

Fermentación en Estado Sólido (FES) de *Psilocybe* spp. para producción de psilocibina

Solid State Fermentation (SSF) of *Psilocybe* spp. to production of psilocybin.

Patricia Isabel Rosero Yépez¹, Julio Amilcar Pineda Insuasti², Astrid Stefanía Duarte Trujillo³, Claudia Patricia Soto Arroyave⁴, Camilo Alejandro Pineda Soto⁵

¹ Universidad Técnica del Norte, Ibarra, Ecuador.

² Centro Ecuatoriano de Biotecnología del Ambiente (CEBA), Ibarra, Ecuador.

³ Organización Micológica Internacional (OMI), Florencia, Colombia.

⁴ Universidad Católica de Oriente (UCO), Rionegro, Colombia.

⁵ Escuela Politécnica Nacional (EPN), Quito, Ecuador

Autor para correspondencia: patricia-rosero@hotmail.com

Recibido: octubre 15 de 2017

Aceptado: diciembre 26 de 2017

RESUMEN

Psilocybe spp. es un género de hongos alucinógenos que produce sustancias neurotrópicas, por lo que se ha empleado tratamiento de trastornos psiquiátricos. El objetivo de este trabajo es describir el proceso de producción de *Psilocybe* spp. por Fermentación en Estado Sólido (FES). Se reporta el uso de diferentes sustratos como residuos vegetales, estiércol seco, abono vegetal y harinas con o sin suplementos. Los parámetros de producción más importantes son la humedad del sustrato, la temperatura y la iluminación. El kit de cultivo más ampliamente usado es PF-Tek, lo que indica la factibilidad de producir psilocibina a pequeña escala. No obstante, es escalado se ha visto limitado por la falta de bioceldas de gran capacidad, fácilmente controlables.

PALABRAS CLAVE: factores de producción, psilocibina, trastorno mental, triptaminas.

ABSTRACT

Psilocybe spp. is a genus of hallucinogenic mushrooms that produces neurotropic substances, so it has been used in the treatment of psychiatric disorders. The objective of this work is to describe the production process of *Psilocybe* spp. by Fermentation in Solid State (FES). The use of different substrates such as vegetable waste, dry manure, vegetable fertilizer and flours with or without supplements is reported. The most important production parameters are substrate humidity, temperature and lighting. The most widely used culture kit is PF-Tek, which indicates that the producing small scale psilocybin is feasible. However, scaling has been limited by the lack of large capacity, easily controllable biocells.

KEYWORDS: production factors, psilocybin, mental disorders, tryptamines

INTRODUCCIÓN

La depresión es un trastorno psiquiátrico caracterizado por la sensación persistente de tristeza durante dos semanas o más, el cual interfiere con las actividades cotidianas. Se estima que en el mundo hay más de 350 millones de personas con depresión y están en aumento, constituyéndose como una de las enfermedades más importantes del siglo XXI (OMS, 2012). Hasta la fecha, los tratamientos farmacológicos tanto para los trastornos de ánimo y ansiedad como para la dependencia a drogas han mostrado una eficacia limitada, dejando un gran número de pacientes con síntomas severos y persistentes (dos Santos *et al.*, 2016).

Para tratar los síntomas más severos y persistentes de algunos trastornos psiquiátricos empezó a comercializarse en la década de los 60's la psilocibina pura bajo la marca Indocybin® (EMCDDA, 2015). La Psilocibina es una indolealquilamina o triptamina presente en los hongos alucinógenos (Hofmann, Heim, Brack, y Kobel, 1958), que puede derivarse del aminoácido triptófano por varias rutas biosintéticas (Tittarelli, Mannocchi, Pantano, y Romolo, 2015), y presenta alta afinidad con receptores serotonina 5-hidroxitriptamina (5-HT), por lo que su consumo mejora el estado de ánimo (Halberstadt, 2015).

