

eman ta zabal zazu



Universidad  
del País Vasco

Euskal Herriko  
Unibertsitatea

FARMAZIA  
FAKULTATEA  
FACULTAD  
DE FARMACIA



# POTENCIAL UTILIDAD TERAPÉUTICA DEL KRATOM (*Mitragyna speciosa*) COMO ANTIDEPRESIVO

Autora: María Álvarez Sánchez-Guardamino

Título: Grado en Farmacia

Curso: 2020-2021

## ÍNDICE:

Resumen.....	1
1. Introducción:.....	1
1.1. Kratom:.....	2
1.1.1.Descripción botánica.....	2
1.1.2.Composición.....	3
1.1.3.Variedades de kratom y diferente actividad.....	3
1.1.4.Metabolismo y farmacocinética.....	4
1.1.5.Farmacología .....	5
1.1.6.Efectos y dosis.....	7
1.1.7.Efectos adversos e interacciones.....	8
1.1.8.Toxicidad.....	9
1.1.9.Pautas de consumo.....	10
1.2. Depresión.....	11
1.2.1.Desarrollo y curso de la enfermedad.....	11
1.2.2.Trastorno depresivo inducido por sustancias/medicamentos.....	12
1.2.3.Mecanismos de la depresión.....	12
1.2.4.Tratamiento.....	14
2. Objetivos.....	16
3. Desarrollo:.....	17
3.1. Kratom como antidepresivo.....	17
3.1.1.Informe clínicos de consumidores, ¿por qué se propone al kratom como antidepresivo?.....	18
3.1.2.Ensayos preclínicos del kratom como antidepresivo.....	18
3.2. Efecto prodepresivo del kratom.....	19
4. Discusión: kratom efecto antidepresivo y depresivo.....	20
5. Conclusión.....	21
6. Bibliografía.....	21

## **RESUMEN:**

Este trabajo estudia la potencial utilidad terapéutica del kratom (*Mitragyna speciosa*) como antidepresivo, mediante una revisión bibliográfica exhaustiva a partir de la búsqueda en bases de datos, especialmente en PubMed. El kratom, es una planta original del sur de Asia, de la familia *Rubiaceae*, que se consume con fines recreacionales, culturales y terapéuticos. Esta planta presenta efectos estimulantes a dosis bajas y efectos opioides a dosis altas. La mitraginina y la 7-hidroxitmitraginina son los principales alcaloides bioactivos y los responsables de su actividad. Ambas moléculas actúan sobre los receptores  $\mu$ -opioides y  $\delta$ -opioides proporcionando un efecto antinociceptivo. Este es el motivo por el que el kratom ha sido usado y se usa como sustituto natural de opioides, y como tratamiento de la abstinencia a los mismos. A pesar de ser principalmente conocido por su afinidad a los receptores opioides, se ha visto que el kratom también presenta afinidad por receptores dopaminérgicos, serotoninérgicos y  $\alpha$ 2-adrenérgicos. Estas afinidades han dado lugar a la hipótesis de su posible utilidad como antidepresivo. Para estudiarla se realizaron ensayos preclínicos, ensayo de suspensión de cola y de natación forzada, en los que el tiempo de inmovilidad de los ratones se vio disminuido, esto supone un resultado favorable para la hipótesis. Por otro lado, otros estudios y encuestas hablan sobre su posible efecto depresivo derivado de la dependencia y del síndrome de abstinencia que puede generar su uso crónico. A pesar de que el kratom pueda ser una propuesta prometedora como antidepresivo, hacen falta más estudios que lo confirmen.

### **1. INTRODUCCIÓN**

El kratom (*Mitragyna speciosa*) es una planta original del sur de Asia, de la familia del café (*Rubiaceae*). Esta planta se consume con fines recreacionales, culturales y terapéuticos. Siempre ha tenido un uso tradicional en el sudeste asiático, principalmente en Tailandia, aunque en los últimos años han emergido dos nuevas tendencias de uso.

Su uso tradicional se ha enfocado principalmente en sus propiedades antifatiga, y además se ha usado como una bebida recreacional con el fin de socializar y relajarse. En algunos pueblos también se le ha dado un uso en ceremonias religiosas, como ofrenda a Dios o a algún espíritu.

Los hombres consumen kratom por la mañana para mejorar la productividad y reducir la fatiga en el trabajo, por la tarde lo utilizan como bebida para relajarse y socializar. Es importante destacar que, diferencia de otras drogas recreacionales, como el cannabis o la cocaína, los consumidores de kratom lejos de ser vistos como personas vagas o malas, son considerados personas trabajadoras y responsables que contribuyen al bienestar familiar.

Actualmente hay dos tendencias emergentes en el uso de kratom. Por un lado, se usa como alternativa barata para reducir la dependencia a sustancias ilegales, y para aliviar los síntomas de la abstinencia a opioides. Por otro lado, los jóvenes lo usan como sustituto de narcóticos y alcohol. En Tailandia se preparan *cocktails* a partir de té de kratom, jarabe para la tos y coca-cola, recibe el nombre de *sii koon roi*. Algunos consumidores añaden a esta bebida analgésicos, antidepresivos y ansiolíticos, con el fin de obtener una mayor sensación de euforia. En Malasia, hay una bebida parecida, que recibe el nombre de *koroi*, y que se usa con el mismo fin.

Actualmente, la prevalencia de uso de kratom está aumentando en Europa y en América. El número de usuarios en Estados Unidos (EEUU) está en un rango entre 3-5 millones, lo que supone un 0,9-1,5% de la población. El kratom es una droga legal en EEUU, por lo que permite obtener un “colocón legal”. Su venta está también permitida en Europa, salvo en Polonia, Irlanda y Rumanía. La razón subyacente de este incremento de uso, se debe a que en EEUU se auto-prescribe para tratar la dependencia a opioides, además de para tratar el dolor crónico [1,2].

Las hojas de kratom han mostrado tener efectos estimulantes a dosis bajas, y efectos narcóticos a dosis altas. Los componentes farmacológicamente activos presentes en el kratom son la mitraginina y la 7-hidroxitmitraginina, ambos son alcaloides indólicos, y ambos son responsables de la actividad opioide del kratom. Esta actividad es el motivo por el que el kratom ha sido usado, y se usa, como sustituto natural de opioides, y como tratamiento de la abstinencia a los mismos [3,4].

## 1.1. **KRATOM**

### 1.1.1. **DESCRIPCIÓN BOTÁNICA**

La *Mitragyna speciosa* es un árbol perennifolio del sudeste asiático que alcanza 25 metros de altura. El tronco es recto, la corteza exterior es lisa y gris, y la corteza interior es rosada. Las ramas se encuentran formando un ángulo obtuso, y las hojas tienen generalmente forma elíptica (pueden ser ovadas u obovadas).

