: Ten Speed Press, 1996. [Consulta: 12 septiembre 2021]. Disponible en: <https://books.google.com.ec/books?id=GAmfNNwHkjIC>.

**THIELE, T.E.; et al.** "«Drinking in the dark» (DID): A simple mouse model of binge-like alcohol intake". *Current Protocols in Neuroscience*, vol. 68, no° 68 (2014), (United States of America) pp. 9-49.

**VOLLENWEIDER, F.X.; et al.** "5-HT Modulation of Dopamine Release in Basal Ganglia in Psilocybin-Induced Psychosis in Man-A PET Study with [11C]raclopride". *Neuropsychopharmacology*, vol. 20, no° 5 (1995), (United States of America) pp. 425-431.

**ZHUK, O.; et al.** "Research on acute toxicity and the behavioral effects of methanolic extract from psilocybin mushrooms and psilocin in mice". *Toxins*, vol. 7, no° 4 (2015), (United States of America) pp. 1018-1029.

## ANEXOS

### ANEXO A. CUARTO DE LABERINTO ZERO.



### ANEXO B. LECHO DE LOS RATONES EN SELECCIÓN DE GRUPOS.



**ANEXO C. CRIANZA DE INDIVIDUOS SELECCIONADOS**



**ANEXO D. RUPTURA DEL VELO DE CUERPO FRUCTÍFERO**





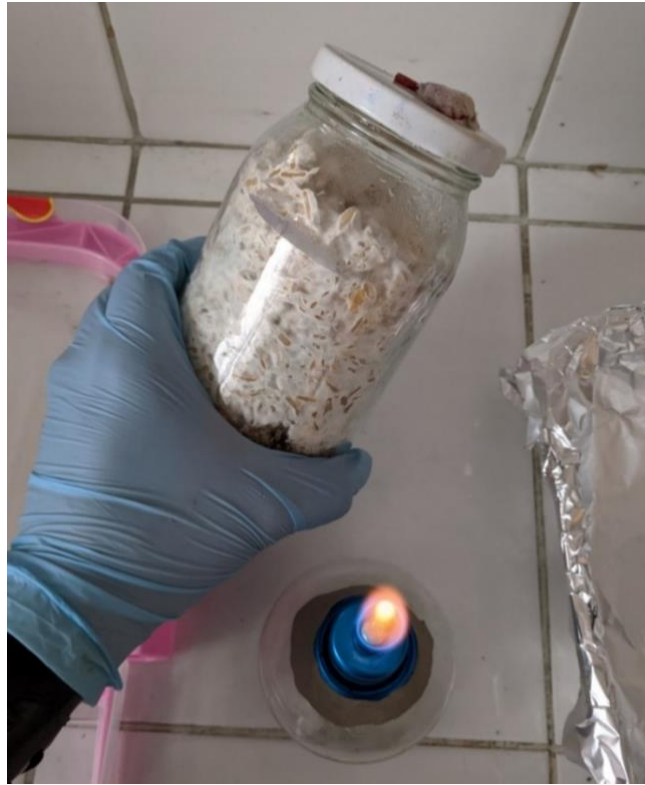
## ANEXO E. SETA EN ENTAPA DE ESPORULACIÓN



## ANEXO F. ESTERILIZACIÓN DE MATERIAL EN EQUIPO COMPACTO



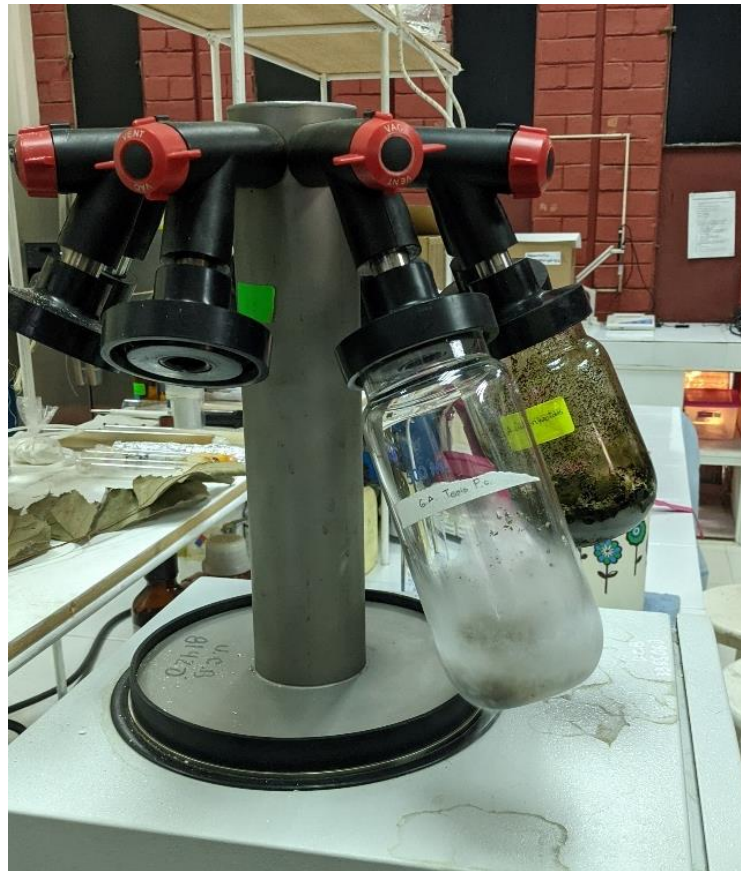