Ensayos clínicos realizados desde 1990 hasta 2015 sugieren que la psilocibina presenta propiedades antidepresivas, ansiolíticas y antiadictivas (dos Santos *et al.*, 2016), siendo efectiva en el tratamiento de trastornos psiquiátricos como el Desorden Obsesivo Compulsivo (DBC), la ansiedad en pacientes terminales, la depresión persistente, la cefalea crónica, la esquizofrenia, y las adicciones al alcohol, a la cocaína y al tabaco (Bogenschutz *et al.*, 2015; dos Santos *et al.*, 2016; Grob *et al.*, 2011; Johnson, Garcia-Romeu, Cosimano, y Griffiths, 2014; Moreno, Wiegand, Taitano, y Delgado, 2006; Patra, 2016; Vollenweider,

Vontobel, Hell, y Leenders, 1999) sin inducir a largo plazo al deterioro de la memoria, delirio o adicción, siempre y cuando se empleen dosis adecuadas (Halberstadt, 2015; Tylš, Páleníček, y Horáček, 2014)), ya que una sobredosis desencadena reacciones alérgicas que pueden llegar a ser letales (Beug, Shaw, y Cochran, 2006; Johnson, Andrew Sewell, y Griffiths, 2012). Está comprobado que la psilocibina también mejora el recuerdo autobiográfico, por lo que es útil en la psicoterapia, ya sea como una herramienta para facilitar la recuperación de los recuerdos o para revertir los sesgos cognitivos negativos (Carhart-Harris *et al.*, 2012).

Psilocybe spp. es un género de hongos alucinógenos consumido ancestralmente por sus propiedades neurotrópicas, otorgadas por las triptaminas que contiene. Entre las principales triptaminas se encuentran: psilocibina, psilocina, baeocistina, ni-baeocistina, norbaeocistina y aeruginascina (EMCDDA, 2015; Zhuk *et al.*, 2015). Es un hongo fácil cultivar, resistente a enfermedades y psicoactivamente fuerte; puede producirse en tan sólo 28 a 56 días, y en algunos casos como el de *P. caerulescens* puede tardar desde 55 a 85 días (Gottlieb, 1976). *P. cubensis* y *P. mexicana* son las especies más estudiadas del género, mientras *P. semilanceata* es la más promisoriosa, ya que es gran productora de psilocibina (Andersson, Kristinsson, y Gry, 2009; Peredy y Bradford, 2014). No todas las especies del género contienen sustancias neurotrópicas (Bozal, 2013), tales como *P. percevalii* (Guzmán y Kasuya, 2004) y *P. atrobrunnea* (Borovička *et al.*, 2015).

En la actualidad, los carpóforos de *Psilocybe spp.* son consumidos como droga recreativa por algunos grupos de la población, principalmente adolescentes, aunque su posesión es ilegal (Vega-Villasante, Ruiz-González, Guerrero-Galván, y Guzmán-Dávalos, 2013). Estos hongos se encuentran disponibles en la siguiente presentación: en fresco, conserva (deshidratados, cocidos,

congelados...) o procesados (polvos secos o cápsulas). Para su producción, se pueden encontrar en el mercado online las esporas, bolsas de micelio y kits de cultivo. La mayoría de las tiendas en línea ofrecen el envío internacional, aunque la mayoría de los sitios no envían a países donde se prohíben la venta (EMCDDA, 2015).

En vista del potencial farmacéutico de *Psilocybe spp* para el tratamiento de trastornos psiquiátricos, es necesario conocer todo lo referente a su producción.

El objetivo de este trabajo es describir el proceso de producción de *Psilocybe spp*, mediante una amplia revisión de la literatura, que promueva el máximo aprovechamiento de la biodiversidad fúngica.

PROCESO DE PRODUCCIÓN

El método de cultivo de hongos Psicótróficos más popular es el PF-Tek (McPherson, 1991), el cual es fácil, sencillo, barato y fiable. Originalmente se empleaban granos de centeno como sustrato, pero más tarde se incluyó harina de arroz integral y vermiculita. Es indispensable el uso de bolsas y cajas de cultivo con filtro de aire, una jeringa, un atomizador y clips (Innervisions, s. f.). En caso de que no se cuente con filtro de aire, se puede cubrir los orificios de la tapa con cinta de enmascarar (McPherson, 1991).