Las hojas miden 14-20 cm de largo y 7-12cm de ancho, son cartáceas; es decir, su consistencia es parecida a la del papel, y tienen el ápice subacuminado y la base redondeada. Las hojas tienen 12-15 pares de venas con domacio de pelo pálido en las axilas de las nervaduras. Las estípulas son lanceoladas, 2-4 cm de largas y escasamente pubescentes. Las cabezas florecientes



-Imagen 1. Hoja y fruto de kratom-

están dispuestas en tres, una cabeza de pedúnculos cortos entre dos cabezas de pedúnculos más largos, a menudo se sustentan gracias a brácteas en forma de hoja. Las cabezas miden 1,5 – 2,5 cm de diámetro con bractéolas interflorales de pelo pálido de 4-6 mm de largo. El receptáculo está densamente cubierto por pelos largos rígidos (hirsuto). El cáliz floral mide aproximadamente 2 mm de largo, y tiene 5 lóbulos. La corola tiene forma de embudo, de color amarillo intenso y está desprovista de pelos en el exterior. El tubo de la corola mide 3,5-5 mm, y los lóbulos miden 2,5 y 3 mm de largo y tienen un característico anillo de pelos en el interior de la base. Los cinco estambres se cruzan con los lóbulos y son reflejados con las anteras lanceoladas que sobresalen de la corola. El estilo es de 13mm y el estigma es redondeado y mide 2mm. Las cabezas fructíferas tienen 2-3cm de diámetro, y unos frutos de 10 costas con 7-9mm de largo y 4-5 mm de ancho, que además contienen numerosas semillas, que miden alrededor de 1 mm de longitud [5].

### 1.1.2. COMPOSICIÓN

Se han aislado más de 30 alcaloides del kratom, de los cuales destacan por la cantidad en la que se encuentran: la mitraginina (66% del peso seco) y la 7-hidroxitmitraginina (2%). De estas moléculas la mitraginina y la 7-hidroxitmitraginina son las de mayor relevancia por ser las responsables del efecto opioide del kratom. A pesar de que la 7-hidroxitmitraginina está en menor concentración, es la que tiene mayor potencial de abuso.

Se ha observado que los efectos obtenidos tras la administración de las moléculas aisladas son menos potentes que los que se obtienen al administrar el extracto entero [3].

### 1.1.3. VARIETADES DE KRATOM Y DIFERENTE ACTIVIDAD

Aunque no se describe en la literatura botánica, la *M. speciosa* disponible a través de Internet se suele dividir en categorías basadas en el color de la vena, la procedencia y la potencia. La clasificación basada en el color de la vena hace principalmente referencia al kratom procedente de Tailandia, aquí se distinguen la vena roja, con un efecto más fuerte, y la vena blanca.

Existen muchos tipos diferentes de kratom, pero hay poca claridad en cuanto al origen real o la potencia de muchos de ellos.

Varios investigadores han observado que el contenido de alcaloides de *M. speciosa* puede variar dentro de cada planta en función de la procedencia, la parte vegetal muestreada, la edad de la planta o la edad del tejido vegetal, así como la época del año.

Aunque se hayan encontrado diferencias cuantitativas entre el kratom de origen tailandés y el del origen malasio, no se han realizado estudios para poder evaluar el impacto de la variación genética y de las condiciones ambientales sobre la producción de alcaloides [5].

#### 1.1.4. METABOLISMO Y FARMACOCINÉTICA

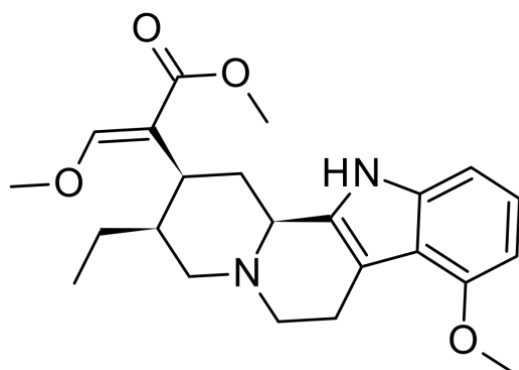
La mitraginina presenta una baja biodisponibilidad oral (3 %) a pesar de que a pH fisiológico su mecanismo de absorción es a través del transporte pasivo, y de su capacidad para inhibir la glicoproteína-P. Esto es debido a su metabolismo de primer paso hepático, por la vía del citocromo P450, y debido a su baja solubilidad en el intestino, que hace que tenga una baja absorción. Además, se ha observado que un 26% se degrada en el fluido gástrico, debido a que presenta baja estabilidad a pH ácido, lo que contribuye a su baja biodisponibilidad oral [3].

La mitraginina tiene una vida media corta de aproximadamente 3 horas tras la inyección, pero si se administra por vía oral tiene una vida media de 9 horas, lo que *sugiere* que sigue un modelo de cinética lineal bicompartimental. Tras la administración de mitraginina solo un 0,14% de la administrada se encontró en la orina, lo que hace pensar en su metabolismo hepático. (debido a que el metabolismo en usuarios crónicos puede ser distinto al de los nuevos usuarios, la utilidad y fiabilidad de los resultados del estudio son limitadas).[3,4].

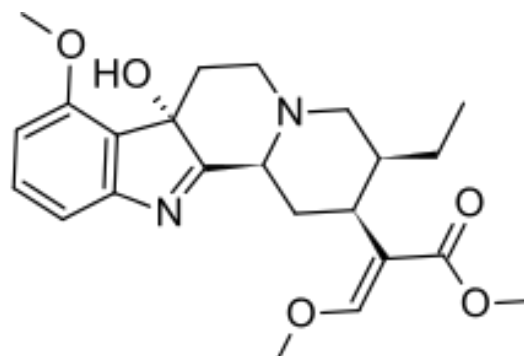
El metabolismo de primer paso hepático es el responsable de la mayor parte del metabolismo de la mitraginina. Las isoformas CYP3A4, CYP2D6 y CYP2C9 son las que tienen un papel principal en este metabolismo. El metabolismo de los fármacos se divide en reacciones de fase 1 y de fase 2. En las reacciones de fase I se forma, modifica o elimina (oxidación, reducción o hidrólisis) un grupo funcional, los metabolitos obtenidos pueden ser activos o inactivos, y las reacciones de fase II consisten en la conjugación con sustancias endógenas (p. ej., ácido glucurónico, sulfato, glicina), los metabolitos que se obtienen son más polares y por lo tanto más fáciles de excretar.[6] De las reacciones de fase 1 de la mitraginina se obtienen 7 metabolitos y de las de fase 2 se obtienen 5 metabolitos conjugados [3].

La CYP3A4 también contribuye en la formación de la 7-hidroxitmitraginina [3].

### 1.1.5. FARMACOLOGÍA



-Imagen 2. Mitraginina-



-Imagen 3. 7-hidroxitmitraginina-

La mitraginina y la 7-hidroxitmitraginina son los principales alcaloides bioactivos del kratom y los responsables de los efectos psicoactivos y opioides del mismo (Imágenes 2 y 3).

La mitraginina consigue su efecto antinociceptivo gracias a su acción sobre los receptores  $\mu$ -opioides (MOR) y  $\delta$ -opioides (DOR). Este efecto es 13 veces más potente que el de la morfina, y la 7-hidroxitmitraginina tiene un efecto aún mayor [3].

Para entender mejor este mecanismo, es interesante hacer una breve explicación sobre los péptidos opioides y su mecanismo de acción sobre el sistema opioide.

Los péptidos opioides se liberan en varios sitios del organismo en respuesta a estímulos nocivos, y se unen a los receptores opioides inhibiendo la transmisión sináptica. Estos receptores se distribuyen de forma anatómicamente específica en el sistema nervioso central (en el cerebro, especialmente en áreas como la materia gris), en el sistema nervioso periférico (a lo largo de la médula espinal) y en el sistema nervioso entérico (en los plexos mientéricos digestivos) así como en la periferia (por ejemplo en las articulaciones) [7]. Los receptores opioides son receptores acoplados a proteína Gi/o de siete dominios transmembrana, y se han clasificado cinco tipos;  $\mu$  (MOR),  $\delta$  (DOR),  $\kappa$  (KOR), receptor de nociceptina (NOR) y zeta [8]. Tienen distintos ligandos endógenos, y producen algunas acciones similares y otras distintas. En la siguiente tabla se recogen las diferentes características de los receptores y la potencia de la acción que producen; se han seleccionado los efectos más relacionados con el consumo de kratom (Tabla 1).