**ANEXO G. COLONIZACIÓN DEL FRASCO DE INOCULACIÓN**



**ANEXO H. MICELIO LIQUIDO**



## ANEXO I. LIOFILIZACIÓN DE LAS MUESTRAS



## ANEXO J. PAN DE SETAS EN TERMINO DE FRUCTIFICACIÓN





**ANEXO K. CUERPOS FRUCTÍFEROS DEL HONGO *PSILOCYBE* SECOS**



**ANEXO L. MOLIENDA DE PRODUCTO SECO**



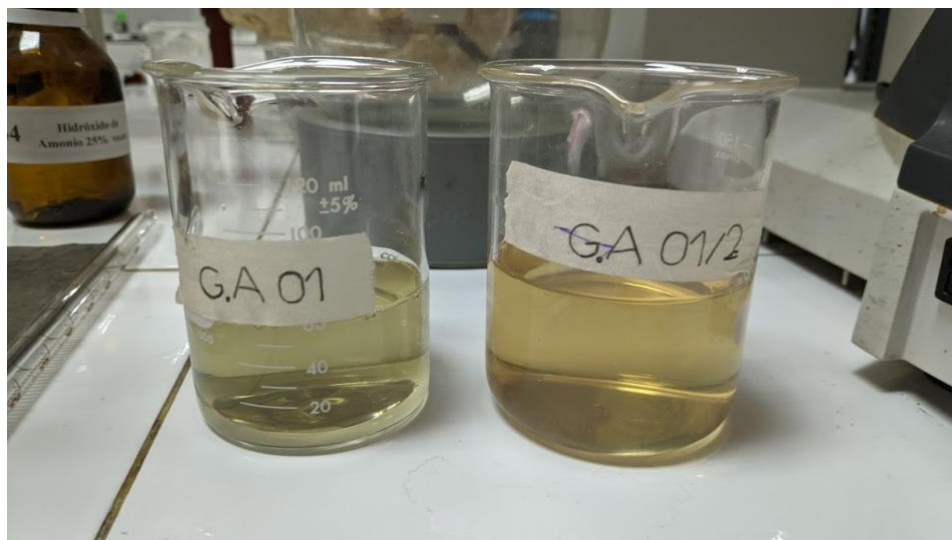
**ANEXO M. SONICADOR APLICADO A LA MUESTRA DE HONGOS**



**ANEXO N. PRUEBA ELECCIÓN LIBRE DE CONSUMO**



**ANEXO O. SOLUCIÓN PRODUCTO DE LA EXTRACCIÓN SIMPLE Y ORGÁNICA.**



**ANEXO P. EXTRACTO LIOFILIZADO EXTRACCIÓN SIMPLE**





**ANEXO Q.     EXTRACTO LIOFILIZADO EXTRACCIÓN ORGÁNICA**



**ANEXO R.     EVALUACIÓN DE ELECCIÓN LIBRE**





**esPOCH**


**Dirección de Bibliotecas y  
Recursos del Aprendizaje**

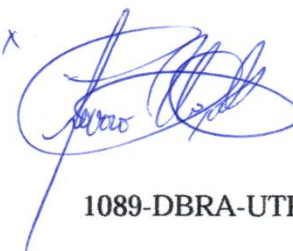
**UNIDAD DE PROCESOS TÉCNICOS Y ANÁLISIS BIBLIOGRÁFICO Y  
DOCUMENTAL**

**REVISIÓN DE NORMAS TÉCNICAS, RESUMEN Y BIBLIOGRAFÍA**

**Fecha de entrega:** 06 / 07 / 2022

<b>INFORMACIÓN DEL AUTOR/A (S)</b>
<b>Nombres – Apellidos:</b> Gilson Xavier Alarcón Maza
<b>INFORMACIÓN INSTITUCIONAL</b>
<b>Facultad:</b> Ciencias
<b>Carrera:</b> Bioquímica y Farmacia
<b>Título a optar:</b> Bioquímico Farmacéutico
<b>f. Analista de Biblioteca responsable:</b> Ing. Leonardo Medina Ñuste MSc.

DIRECCION DE BIBLIOTECAS  
Y RECURSOS PARA EL APRENDIZAJE  
Y LA INVESTIGACION  
 Ing. Jhonatan Parreno Ugullas MBA  
ANALISTA DE BIBLIOTECA 1



1089-DBRA-UTP-2022