Sustratos

Se ha reportado el uso de abono vegetal (Gottlieb, 1976), aserrín (Gartz, 1992), troncos de madera de roble decaída, vainas de frijol, estiércol de conejo, estiércol de vaca (Gilmore, 1926), estiércol de búfalo (Gartz, Allen, y Merlin, 1994), copos de avena, paja de avena (Gabriel, Švec, Koliňová, Tlustoř, y Száková, 2016), paja de trigo (Acosta-Urdapilleta y Medrano-Vega, 2006), turba tamizada de musgos del género *Sphagnum* (Keay y Brown, 1990), granos de arroz (Gartz y Moller, 1989), granos de centeno, semillas de pasto, harina de

arroz, vermiculita (McPherson, 1991). Puede usarse una mezcla de arena de sílice/piedra caliza como suplemento (Gottlieb, 1976). En el método PF-Tek, los sustratos (harina de arroz y vermiculita) son adicionados a frascos y humedecidos con un atomizador, luego son tapados, envueltos en papel aluminio y esterilizados a 121 °C durante 60 minutos.

Preparación de Inóculo

Hay que preparar primero cultivo un Stock en agar para transportar el micelio desde la cepa a los granos. Se emplean por lo general Agar Papa Dextrosa (PDA, por sus siglas en inglés) y Agar Extracto de Malta (MEA, por sus siglas en inglés), aunque a veces se prepara una variación del MEA, el medio Malta-Levadura - Peptona (MYP, por sus siglas en inglés). El tiempo de incubación de las cepas varía entre los 7 y 20 días de incubación, hasta que las colonias toman una apariencia blanca y viscosa. Por otro lado, los granos de cebada, trigo o centeno deben ser esterilizados a 15-20 lb de presión durante 45 minutos, enfriados y suplementados con carbonato de calcio, el cual evita la aglomeración. Posteriormente, se inoculan los granos con tacos de agar y se incuban con remoción esporádica durante 10 días a 21-27 °C y 95 % de humedad relativa (Oss y Oeric, 1991). En el método PF-Tek, el inóculo consta de una suspensión de esporas (McPherson, 1991), mientras en otros casos consta directamente de cubos de agar con micelio (Keay y Brown, 1990).

Fermentación

Al frasco con el inóculo se adiciona el sustrato pre-humedecido y pre-esterilizado. El sustrato debe tener la cantidad de agua necesaria, de modo que se torne uniformemente oscuro y al exprimir con el puño de la mano no escurra agua (Oss y Oeric, 1991). En el método PF-Tek, el inóculo es inyectado al frasco a través de cada orificio de la tapa, empleando una jeringa previamente flameada (Keay y Brown, 1990) como se indica en la fig. 1.



Fig 1. Inoculación de bioceldas en método PF-Tek (Innervisions, s. f.).

La incubación debe hacerse en un lugar oscuro, con alta humedad relativa y una temperatura de 20 °C (Innervisions, s. f.). Luego de que el micelio invade el sustrato, se introducen los frascos en bolsas con filtro de aire y se humedecen con un spray (ver fig. 2) e se sigue incubando a 20-25 °C. Después de 14 días aparecen los primordios, y luego de 7 días más, los carpóforos están listos para cosecharse. El tiempo óptimo de cosecha es cuando los píleos empiecen a abrirse (McPherson, 1991).



Fig. 2. Bioceldas dentro de las bolsas de aireación (Innervisions, s. f.).

La producción máxima de psilocibina en los carpóforos ocurre al séptimo día después de la germinación, mientras que en el micelio ocurre después del noveno día (Catafolmo y Tyler, 1964); aunque otros autores aseveran que la máxima producción de psilocibina se da cuatro días después de acabarse el azúcar del medio de cultivo (Gottlieb, 1976).

ESCALADO

Se han reportado cuartos de cultivo con área de 13,5 m², acondicionados con estantes de 30 cm de profundidad y 1,5 m de largo, los cuales contienen cajas de Petri con el hongo, alcanzando una capacidad de producción de 5 mil dosis de alucinógeno por semana, teniendo en cuenta que una dosis comprende entre 6 a 20 mg (Gottlieb, 1976).