-Tabla 1. Características de los receptores opioides (+/+++=potencia; - = no posee acción) [7]-

Nomenclatura	MOR	DOR	KOR	Nociceptina
Sistema efector	Proteína G	Proteína G	Proteína G	Proteína G
Ligando endógeno	B-endorfina, endomorfina	Enkefalinas	Dinorfina A	Nociceptina
Analgesia:				
Supraespinal	+++	-	-/hiperalgesia	Hiperalgesia
Espinal	++	++	+	+
Periférica	++	-	++	
Sedación	++	-	++	
Euforia	+++	-	-	
Depresión respiratoria	+++	++	-	
Agonista	Morfina	Morfina	Pentazocina	Ro 64-6198
Antagonista	Naloxona	Naloxona	Naloxona	

Los receptores opioides son receptores de siete dominios transmembrana asociados a proteínas G de carácter inhibitorio. Los receptores transmembrana acoplados a la proteína G son la clase más abundante de receptores. Atraviesan la membrana y tienen regiones extracelulares y regiones intracelulares que activan moléculas efectoras llamadas proteínas G, con actividad GTPasa. La región extracelular tiene un lugar de unión a ligandos. La estimulación de un receptor acoplado a proteína G provoca un cambio de conformación y hace que su dominio citoplasmático se una y active a una proteína G cercana. Esto, a su vez, hace que la subunidad alfa de la proteína G intercambia GDP por GTP. La subunidad  $\alpha$ -GTP se disocia entonces de la subunidad  $\beta\gamma$ , y las dos subunidades se difunden por la superficie interna de la membrana plasmática para interactuar con distintos efectores [9].

Debido al carácter inhibitorio, tras la estimulación de un receptor opioide se produce una inhibición de la actividad de la adenilato ciclasa, con una reducción de la concentración de AMPc y de la actividad de la proteinquinasa dependiente de AMPc o PKA. Esto, resulta en una disminución de la fosforilación de proteínas. Además, la proteína  $G\alpha$  se desacopla y se produce el cierre de los canales de calcio en las neuronas presinápticas, lo que hace que se reduzca la liberación de neurotransmisor, así como la apertura de los canales de potasio de las neuronas postsinápticas, que provoca una hiperpolarización de la membrana y como consecuencia una reducción de su activación. Mediante este mecanismo las sensaciones dolorosas no se transmiten con tanta eficacia [7].



Debido a este efecto la morfina y sus derivados semisintéticos son los opioides más utilizados para controlar el dolor [9,10].

De un modo similar, las subunidades  $G\beta\gamma$  se encargan del reclutamiento de las beta-arrestinas; proteínas de ensamblaje que participan en la desensibilización de receptores, entre otras funciones. El reclutamiento de estas proteínas se ha asociado con la aparición de algunos efectos adversos de los ligandos opioides; como el estreñimiento, la tolerancia o la depresión respiratoria [11]. A pesar de que la mayoría de los agonistas opioides actúan sobre la vía de la beta-arrestina como parte de su cascada de efectos, la mitraginina y la 7-hidroxitmitraginina actúan sin reclutar la beta-arrestina 2. Esta acción es importante debido a que el no reclutar beta-arrestina 2, ha sido relacionado con el hecho de que el kratom no produzca depresión respiratoria. Este hecho hace que tanto mitraginina como 7-hidroxitmitraginina se hayan propuesto como analgésicos más seguros y se clasifiquen como “opioides atípicos” [12].

Ambas moléculas son agonistas parciales del receptor  $\mu$ -opioides, siendo la 7-hidroxitmitraginina 10 veces más potente que la mitraginina. La afinidad de la mitraginina y la 7-hidroxitmitraginina por la unión a receptores kappa opioides y delta opioides ha sido estudiada, y se ha visto que actúan como antagonistas competitivos [3].

-Tabla 2. Afinidad de la mitraginina y la 7-hidroxitmitraginina sobre los receptores opioides [3]-

	$K_i \pm SD$ (desviación estándar) (nM)		
	MOR	KOR	DOR
Mitraginina	233 $\pm$ 48	772 $\pm$ 21	>1000
7- hidroxitmitraginina	47 $\pm$ 18	188 $\pm$ 38	219 $\pm$ 41

Además de su acción sobre el sistema opioide, la mitraginina ha demostrado tener afinidad por otros receptores no opioides del sistema nervioso central (SNC) como son: receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos, receptores de la adenosina, receptor de dopamina ( $D_2$ ) y receptores de serotonina 5-HT<sub>2C</sub> y 5-HT<sub>7</sub> [3].

#### 1.1.6. EFFECTOS Y DOSIS

Los efectos del kratom en humanos se observan a los 5-10 minutos tras la ingesta y el efecto máximo se obtiene tras 30-60 minutos. Los efectos del kratom duran 5-7 horas y los efectos más fuertes de 2-4 horas [12].

Los efectos más comúnmente observados van desde la estimulación eufórica hasta el sueño, y desde efectos parecidos a los de la intoxicación con cafeína o alcohol, hasta náuseas y vértigo. Los efectos producidos por el kratom se clasifican en tres grupos: efectos positivos/deseados, efectos neutros y efectos negativos/no deseados (se tratan más ampliamente en el apartado de efectos adversos e interacciones) [13].

- Efectos positivos/deseados:
  - Estimulación y relajación simultáneas
  - Euforia
  - Aumento de la sociabilidad, capacidad de conversar y la empatía
  - Analgesia
  - Sueños vívidos
  - Reducción del malestar y el aburrimiento durante el trabajo manual
  - Reducción o cese de los síntomas de abstinencia a opioides
  - Aumento de la capacidad sexual
  - Sedación (a dosis altas)
- Efectos neutros:
  - Miosis
  - Cambio en la capacidad de enfoque de los ojos

La experiencia del consumidor cambia en función de la dosis. La dosis definida como moderada es de 1-5g de hoja cruda. Los efectos a estas dosis comienzan dentro de los 10 primeros minutos, y el consumidor experimenta efectos positivos. Esto se debe a que a dosis bajas el kratom tiene efectos parecidos a la cocaína: sensación de alerta, incremento de energía y euforia. A dosis más alta, a partir de los 15 gramos los efectos que se observan son más parecidos a los de los opioides: sueño y analgesia. Sin embargo, si la dosis es demasiado alta puede producir efectos negativos: náuseas, sudor, sequedad de boca, aumento de la diuresis, pérdida de apetito y alucinaciones [12].

Existen distintos estudios sobre el comportamiento, patrón de consumo y casos clínicos. El primer estudio de mitraginina en humanos fue reportado por Grewal, en él cinco voluntarios (entre ellos el propio autor), consumieron 50 mg de acetato de mitraginina en 20 ml de agua destilada en cuatro dosis repetidas, u hojas en polvo (0,65 a 1,3g). En todos los sujetos se observaron efectos similares a los de la cocaína, y se observaron efectos adversos leves, tales como náuseas, temblores en la mano y la lengua, vómitos, mareos, nistagmo leve y enrojecimiento leve de la cara [14].

### 1.1.7. EFFECTOS ADVERSOS E INTERACCIONES

Los efectos adversos observados son generalmente dosis dependientes: a dosis bajas-medias se observan efectos estimulantes, a dosis medias-altas se observan efectos narcóticos, y a dosis más altas aparecen los efectos adversos.