FACTORES QUE AFECTAN LA PRODUCCIÓN

Fuente de carbono

Se reporta que el almidón de papa es la mejor fuente de carbono y la harina de soya es la mejor fuente de nitrógeno (Stafford, 2003). Es importante tener en cuenta que la composición del sustrato influye en la composición de los cuerpos fructíferos; por ejemplo, los carpóforos de *P. cubensis* pueden absorber el mercurio del medio de cultivo (Gabriel *et al.*, 2016).

Micronutrientes

Usualmente se emplea el triptófano para inducir la producción de psilocibina (Heim y Wasson, 1958). Algunos oligoelementos también son adicionados a los medios de cultivo, tales como FeSO₄·7H₂O, ZnSO₄·7H₂O, CuSO₄·5H₂O, MnSO₄·4H₂O, Na₂MO₄·2H₂O (Keay y Brown, 1990).

Temperatura

Es importante controlar este factor, ya que de él depende el crecimiento y desarrollo del micelio. Se reportan un intervalo de temperatura de 20 a 30 °C. Si la temperatura es muy alta puede ocurrir muerte térmica, después de 35 °C para *P. caerulescens* y después de 40 °C para *P. cubensis* var. *Cyanescens* (Gottlieb, 1976), pero si la temperatura es muy baja ocurre retraso en el crecimiento, hasta el punto de detenerse a menos de 15 °C (Innervisions, s. f.); sin embargo, especies como *P. quebecensis* pueden desarrollarse a temperaturas menores, entre 6 a 15 °C. La temperatura también afecta

la producción de metabolitos; por ejemplo, a 24 °C hay un crecimiento más rápido pero una menor producción de psilocibina en contraste con lo ocurrido a 21 °C (Gottlieb, 1976).

Potencial de Hidrógeno (pH)

Un medio básico favorece la contaminación bacteriana. La máxima producción de psilocibina ocurre a pH ácido, pudiendo llegar hasta un rendimiento del 5,2 % en base seca del hongo (Andersson et al., 2009).

Iluminación

La luz inhibe el alargamiento del estípite, aunque es necesaria en al menos dos fases del ciclo de vida del hongo: la aparición de primordios y la producción de esporas (Badham, 1982). Para la producción de carpóforos se utiliza tanto iluminación limitada como iluminación natural, ya que en la oscuridad el hongo no puede fructificar adecuadamente. A gran escala se emplean tubos fluorescentes de amplio espectro uniformemente distribuidos en el techo y encendidos durante 10 a 12 horas diarias (Gottlieb, 1976), mientras que a escala laboratorio se reportan fotoperiodos de 16 horas (Keay y Brown, 1990).

Humedad

Es importante para que el hongo se desarrolle adecuadamente, si es baja el medio se seca y el hongo no se desarrolla, pero si es alta el medio se compacta y el hongo se asfixia (Oss y Oeric, 1991).

Aireación

Cuando existe una mala aireación, se acumula el dióxido de carbono, lo que inhibe la fructificación o retrasa la maduración de los carpóforos (Oss y Oeric, 1991).

EXTRACCIÓN DE PSILOCIBINA

La psilocibina y la psilocina son indolealquilaminas estructuralmente similares al neurotransmisor serotonina (EMCDDA,

2015), son derivados psicotomiméticos de triptamina 4-sustituida aisladas por primera vez a partir de *Psilocybe mexicana* (Hofmann et al., 1958). Teóricamente la psilocina tiene el mismo efecto que la psilocibina en el consumidor, la única diferencia es que la psilocibina contiene enlaces de fosfato que desaparecen después de la asimilación en el cuerpo (Casale, 1985). La fig. 3 muestra las estructuras de la psilocina y psilocibina.

El contenido de psilocina en los carpóforos es por lo general menor que el de psilocibina, corresponden aproximadamente al 8% y 76%, respectivamente (Andersson et al., 2009). *P. mexicana* puede contener entre 0,2 a 0,4 % de psilocibina en base seca del cuerpo fructífero y entre 0,2 a 0,3 % en base seca del micelio (Hofmann et al., 1959). Por otro lado, *P. semilanceata* reporta un 0,6 % y *P. cubensis* un 1,0 %; otras especies como *P. azurensensis* y *P. bohémica* pueden contener más del 1% (EMCDDA, 2015). El contenido de baecocistina y psilocibina es más alto en el píleo de las setas que en el estípite (Gartz, 1992).

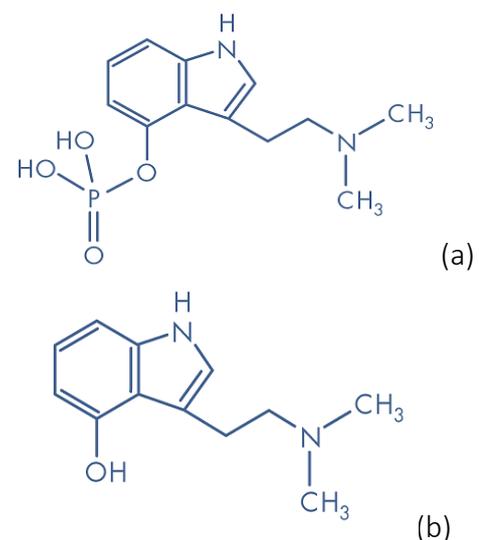


Fig. 3. Estructura de la psilocibina (a) y psilocina (b)

Para la extracción de estas triptaminas se desmenuzan y pulverizan los micelios secos, se disuelven en metanol y se ponen al baño maría durante cuatro horas. Se Filtra y conserva el

filtrado, luego se vuelve a extraer la misma muestra de micelio con etanol por dos veces más y se conserva también el filtrado. Para comprobar que todos los alcaloides han sido extraídos se hace una prueba de color, que consiste en extraer un poco de muestra con reactivo de Keller (ácido acético glacial, cloruro ferroso y ácido sulfúrico concentrado) y observar la coloración, si es violeta indica que los alcaloides siguen presentes y se debe hacer otra extracción con metanol. Una vez se termine la extracción se evapora el filtrado hasta sequedad total (Gottlieb, 1976).

Es importante, resaltar que antes de la extracción acuosa con disolventes orgánicos es necesario desfosforilar la psilocibina a psilocina debido a su baja solubilidad (Casale, 1985). La extracción de estas triptaminas también puede hacerse por Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC, por sus siglas en inglés), Cromatografía de Capa Fina (TLC, por sus siglas en inglés) o Cromatografía en Columna de Celulosa (Gartz, 1989).

La concentración y la detectabilidad de la psilocina y psilocibina están limitadas por una

serie de condiciones: 1) la ausencia de glucosa restringe la producción de psilocibina; 2) los bajos niveles de succinato de amonio disminuyen los rendimientos de producción de psilocibina; 3) el medio de cultivo requiere un pH de menor que 7 (Catafolmo y Tyler, 1964); 4) la pérdida completa de las triptaminas en los carpóforos se da tras exposición a temperatura ambiente durante un período de tiempo prolongado (Beug y Bigwood, 1981), ya que ocurre oxidación y el micelio se torna azul (Horita y Weber, 1961).