El kratom, generalmente, induce efectos adversos menores como agitación, irritabilidad, taquicardia, náuseas, letargia, vómitos, confusión e hipertensión. En algunos casos aparecen efectos adversos más severos: aumento de bilirrubina, fallo renal y coma. Estos efectos tienen una duración de entre 8 y 24 horas.

Además, se han observado efectos adversos tras la retirada del consumo de kratom en consumidores crónicos. Estos efectos desagradables relacionados con el cese de consumo incluyen: depresión y ansiedad, agresividad, hostilidad, dolor muscular y óseo, pérdida de peso y lagrimeo excesivo [3].

La mayoría de muertes relacionadas con la ingesta de kratom han sido relacionadas con la ingesta conjunta de otras drogas, y la interacción entre estas.

Se ha observado que la quetiapina y la mitraginina interactúan entre ellas teniendo consecuencias fatales. La mitraginina es un inhibidor enzimático de la CYP3A4, CYP2D6 y CYP2C9, y la quetiapina se metaboliza principalmente mediante la CYP3A4. La inhibición del metabolismo de la quetiapina resulta en un incremento de la concentración de quetiapina, por disminución de su aclaramiento renal. La interacción no solo ocurre a nivel de los CYP, la quetiapina es un sustrato de la glicoproteína P, y la 7-hidroxitmitraginina es un inhibidor de la misma [3].

La glicoproteína P es un transportador expresado en el retículo endoplasmático. Esta proteína tiene la capacidad de expulsar sustancias, es decir, reduce la absorción de algunas sustancias [4].

Esta inhibición de la glicoproteína-P no solo supone un riesgo de interacción con la quetiapina, si no que da pie a interacciones con otras sustancias que también son sustratos de esta proteína, como la zoplicona, el citalopram y las benzodiazepinas [3].

### 1.1.8. TOXICIDAD

La toxicidad del kratom descrita es la siguiente: la dosis letal 50 (DL50) para el extracto de alcaloides 173 mg/kg y 592 mg/kg, y para el extracto alcohólico por vía oral es de 4.900 mg/kg [4].

Es difícil establecer la dosis a la cual aparecen los efectos tóxicos ya que hasta la fecha no existe ningún ensayo clínico para el extracto de *M. speciosa* o de mitraginina.

El caso expuesto por Nelsen et al. (2010) describió episodios de convulsiones y coma. En este caso el paciente tenía antecedentes de consumo de alcohol y tabaco y antecedentes de tratamiento del dolor crónico y de la depresión con amitriptilina, oxicodona y kratom. El paciente consumió un té de kratom media hora antes del incidente e informó haber consumido kratom de manera regular para autotratar el dolor crónico. El análisis de orina indicó presencia de mitraginina ( $167 \pm 15$  ng/ml). Dado que los datos farmacocinéticos de mitraginina en humanos no son muy fiables, debido a que no se han podido realizar ensayos clínicos, no se puede relacionar este episodio directamente con la toxicidad de la mitraginina, ya que el consumo del kratom junto con otros medicamentos podría haber agravado las reacciones adversas [14].

Se han observado casos mortales relacionados con el consumo de kratom adulterado, obtenido a través de internet bajo el nombre "Krypton". Esta sustancia además de contener kratom en polvo, contiene otro agonista de los receptores opioides mu, el O-desmetiltramadol. Hasta el momento se han notificado nueve casos de muerte por intoxicación con "Krypton", en los nueve se detectaron mitraginina y O-desmetiltramadol en sangre en concentraciones de  $0,02 - 0,18$   $\mu\text{g/g}$  y  $0,4 - 4,3$   $\mu\text{g/g}$  respectivamente. Estos casos demuestran el peligro de añadir O-desmetiltramadol a las hojas de kratom, sin embargo la contribución de la mitraginina en estos accidentes no queda clara.

Resulta difícil relacionar la cantidad de kratom necesaria que se debe consumir para que aparezcan los efectos adversos debido a que no hay suficientes datos disponibles sobre la farmacocinética del kratom, y a que generalmente el consumo se da junto con otras sustancias que influyen en la aparición de toxicidad [14].

Es importante destacar que en humanos al contrario que con otros opioides, no se ha observado depresión respiratoria a dosis altas, como ya se ha mencionado anteriormente.

#### 1.1.9. PAUTAS DE CONSUMO

Hay diferentes formas de ingerir el kratom, las hojas pueden ser fumadas, masticadas, hervidas en té, o usadas junto con café o bebidas dulces, con el fin de enmascarar su sabor amargo. En Tailandia normalmente se mastican las hojas frescas varias veces al día, en función de las necesidades. Los usuarios habituales suelen tener su propia planta para el consumo. En Malasia es común beberlo en una solución hecha a partir de hojas de kratom hervidas. Esta solución se prepara a partir de hojas frescas, que primero se lavan con agua para eliminar la suciedad. Una vez limpias se meten en agua hirviendo. Cuando la temperatura del agua baja, se deja la preparación a baja temperatura durante 4 horas, removiéndola cada 30 minutos. Si se realiza correctamente el kratom desprende un olor muy fuerte. Una vez pasadas las 4 horas, se deja enfriar y luego se empaqueta la mezcla obtenida [1].

## 1.2. DEPRESIÓN

La OMS define depresión como un trastorno mental frecuente que se caracteriza por la presencia de tristeza, pérdida de interés o placer, sentimientos de culpa o falta de autoestima trastornos del sueño o del apetito, sensación de cansancio y falta de concentración [15].

En la publicación del 30 de enero de 2020 de la OMS, calculan que la depresión afecta a más de 300 millones de personas en el mundo, entre las cuales hay más mujeres que hombres. La depresión es, además, la principal causa mundial de discapacidad, y en el peor de los casos puede llevar al suicidio. Cada año se suicidan cerca de 800.000 personas, convirtiendo así el suicidio en la segunda causa de muerte entre las personas de edades comprendidas entre 15-29 años [16].

Según los datos publicados en el Instituto Nacional de Estadística (INE), basados en la Encuesta Europea de Salud de 2020, en España el 2,46% de la población mayor de 15 años presenta un cuadro depresivo mayor, entre los cuales las mujeres representan un porcentaje mayor [17].

Pese a que la tristeza es uno de los síntomas más reconocidos de la depresión, ésta solo representa una pequeña parte de la sintomatología, debido a que la depresión es una enfermedad que cursa con una gran variedad de síntomas, entre los que se incluyen:

- Sentimientos persistentes de tristeza, ansiedad o “vacío”
- Pesimismo o falta de esperanza
- Culpabilidad, inutilidad o impotencia
- Pérdida de interés o placer en las actividades y los pasatiempos
- Dificultad para concentrarse, recordar o tomar decisiones
- Dificultad para dormir, despertarse temprano por la mañana o dormir demasiado
- Cambios en el apetito o el peso
- Pensamientos de muerte o suicidio, o intentos de suicidio
- Inquietud o irritabilidad
- Dolores y molestias, entre ellos, dolores de cabeza y calambres, o problemas digestivos, sin una causa física aparente, o que no se alivian ni con tratamiento [18]

### 1.2.1. DESARROLLO Y CURSO DE LA ENFERMEDAD

Además de una sintomatología variable, este trastorno tiene un curso muy variable, hay personas que se recuperan y no tienen remisión, y por otro lado hay otras personas a las que les cuesta más. Si el tratamiento se inicia al poco del comienzo de los síntomas depresivos es más fácil la recuperación total del paciente, e incluso en algunos casos los síntomas desaparecen solos. Una mayor duración

de los síntomas depresivos antes del inicio del tratamiento hace que la remisión de los mismos sea más difícil o requiera de más tiempo.