CONCLUSIONES

Psilocybe spp. es un género con gran potencial en la industria farmacéutica debido a su contenido de triptaminas. Su producción por Fermentación en Estado Sólido (FES) se ve ampliamente influenciada por la humedad del sustrato, la temperatura y la iluminación, que afectan directamente el desarrollo del hongo. La producción de triptaminas a pequeña escala es posible gracias al kit PF-Tek, aunque es necesario implementar un proceso de escalado para que el proceso sea viable.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Acosta-Urdapilleta, M. de L., y Medrano-Vega, F. A. (2006). Evaluación de material biológico perteneciente al cepario de hongos del laboratorio de micología del Centro de Investigaciones de la UAEM. En *V Congreso Internacional y XI Congreso Nacional de Ciencias Ambientales* (p. 10). Morelos: Red de Ciencias Ambientales. Universidad Autónoma del Estado de México (UAEMéx).
- Andersson, C., Kristinsson, J., y Gry, J. (2009). *Occurrence and Use of Hallucinogenic Mushrooms Containing Psilocybin Alkaloids*. Copenhagen, Dinmark: Nordic Council of Ministers. Recuperado a partir de <https://goo.gl/gSVAS3>
- Badham, E. R. (1982). Tropisms in the Mushroom *Psilocybe cubensis*. *Mycologia*, 74(2), 275–279. <https://doi.org/10.2307/3792895>
- Beug, M. W., y Bigwood, J. (1981). Quantitative analysis of psilocybin and psilocin and psilocybe baecystis (singer and smith) by high-performance liquid chromatography and by thin-layer chromatography. *Journal of Chromatography A*, 207(3), 379–385. [https://doi.org/10.1016/S0021-9673\(00\)88741-5](https://doi.org/10.1016/S0021-9673(00)88741-5)
- Beug, M. W., Shaw, M., y Cochran, K. W. (2006). Thirty-Plus Years of Mushroom Poisoning : Summary of the Approximately 2 , 000 Reports in the NAMA Case Registry. *MClvainea*, 16(2), 47–68.

- Bogenschutz, M. P., Forcehimes, A. A., Pommy, J. A., Wilcox, C. E., Barbosa, P., y Strassman, R. J. (2015). Psilocybin-assisted treatment for alcohol dependence: A proof-of-concept study. *Journal of Psychopharmacology*, 29(3), 289–299. <https://doi.org/10.1177/0269881114565144>
- Borovička, J., Oborník, M., Stříbrný, J., Noordeloos, M. E., Sánchez, L. A. P., y Gryndler, M. (2015). Phylogenetic and chemical studies in the potential psychotropic species complex of *Psilocybe atrobrunnea* with taxonomic and nomenclatural notes. *Persoonia*, (34), 1–9. <https://doi.org/10.3767/003158515X685283>
- Bozal, I. S. (2013). Hongos visionarios en la península ibérica. En J. C. Bouso (Ed.), *Psilocibes* (1ª ed., pp. 149–170). Barcelona: The mushrooms.
- Carhart-Harris, R. L., Leech, R., Williams, T. M., Erritzoe, D., Abbasi, N., Bargiotas, T., ... Nutt, D. J. (2012). Implications for psychedelic-assisted psychotherapy: Functional magnetic resonance imaging study with psilocybin. *British Journal of Psychiatry*, 200(3), 238–244. <https://doi.org/10.1192/bjp.bp.111.103309>
- Casale, J. (1985). An Aqueous-Organic Extraction Method for the Isolation and Identification of Psilocin from Hallucinogenic Mushrooms. *J. Forens. Sci.*, 30(1), 247–250. Recuperado a partir de <https://erowid.org/archive/rhodium/chemistry/psilocin.extraction.html>
- Catafolmo, P., y Tyler, V. E. (1964). The production of psilocybin in submerged culture by *Psilocybe cubensis*. *Lloydia*, 27, 53–63. Recuperado a partir de <https://goo.gl/gqPR1T>
- dos Santos, R. G., Osorio, F. L., Crippa, J. A. S., Riba, J., Zuardi, A. W., y Hallak, J. E. C. (2016). Antidepressive, anxiolytic, and antiaddictive effects of ayahuasca, psilocybin and lysergic acid diethylamide (LSD): a systematic review of clinical trials published in the last 25 years: antidepressive effects of ayahuasca, psilocybin and LSD. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 6(3), 193–213. <https://doi.org/10.1177/2045125316638008>
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. (2015). Hallucinogenic mushrooms drug profile. Recuperado de <http://www.emcdda.europa.eu/publications/drug-profiles/mushrooms>
- Gabriel, J., Švec, K., Koliňová, D., Tlustoš, P., y Száková, J. (2016). Translocation of mercury from substrate to fruit bodies of *Panellus stipticus*, *Psilocybe cubensis*, *Schizophyllum commune* and *Stropharia rugosoannulata* on oat flakes. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 125, 184–189. <https://doi.org/10.1016/j.ecoenv.2015.12.009>
- Gartz, J. (1989). Biotransformation of tryptamine derivatives in mycelial cultures of *Psilocybe*. *Journal of Basic Microbiology*, 29(6), 347–352. <https://doi.org/10.1002/jobm.3620290608>
- Gartz, J. (1992). New aspects of the occurrence, chemistry and cultivation of European hallucinogenic mushrooms. *Annali dei Musei Civici di Rovereto*, 8, 107–124. Recuperado de <https://goo.gl/z2QsY4>
- Gartz, J., Allen, J. W., y Merlin, M. D. (1994). Ethnomycology, biochemistry, and cultivation of *Psilocybe samuiensis* Guzmán, Bandala and Allen, a new psychoactive fungus from Koh Samui, Thailand. *Journal of Ethnopharmacology*, 43(2), 73–80. [https://doi.org/10.1016/0378-8741\(94\)90006-X](https://doi.org/10.1016/0378-8741(94)90006-X)
- Gartz, J., y Moller, G. K. (1989). Analysis and Cultivation of Fruit Bodies and Mycelia of *Psilocybe bohemica*. *Biochemie und Physiologie der Pflanzen*, 184(3–4), 337–341. [https://doi.org/10.1016/S0015-3796\(89\)80023-X](https://doi.org/10.1016/S0015-3796(89)80023-X)
- Gilmore, K. A. (1926). Culture Studies of *Psilocybe coprophila*. *Chicago Journals*, 81(4), 419–433.
- Gottlieb, A. (1976). *The psilocybin producers guide*.
- Grob, C. S., Danforth, A. L., Chopra, G. S., Hagerty, M., McKay, C. R., Halberstadt, A. L., y Greer, G. R. (2011). Pilot study of psilocybin treatment for anxiety in patients with advanced-stage