A medida que aumenta el tiempo sin síntomas el riesgo de recurrencia es menor. Este riesgo es mayor en pacientes cuyo episodio anterior fue grave, personas jóvenes y pacientes que han presentado múltiples episodios [19].

### 1.2.2. TRASTORNO DEPRESIVO INDUCIDO POR SUSTANCIAS/MEDICAMENTOS

Existen distintos tipos de trastornos depresivos, entre ellos se encuentra el trastorno depresivo inducido por sustancias o medicamentos. Éste se distingue del trastorno depresivo mayor porque existe una sustancia que está relacionada con la alteración del ánimo. Los trastornos depresivos producidos por sustancias se caracterizan por su aparición relacionada con el consumo de una sustancia, y, sin embargo, presenta una duración más larga que los efectos fisiológicos de la intoxicación o la abstinencia a esa sustancia.

Un ejemplo habitual del trastorno depresivo inducido por sustancias es la depresión por abstinencia a cocaína [19].

Este tipo de trastorno depresivo puede aparecer durante el consumo o durante la abstinencia. Lo más común es que se inicie durante las primeras semanas de consumo. Tras el cese de consumo, los síntomas depresivos suelen remitir en días o semanas, pero si persisten durante 4 semanas más de lo esperado, se deben considerar otras causas para los síntomas depresivos [20].

### 1.2.3. MECANISMOS DE LA DEPRESIÓN

Actualmente la etiopatogenia de la depresión es desconocida, sin embargo se han postulado varias hipótesis acerca del origen. Estas hipótesis, pese a ser diferentes no se contradicen, es más, se complementan.

#### 1.2.3.1. TEORÍA MONOAMINÉRGICA DE LA DEPRESIÓN

Esta teoría surge a partir de la observación de que algunos fármacos antihipertensivos como la reserpina, cuyo mecanismo de acción implicaba una disminución de monoaminas asociada a la depleción de las vesículas que contenían catecolaminas, producían depresión. Por otro lado, se observó que la iproniazida (fármaco antituberculoso) mejoraba el estado depresivo de los pacientes que, además de tuberculosis, presentaban síntomas depresivos. Unos años más tarde, se descubrió que esto se debía a que la iproniazida es un inhibidor de la enzima monoaminoxidasa (MAO), que se encarga de la degradación de las monoaminas. Gracias a estas observaciones se estableció que la

depresión se origina por una disminución de los neurotransmisores monoaminérgicos (serotonina (5-HT), dopamina (DA) y noradrenalina (NA)) a nivel del sistema nervioso central (SNC) [21].

### 1.2.3.2. HIPÓTESIS NEUROTRÓFICA DE LA DEPRESIÓN

Esta hipótesis propone que en la depresión se dan alteraciones morfofuncionales en diferentes áreas cerebrales provocadas por una disminución en la expresión del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF). Estas alteraciones a su vez podrían estar relacionadas con alteraciones en la regulación del eje hipotalámico-hipofisiario-suprarrenal (HHS), que se dan debido al estrés crónico, propiciando la exposición sostenida del tejido nervioso al cortisol y, con ello, la inhibición de la expresión del BDNF.

Ante un estímulo estresante los órganos sensoriales transmiten información a las regiones del cerebro encargadas de procesarlas y ponen en marcha la respuesta de *lucha-huida*. La respuesta al estrés se da en dos fases, en primer lugar, se da una rápida activación del sistema nervioso simpático, que se encarga de liberar adrenalina de las neuronas y las células cromafines de la médula suprarrenal, provocando un estado de alerta. En segundo lugar, se da la activación del eje HHS, que aumenta los niveles de cortisol en sangre. Esta activación comienza con la síntesis del factor liberador de corticotropina (CRF) a nivel de las neuronas parvocelulares del núcleo paraventricular del hipotálamo. El CRF es secretado junto con la vasopresina al sistema portal hipofisiario, y llegan a la adenohipófisis, donde actúan sobre los receptores de membrana situados en las células corticotropas estimulando la síntesis y la secreción de la hormona corticotropina (ACTH). La ACTH es liberada al torrente sanguíneo y alcanza sus células diana situadas en la corteza suprarrenal. Estas células liberan glucocorticoides (GC) en respuesta a la estimulación por ACTH. Cuando se alcanzan concentraciones determinadas en sangre, los GC inhiben la liberación de ACTH y CRF por retroalimentación negativa.

El glucocorticoide más importante en la respuesta al estrés es el cortisol, que ejerce múltiples funciones en sus órganos diana; metabólicas, inmunológicas y sobre el SNC. Como se menciona anteriormente la exposición continuada del tejido nervioso al cortisol está relacionada con la disminución de la expresión de factores neurotróficos, que está implicado en la etiopatogenia de la depresión.

Los factores neurotróficos son los principales reguladores de la formación y plasticidad de la red neuronal. El BDNF es un factor trófico perteneciente a la clase de las neurotrofinas, presente tanto en el SNC como en el periférico, y es sintetizado y liberado por neuronas, actuando sobre las diferentes líneas de células nerviosas. Además de su papel en la neurogénesis y en la supervivencia

celular, el BDNF es un importante mediador de eficacia sináptica, conectividad neuronal y plasticidad neuronal, y se ha observado que está implicado en la fisiopatología de la depresión mayor.

Estudios *post-mortem* evidencian el mecanismo neurotrófico, ya que se ha observado menor expresión del BDNF en el hipocampo en pacientes con depresión [21, 22].

### 1.2.3.3. TEORÍA NEUROINFLAMATORIA DE LA DEPRESIÓN

Esta teoría postula que una inflamación crónica de bajo grado puede suponer un mecanismo fisiopatológico en la depresión. El primero en observar esta relación fue el psiquiatra Julius Wagner-Jauregg, quien en 1887 publicó un metaanálisis sobre la influencia de las infecciones de tifus en los pacientes con trastornos psiquiátricos. Poco después, en 1890, Emil Kraepelin también realizó un estudio, "Sobre la psicosis después de la gripe", en el que se observaba que una gran serie de trastornos psiquiátricos podrían estar vinculados con la gripe. Sin embargo, esta teoría fue olvidada durante años, ya que se centraron en el estudio de las teorías ya mencionadas. En 1991 Smith propuso la "teoría de los macrófagos". Esta teoría se basaba en la observación de elevadas concentraciones sanguíneas de biomarcadores inflamatorios en pacientes con depresión clínica grave. Según esta teoría las citosinas proinflamatorias intervienen en diversos aspectos clínicos de la depresión como la hiperactividad del eje HHA, la alteración del metabolismo de la serotonina y los síntomas neurovegetativos. A pesar del interés de esta teoría, no ha sido hasta estos últimos años cuando se ha vuelto a considerar la inflamación un importante factor etiopatogénico. La inflamación sería un factor etiológico que ni contradice ni niega el resto de mecanismos implicados sino que pretende cerrar el círculo entre las alteraciones de los neurotransmisores, la alteración del eje HHA y otros procesos subyacentes y su relación con elementos externos tales como infecciones, estrés psicológico u otros factores ambientales [23].

### 1.2.4. TRATAMIENTO

El principal objetivo del tratamiento antidepresivo es la completa remisión de los síntomas y la completa recuperación de la funcionalidad de los pacientes. Al hablar de fármacos antidepresivos, se está hablando de un tratamiento prolongado que va más allá del tratamiento de la sintomatología y de la remisión, sino que también quiere evitar la recaída o recurrencia. Entre el 50-70% de los pacientes responden positivamente a la remisión de sintomatología.