- cancer. *Archives of General Psychiatry*, 68(1), 71–78. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.116>
- Guzmán, G., y Kasuya, T. (2004). The known species of *Psilocybe* (Basidiomycotina, Agaricales, Strophariaceae) in Nepal. *Mycoscience*, 45(4), 295–297. <https://doi.org/10.1007/s10267-004-0186-8>
- Halberstadt, A. L. (2015). Recent advances in the neuropsychopharmacology of serotonergic hallucinogens. *Behavioural Brain Research*, 277, 99–120. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.07.016>
- Hasler, F., Grimberg, U., Benz, M. A., Huber, T., y Vollenweider, F. X. (2004). Acute psychological and physiological affects of psilocybin in healthy humans: A double-blind, placebo-controlled dose-effect study. *Psychopharmacology*, 172(2), 145–156. <https://doi.org/10.1007/s00213-003-1640-6>
- Heim, R., y Wasson, R. G. (1958). *Les champignons hallucinogenes du mexique*. Paris: Muséum national d`histoire naturelle. Recuperado a partir de <https://goo.gl/FqSbrE>
- Hofmann, A., Heim, R., Brack, A., y Kobel, H. (1958). Psilocybin, ein psychotroper Wirkstoff aus dem mexikanischen Rauschpilz *Psilocybe mexicana* Heim. *Experientia*, 14(3), 107–109. <https://doi.org/10.1007/BF02159243>
- Hofmann, A., Heim, R., Brack, A., Kobel, H., Frey, A., Ott, H., ... Troxler, F. (1959). Psilocybin und Psilocin, zwei psychotrope Wirkstoffe aus mexikanischen Rauschpilzen. *Helvetica Chimica Acta*, 42(5), 1557–1572. <https://doi.org/10.1002/hlca.19590420518>
- Horita, a., y Weber, L. J. (1961). The enzymic dephosphorylation and oxidation of psilocybin and psilocin by mammalian tissue homogenates. *Biochemical pharmacology*, 7(1), 47–54. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(61\)90124-1](https://doi.org/10.1016/0006-2952(61)90124-1)
- Innervisions. (s. f.). Kit de cultivo de setas “Basic” - Manual. Recuperado 9 de noviembre de 2016, a partir de http://innervisions.nl/wp-content/themes/BLANK-Theme/manuals/grow-kit-basic/Mushroom_Grow_Kit_Basic_download_ES.pdf
- Johnson, M. W., Andrew Sewell, R., y Griffiths, R. R. (2012). Psilocybin dose-dependently causes delayed, transient headaches in healthy volunteers. *Drug and Alcohol Dependence*, 123(1–3), 132–140. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2011.10.029>
- Johnson, M. W., Garcia-Romeu, A., Cosimano, M. P., y Griffiths, R. R. (2014). Pilot study of the 5-HT2AR agonist psilocybin in the treatment of tobacco addiction. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, (September). <https://doi.org/10.1177/0269881114548296>
- Keay, S. M., y Brown, A. E. (1990). Colonization by *Psilocybe semilanceata* of roots of grassland flora. *Mycological Research*, 94(1), 49–56. [https://doi.org/10.1016/S0953-7562\(09\)81263-X](https://doi.org/10.1016/S0953-7562(09)81263-X)
- McPherson, R. (1991). PF - *Psilocybe Cubensis* growing techniques.
- Moreno, F. a, Wiegand, C. B., Taitano, E. K., y Delgado, P. L. (2006). Safety, tolerability, and efficacy of psilocybin in 9 patients with obsessive-compulsive disorder. *The Journal of clinical psychiatry*, 67(11), 1735–1740. <https://doi.org/10.4088/JCP.v67n1110>
- Organización Mundial de la Salud [OMS]. (2012). *La depresión es una enfermedad frecuente y las personas que la padecen necesitan apoyo y tratamiento*. Ginebra. Recuperado a partir de http://www.who.int/mediacentre/news/notes/2012/mental_health_day_20121009/es/
- Oss, O. T., y Oeric, O. N. (1991). *Psilocybin: magic mushrooms grower`s guide* (1ª ed.). Oakland, California: Quick American Publishing. Recuperado a partir de <https://goo.gl/Z7tCpW>
- Patra, S. (2016). Return of the psychedelics: Psilocybin for treatment resistant depression. *Asian Journal of Psychiatry*, 24, 51–52. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2016.08.010>
- Peredy, T., y Bradford, H. (2014). Mushroom, Psilocybin. En P. Wexlerl (Ed.), *Encyclopedia of*