Existe un gran abanico de posibles fármacos para el tratamiento de la depresión, y todos ellos tienen un denominador común: su acción sobre el sistema monoaminérgico. A pesar de tener mecanismos



de acción diferentes, el resultado final es la regulación al alza de alguno de los siguientes neurotransmisores: 5-HT, DA y NA.

Estos incrementos agudos van a producir al principio del tratamiento efectos no deseados. El incremento de los neurotransmisores en el espacio sináptico, lo que hace es activar más receptores que se encuentran regulados al alza, lo que da lugar a los efectos indeseados. Por ello, se debe esperar a la regulación a la baja de la expresión de los receptores, para empezar a observar una remisión de la sintomatología. Es por esto que durante las primeras semanas no se observa ninguna mejoría e incluso el paciente se puede encontrar peor.

El tratamiento se elige en base a diferentes criterios, como las características del cuadro depresivo, los efectos secundarios, o las interacciones farmacológicas. Es importante tener en cuenta que el tratamiento debe durar entre 6 y 12 meses después de la remisión de los síntomas para evitar que aparezca otro episodio [24].

Los grupos farmacológicos de los que se dispone son:

- Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS).
- Inhibidores de la recaptación de noradrenalina (ISRN).
- Inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO).
- Antidepresivos tricíclicos (ATC).
- Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN).

*-Tabla 3. Tratamiento farmacológico de la depresión-*

GRUPO FARMACOLÓGICO	MECANISMO DE ACCIÓN	EJEMPLO
ISRS	Inhibición del transportador de serotonina (SERT) → aumenta concentración de serotonina en el espacio sináptico	Fluoxetina, citalopram, sertralina
IRSN	Bloquean el SERT y el NAT → incrementa la concentración de 5-HT y NA, además de las de DA a nivel de la corteza prefrontal.	Venlafaxina, duloxetina

IMAO	La MAO-A metaboliza 5-HT, NA, DA y tiramina, su inhibición por tanto aumenta las concentraciones de estos neurotransmisores.	Selegilina, fenalzina
ATC	Bloquean la recaptación de 5-HT y NA, y además tienen acciones sobre receptores H1 histaminérgicos, $\alpha$ 1- adrenérgicos y canales de sodio voltaje dependientes	Clomipramina, imipramina
ISRN	Bloquean el transportador de noradrenalina (NAT) $\rightarrow$ aumenta la concentración de NA y de DA a nivel de la corteza prefrontal	Reboxetina

#### 1.2.4.1. TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

Además del tratamiento farmacológico, se pueden incluir otras alternativas/ayudas como la psicoterapia, terapia electroconvulsiva, estimulación magnética transcraneal y la estimulación magnética profunda [24]. Todas ellas han mostrado eficacia terapéutica, tanto en monoterapia como asociadas a la farmacoterapia.

## 2. OBJETIVOS

- Evaluar la utilidad terapéutica del kratom como antidepresivo en base a las evidencias descritas hasta la actualidad
- Estudio de la controversia entre el efecto antidepresivo y efecto prodepresivo inducidos por el kratom

### 3. DESARROLLO

#### 3.1. KRATOM COMO ANTIDEPRESIVO

A pesar de que el kratom es principalmente conocido por su afinidad a los receptores opioides  $\mu$ , se ha descrito que también presenta afinidad por receptores dopaminérgicos D2, serotonina (5-HT<sub>2C</sub> y 5-HT<sub>7</sub>) y receptores  $\alpha_2$ -adrenérgicos.

Un estudio publicado en 2008 estudió la actividad *in vitro* de la mitraginina sobre los receptores del sistema nervioso central. En él se observó que la mitraginina inhibía la unión del radioligando en varios receptores del sistema nervioso central, dopaminérgico, serotoninérgicos y  $\alpha_2$ -adrenérgicos. Los resultados obtenidos se describen en la siguiente tabla (Tabla 4) [25]. Estas afinidades han dado lugar a la hipótesis de la posible utilidad terapéutica del kratom como antidepresivo.

-Tabla 4. Unión de la mitraginina a nivel del sistema nervioso central [25]-

Receptor	Porcentaje de inhibición del radioligando
$\alpha_2$ -adrenérgico	61,92
Dopamina	54,22
Serotonérgico 5-HT <sub>2C</sub>	58,77
Serotonérgico 5-HT <sub>7</sub>	64,41

La mitraginina, además de ser un agonista parcial de los receptores  $\mu$ -opioides es un agonista del receptor adrenérgico  $\alpha_2$ , este mecanismo es usado en terapias para el tratamiento de la abstinencia a opioides, tiene un mecanismo de acción similar a la clonidina. La clonidina es un fármaco que se usa para paliar los síntomas del síndrome de abstinencia a opiáceos. Este fármaco combate la respuesta del sistema nervioso central, es decir la taquicardia e hipertensión de los primeros dos días de abstinencia [26]. Este mecanismo no solo disminuye los síntomas de abstinencia, sino que también disminuye el deseo de consumo de opioides.

La 7-hidroximitraginina está presente en menores concentraciones que la mitraginina, pero tiene mayor potencia. Esta molécula presenta afinidad no solo por los receptores opioides, sino que también por los receptores de serotonina y dopamina, lo que refuerza su potencial como tratamiento de la depresión [4].

### 3.1.1. INFORMES CLÍNICOS DE CONSUMIDORES, ¿POR QUÉ SE PROPONE AL KRATOM COMO ANTIDEPRESIVO?

Una encuesta anónima realizada en 2017 reveló que los productos del kratom se consumían como una estrategia para reducir los síntomas de la abstinencia a opioides, síntomas que normalmente incluyen estado de depresión y ansiedad. Un tercio de los encuestados que consumieron kratom para reducir los síntomas de abstinencia indicaron que lo volverían a hacer [4].

Por otro lado, un estudio publicado en 2017 indica que los motivos para el consumo de kratom son la mejora de la salud y del bienestar. Muchos de los pacientes indicaron que usaban kratom para tratar síntomas como el dolor, baja energía, depresión y ansiedad. Además un gran porcentaje de los consumidores prefieren usar el kratom como tratamiento de la sintomatología de abstinencia a opioides antes que otros fármacos, debido a que el kratom presenta menos efectos adversos [12].

Otra encuesta realizada en el 2019 mostró que un 66,4% de los usuarios crónicos de kratom eligen la ansiedad o la depresión como uno de los motivos por los que consumen, frente a un 20,2% de consumidores que señalan estos síntomas como la motivación principal de su consumo. El motivo más común por el que se consume kratom es para el tratamiento del dolor [4].

Por último, un estudio publicado en 2020 observó una mayor mejoría de los síntomas en personas que ya padecían alguna enfermedad mental como la depresión tras el uso de kratom. Esto les llevó a la conclusión de que el kratom sirve como una estrategia de tratamiento para enfermedades mentales previamente diagnosticadas [27].

En resumen, se ha estudiado la utilidad del kratom como antidepresivo basándose en las similitudes estructurales de los alcaloides indólicos, mediante estudios *in vitro* de unión a receptores, estudios en animales e informes sobre su uso en humanos. Los datos sobre su uso en humanos se obtuvieron a partir de encuestas y estudios observacionales, ya que hasta la fecha no se ha realizado ningún estudio clínico [4].

### 3.1.2. ENSAYOS PRECLÍNICOS DEL KRATOM COMO ANTIDEPRESIVO

La *Mitragyna speciosa* contiene alcaloides indólicos que se unen a los receptores serotoninérgicos y dopaminérgicos, lo convierte a esta planta en una posible opción terapéutica para el tratamiento de la depresión.