Toxicology (Third, Vol. 3, pp. 418–419). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-386454-3.00759-4>

Stafford, P. (2003). *Magic Mushrooms*. Oakland, EEUU: Ronin Publishing. Recuperado a partir de <https://goo.gl/YNf9dW>

Tittarelli, R., Mannocchi, G., Pantano, F., y Romolo, F. S. (2015). Recreational Use, Analysis and Toxicity of Tryptamines. *Current neuropharmacology*, 13(1), 26–46. <https://doi.org/10.2174/1570159X13666141210222409>

Tylš, F., Páleníček, T., y Horáček, J. (2014). Psilocybin - Summary of knowledge and new perspectives. *European Neuropsychopharmacology*, 24(3), 342–356. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2013.12.006>

Vega-Villasante, F., Ruiz-González, L. E., Guerrero-Galván, S. R., y Guzmán-Dávalos, L. (2013). Evaluación de la toxicidad de *Psilocybe cubensis* (Agaricales, Basidiomycota) sobre *Artemia franciscana* (Crustacea, Anostraca). *Revista Iberoamericana de Micología*, 30(1), 54–56. <https://doi.org/10.1016/j.riam.2012.06.001>

Vollenweider, F. X., Vontobel, P., Hell, D., y Leenders, K. L. (1999). 5-HT modulation of dopamine release in basal ganglia in psilocybin-induced psychosis in Man - A PET study with [¹¹C]raclopride. *Neuropsychopharmacology*, 20(5), 424–433. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(98\)00108-0](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(98)00108-0)

Zhuk, O., Jasicka-Misiak, I., Poliwoda, A., Kazakova, A., Godovan, V. V., Halama, M., y Wieczorek, P. P. (2015). Research on acute toxicity and the behavioral effects of methanolic extract from psilocybin mushrooms and psilocin in mice. *Toxins*, 7(4), 1018–1029. <https://doi.org/10.3390/toxins7041018>