En los ensayos preclínicos, para el estudio del efecto antidepresivo se usaron dos métodos de estudio: test de natación forzada y el test de suspensión de cola. En ambos ensayos se mide el

tiempo de inmovilidad del ratón, indicando el menor tiempo de inmovilidad un mayor efecto antidepressivo. En un estudio se administraron intraperitonealmente dos dosis diferentes de mitraginina y se evaluaron frente a un control. Ambos exámenes (natación forzada y suspensión forzada) indicaron que ambas dosis de mitraginina, 10 mg/kg y 30 mg/kg, reducen el tiempo de inmovilidad, en comparación con el control. Es más, la mitraginina redujo el tiempo de inmovilidad de manera parecida a la fluoxetina o amitriptilina, lo que indica que la mitraginina podría ser efectiva como antidepressivo. También se observó que la mitraginina redujo los niveles de cortisol de manera similar a la fluoxetina y la amitriptilina. Este resultado es importante debido a que los niveles altos de cortisol están relacionados con el estrés y con un mayor riesgo de desarrollar depresión [28].

Otro estudio administró una sola dosis intraperitoneal de una fracción rica en alcaloides de kratom (60% de mitraginina) en dosis de 60 mg/kg y 90 mg/kg. El tiempo de inmovilidad disminuyó de manera notable sin afectar a la actividad locomotora. Este mismo estudio identificó que parte de los efectos antinociceptivos y antidepressivos del kratom se deben a la activación de la vía cFOS, y a altos niveles de proteína FOS a nivel del núcleo dorsal del rafe [4]. El cFOS es un protooncogen que se expresa en la proteína FOS. Ésta, es la encargada de controlar la transcripción de FOS, activar la transcripción de muchos genes implicados en procesos relacionados con la proliferación y diferenciación celular [29]. Por otro lado, el núcleo dorsal del rafe presenta una gran densidad de serotonina e innervación que han hecho que se relacione con su papel en la depresión [4].

Una de las limitaciones que presentan ambos estudios, es que la administración intraperitoneal no permite observar el metabolismo del kratom y los efectos de los metabolitos sobre su propia acción.

En otro estudio se observó una diferencia entre el kratom y la fluoxetina u otros ISRS. Los ISRS afectan a la fase REM del sueño, mientras que el extracto de alcaloides del kratom no afecta a ninguno de los parámetros de la fase REM al administrarse por vía oral [4].

### 3.2. **EFFECTO PRODEPRESIVO DEL KRATOM**

Se han realizado diferentes estudios, mediante encuestas y casos clínicos, en los que se ha observado que el kratom puede tener cierto efecto prodepresivo.

Un estudio realizado en 2020, estudia el caso clínico de un hombre de 47 años que presenta un trastorno de consumo de opioides. El paciente comenzó un tratamiento con opioides prescrito por su médico, una vez éste terminó comenzó con el consumo de kratom. Estuvo consumiendo kratom durante un año para tratar la sintomatología de abstinencia a opioides y el dolor crónico, como resultado se observó un empeoramiento de la depresión, ansiedad y dolor. Además, el paciente

desarrolló tolerancia por la planta. Tras esto se comenzó un tratamiento con buprenorfina-naloxona para el tratamiento del dolor, tras esto los síntomas de depresión y ansiedad se resolvieron [30].

Otros estudios realizados en 2014 y 2018, relacionan la aparición de sintomatología depresiva con el cese del consumo de kratom. En el primero, se estudiaron los efectos producidos por el kratom en 293 consumidores, donde más de la mitad presentaron efectos adversos tras el cese del consumo: principalmente tristeza y depresión [31]. En el segundo estudio, el 81% de los pacientes presentaron depresión tras el cese del consumo [32]. En este sentido, también se realizaron ensayos de preferencia de lugar condicionado en ratas, a las que se les administró dosis de 10 y 30 mg/kg intraperitonealmente (i.p.). Como resultado mostraron tener preferencia por el lugar en el que se les administraba kratom, lo cual demuestra el carácter adictivo del consumo de kratom. Otro estudio realizado con dosis de 5 mg/kg y 30 mg/kg i.p., obtuvo resultados parecidos, pero no pudo demostrar la dependencia a dosis medias (10 mg/kg i.p.) [33].

Un estudio más reciente, realizado en 2020, en el que se estudia la dependencia al kratom y los posibles tratamientos de esta dependencia, también indica la depresión como uno de los efectos derivados del cese del consumo del kratom [34].

Todas estas evidencias pueden llevar a la conclusión de que la depresión producida por el kratom, es un síntoma más del síndrome de abstinencia a éste.

#### 4. DISCUSIÓN

Pese a que existen evidencias que sugieren que el kratom mejora la sintomatología depresiva en los consumidores, lo que hace que mejore su salud mental, aun no se han desarrollado ensayos clínicos que demuestren su eficacia. A este respecto, se ha observado que el kratom no solo interactúa con los receptores  $\mu$ -opioides, sino que también actúa sobre los receptores serotoninérgicos, lo que hace que su acción antidepresiva se vea justificada. La 7-hidroxitraginina y la mitraginina además de tener afinidad por los receptores de serotonina, reducen los niveles de cortisol y activan la vía de la cFOS a nivel del núcleo dorsal del rafe.

Este mecanismo de acción ha sido probado en animales en diferentes estudios, y se ha podido demostrar la acción antidepresiva de los principios activos asociado a una disminución en el tiempo de inmovilidad en el test de natación forzada y el test de suspensión de cola.

A pesar de no haber estudios clínicos, diferentes encuestas muestran que el consumo de kratom está principalmente motivado por el deseo de tratar síntomas depresivos, e incluso en algún estudio se ha observado la mejoría de los mismos.

Sin embargo, la posibilidad de que su consumo genere adicción debe ser estudiada, ya que también se ha podido observar cierto efecto depresivo entre sus consumidores. Este efecto podría estar relacionado con el síndrome de abstinencia que puede generar el kratom, más que con el consumo del kratom mismo. Los estudios realizados relacionan la depresión producida por la *Mitragyna speciosa* con el cese del consumo, por lo tanto, se podría hablar de un trastorno depresivo inducido por sustancias y medicamentos.

También resulta interesante mencionar que un porcentaje elevado de los consumidores lo usan como sustituto a opioides, y para paliar los síntomas del síndrome de abstinencia a estos. Entre los síntomas además de cólicos estomacales, aumento de la frecuencia cardíaca, del dolor y otros más, se encuentra la depresión [35]. Por lo tanto, la depresión producida tras el cese del consumo de kratom, puede estar relacionada con el síndrome de abstinencia que presuntamente genera el kratom, o con la reaparición del síndrome de abstinencia a opioides que ya existía previamente.

## 5. **CONCLUSIONES**

A pesar de que el kratom parece ser una propuesta prometedora como antidepresivo seguro, debido a su baja toxicidad, hacen falta más ensayos clínicos que lo demuestren. Además es necesario un estudio más profundo acerca de la adicción que genera el kratom y el posible desarrollo de depresión debido a la abstinencia al mismo. Actualmente, existen estudios que hablan de que el kratom genera dependencia tras un uso continuado, aunque el síndrome de abstinencia es más suave y dura menos que el que se desarrolla con opioides clásicos, como la morfina o la heroína. Existen numerosos estudios sobre el potencial adictivo del consumo del kratom. Sin embargo, estos estudios resultan ambiguos debido a que la información obtenida se basa principalmente en animales, y esto requiere más estudios en humanos, ya que los procesos farmacocinéticos y farmacodinámicos en humanos son distintos.

## 6. **BIBLIOGRAFÍA**

1. Eastlack SC, Cornett EM, Kaye AD. Kratom—Pharmacology, Clinical Implications, and Outlook: A Comprehensive Review. *Pain Ther* 2020-01-28; 9(1):55.
2. Singh D, Narayanan S, Vicknasingam B, Corazza O, Santacroce R, Roman-Urrestarazu A. Changing trends in the use of kratom (*Mitragyna speciosa*) in Southeast Asia. *Human psychopharmacology* 2017 May; 32(3).

3. Han C, Schmitt J, Gilliland KM. DARK Classics in Chemical Neuroscience: Kratom. ACS chemical neuroscience 2020 Dec 02;11(23):3870-3880.
4. Johnson LE, Balyan L, Magdalany A, Saeed F, Salinas R, Wallace S, et al. The Potential for Kratom as an Antidepressant and Antipsychotic. The Yale journal of biology & medicine 2020 93(2):283-289.
5. Sasha W. Eisenman. The Botany of *Mitragyna speciosa* (Korth.) Havil. and Related Species. En: Robert B. Raffa, editor. Kratom and Other Mitragynines. The Chemistry and Pharmacology of Opioides from a Non-Opium Source. Florida: Taylor & Francis Group; 2015. p. 57-70
6. Metabolismo de los fármacos [Internet]. Msdmanuals.com.
7. Álvarez Y., Farré M. Farmacología de los opioides. Redalyc.org. Adicciones (2005), vol. 17, núm. 2, 2005, pp. 21-40.
8. Interacciones fármaco-receptor. En: David E. Golan, Ehrin J. Armstrong, April W. Armstrong. Principios de Farmacología. Bases fisiopatológicas del tratamiento farmacológico. 4th ed. Wolters Kluwer. p. 9
9. Farmacología de la analgesia. En: David E. Golan, Ehrin J. Armstrong, April W. Armstrong. Principios de Farmacología. Bases fisiopatológicas del tratamiento farmacológico. 4th ed. Wolters Kluwer. p. 293-297
10. Anestesia local. En: David E. Golan, Ehrin J. Armstrong, April W. Armstrong. Principios de Farmacología. Bases fisiopatológicas del tratamiento farmacológico. 4th ed. Wolters Kluwer. p. 171-175
11. Rivero G, Llorente J, McPherson J, Cooke A, Mundell SJ, McArdle CA, et al. Endomorphin-2: a biased agonist at the  $\mu$ -opioid receptor. Mol Pharmacol. 2012; 82(2):178–88.
12. Henningfield JE, Fant RV, Wang DW. The abuse potential of kratom according the 8 factors of the controlled substances act: implications for regulation and research. Psychopharmacology (Berl). 2018;235(2):573–89.
13. Earth Erowid and Fire Erowid. The Kratom Experience from Firsthand Reports. En: Robert B. Raffa, editor. Kratom and Other Mitragynines. The Chemistry and Pharmacology of Opioides from a Non-Opium Source. Florida: Taylor & Francis Group; 2015. p. 214-241.
14. Surash Ramanathan and Sharif M. Mansor. Toxicology of Mitragyne and Analogs. En: Robert B. Raffa, editor. Kratom and Other Mitragynines. The Chemistry and Pharmacology of Opioides from a Non-Opium Source. Florida: Taylor & Francis Group; 2015. p. 281-292
15. OMS | Depresión. 2017
16. Depresión. Who.int. 2020.



17. Prevalencia de cuadros depresivos activos según sexo y comunidad autónoma. Población de 15 y más años. Ine.es.
18. Depresión: Información Básica. Nih.gov. 2016
19. American Psychiatric Association (APA). Trastornos depresivos. En: Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales DSM-5 (5ª. ed.) Madrid; 2014: Editorial Médica Panamericana. p. 160-165
20. American Psychiatric Association (APA). Trastornos depresivos. Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales DSM-5 (5ª. ed.). Madrid; 2014: Editorial Médica Panamericana. p. 175-178
21. Callado L., Ortega J., Horrillo I. BASES NEUROBIOLÓGICAS DE LA DEPRESIÓN. Siicsalud.com. 2009.
22. Cruzblanca H, Centro Universitario de Investigaciones Biomédicas, Universidad de Colima, Colima, Col., México., Lupercio P, Collas J, Castro E. Neurobiología de la depresión mayor y de su tratamiento farmacológico. *Salud Ment (Mex.)*; 39(1):47–58.
23. Arostegui Uranga S. Marcadores inflamatorios en depresión. 2018. Tesis doctoral defendida en la UPV/EHU.
24. Pérez Esparza R. Tratamiento farmacológico de la depresión: actualidades y futuras direcciones. *Rev Fac Med Univ Nac Auton Mex.* 2017; 60(5):7–16.
25. Boyer EW, Babu KM, Adkins JE, McCurdy CR, Halpern JH. Self-treatment of opioid withdrawal using kratom (*Mitragyna speciosa* korth). *Addiction.* 2008; 103(6):1048–50.
26. Spain VV. Clonidina. *Vademecum.es*. Vidal Vademecum; 2016
27. Bath R, Bucholz T, Buros AF, Singh D, Smith KE, Veltri CA, Grundmann O. Self-reported Health Diagnoses and Demographic Correlates With Kratom Use: Results From an Online Survey. *J Addict Med.* 2020 May/Jun
28. Idayu NF, Hidayat MT, Moklas MA, Sharida F, Raudzah AR, Shamima AR, Apriyani E. Antidepressant-like effect of mitragynine isolated from *Mitragyna speciosa* Korth in mice model of depression. *Phytomedicine.* 2011 Mar 15;18(5):402-7.
29. Gómez FT, Perfil VT mi. neurociencia. *Blogspot.com.* 2012 Oct.
30. Bowe A, Kerr PL. A Complex Case of Kratom Dependence, Depression, and Chronic Pain in Opioid Use Disorder: Effects of Buprenorphine in Clinical Management. *J Psychoactive Drugs.* 2020 Nov-Dec; 52(5):447-452.
31. Singh D, Müller CP, Vicknasingam BK. Kratom (*Mitragyna speciosa*) dependence, withdrawal symptoms and craving in regular users. *Drug Alcohol Depend.* 2014 Jun 1; 139:132-7.

32. Singh D, Narayanan S, Müller CP, Swogger MT, Rahim AA, Leong Bin Abdullah MFI, Vicknasingam BK. Severity of Kratom (*Mitragyna speciosa* Korth.) Psychological Withdrawal Symptoms. *J Psychoactive Drugs*. 2018 Nov-Dec; 50(5):445-450.
33. Kruegel AC, Grundmann O. The medicinal chemistry and neuropharmacology of kratom: A preliminary discussion of a promising medicinal plant and analysis of its potential for abuse. *Neuropharmacology*. 2018; 134(Pt A):108–20.
34. Bin Abdullah MFIL. Kratom Dependence and Treatment Options: A Comprehensive Review of the Literature. *Curr Drug Targets*. 2020; 21(15):1566-1579.
35. Reducción progresiva del uso de opioides: cuándo y cómo hacerlo. *Mayoclinic.org*. 2020

Imágenes:

- Imagen 1 (página 2). Disponible en: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Mitragyna\\_speciosa\\_\(Korth.\)\\_Havil.jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Mitragyna_speciosa_(Korth.)_Havil.jpg)
- Imagen 2 (página 5). Disponible en: <https://es.wikipedia.org/wiki/Mitraginina>
- Imagen 3 (página 5). Disponible en: <https://es.qaz.wiki/wiki/7-hydroxymitragynine>