



## **Ayahuasca: farmacología, efectos agudos, potencial terapéutico y rituales**

Marta Aliño Costa<sup>2</sup>, Marien Gadea Doménech<sup>2</sup>, Joana Perez San Miguel<sup>1</sup> y Raúl Espert Tortajada<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Unidad de Neuropsicología (Servicio de Neurología), Hospital Clínico Universitario (Valencia)

<sup>2</sup> Departamento de Psicobiología. Facultad de Psicología. Universitat de València

Recibido: 26/01/2015 · Aceptado: 27/02/2015

### **Resumen**

La ayahuasca es una preparación botánica alucinógena compuesta de *Banisteriopsis caapi* y *Psychotria viridis* que, tradicionalmente, ha sido consumida por grupos indígenas de la Amazonia. Este brebaje contiene el agonista serotoninérgico *N,N*-dimetiltriptamina (DMT) y alcaloides inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) (harmina, harmalina y tetrahidroharmina). La literatura científica hasta el momento sugiere que la administración o ingesta aguda de la ayahuasca no es mal tolerada, incluso en aquellos casos en los que se ha registrado un uso crónico de la misma, no habiéndose informado sobre toxicidad en ningún estudio en humanos. No obstante, teniendo en cuenta la limitación del uso de una muestra sana y joven en la mayoría de los ensayos llevados a cabo, y los datos escasos referentes a patologías previas de tipo cardíaco y hepático, así como el uso combinado con otras sustancias, se sugiere una contraindicación importante al consumo de ayahuasca.

El objetivo de este trabajo es realizar una revisión abarcando desde la composición y mecanismos de acción de la propia ayahuasca y sus efectos, tanto deseados como adversos de su ingesta, hasta el uso de dicha sustancia como terapia farmacológica en el marco de las drogodependencias, alcoholismo y trastornos afectivos, además de una breve descripción de las connotaciones de su uso en rituales organizados.

### **Palabras Clave**

Ayahuasca, toxicidad, neuropsicología, neuroimagen.

— Correspondencia a: \_\_\_\_\_

Marta Aliño

e-mail: marta.alino@uv.es



### **Abstract**

Ayahuasca is a botanical hallucinogenic preparation which is made up of *Banisteriopsis caapi* and *Psychotria viridis*, consumed by indigenous groups of the Amazonia region. This beverage contains the serotonergic agonist *N,N*-dimethyltryptamine (DMT) and monoamine oxidase-inhibiting alkaloids (harmine, harmaline and tetrahydroharmine). Scientific literature has until now suggested that the administration or acute consumption of ayahuasca is not badly tolerated, even in situations where consumers have endured chronic use of the substance, no study having detected any effect of toxicological nature in humans. However, taking into account the limitations of performing most studies on a young and healthy sample, and the scant data on preexisting hepatic and cardiac pathologies, as well as the combined use of ayahuasca with other substances, a warning about the contraindication of ayahuasca use is suggested.

The aim of this work is to put forward an overview through the composition and action mechanisms of ayahuasca and the desired and adverse effects of its administration. The use of this preparation as a new pharmacological therapy on substance abuse and affective disorders is explained, as well as a brief description regarding the connotations of ayahuasca use in organized rituals.

### **Key Words**

Ayahuasca, toxicity, neuropsychology, neuroimage.

## **INTRODUCCIÓN**

En el pasado, la ayahuasca era utilizada únicamente por los habitantes indígenas de la región Amazónica, siendo tradicionalmente reservada a hombres que ejercían la medicina en dichas regiones y, además, en cuyos rituales y celebraciones la ayahuasca era utilizada para abrir el camino hacia la adultez, entre otros usos (Riba, Romero, Grasa, Mena, Carrió y Barbanoj, 2006; Reichel-Dolmatoff, 1990). En las últimas décadas se ha evidenciado un incremento en el número de países donde se lleva a cabo el uso de la ayahuasca como ritual, así como

preparaciones análogas a esta sustancia en algunos de estos países con legalidad reafirmada, mientras que en otros su legalidad es incierta o inexistente, como es el caso de España y otros países europeos (Bouso et ál., 2012). Este fenómeno de expansión cultural ha generado una necesidad de investigar y conocer científicamente la farmacología y posible toxicidad asociada con el consumo de ayahuasca en humanos.

De forma breve, las publicaciones disponibles hasta el momento sugieren una cierta seguridad tras la administración o consumo agudo y crónico de ayahuasca (dos Santos, 2013b). Además, tampoco existe evidencia



científica que apunte a que el consumo de ayahuasca *per se* esté asociado a serias intoxicaciones o efectos adversos a largo plazo que puedan causar patologías irreversibles. Sin embargo, es cierto que hay constancia de publicaciones por parte de medios de comunicación y ensayos preclínicos, que informan de la ocurrencia de reacciones adversas que atentan contra la vida del consumidor, llegando incluso a la muerte (dos Santos, 2013a; 2013b).

Esta revisión incluye la explicación química y farmacológica de los componentes de la ayahuasca, así como la gran diversidad de efectos experimentados por sus consumidores. Asimismo, se especificarán las consecuencias no deseables de la ingesta de esta sustancia. Por último, se aportará evidencia relacionada con el uso de la ayahuasca como posible terapia farmacológica en el ámbito de las drogodependencias, alcoholismo y depresión, así como su uso en prácticas rituales y ceremonias.

## LA FARMACOLOGÍA DE LA AYAHUASCA

La ayahuasca es un alucinógeno de preparación botánica obtenido, comúnmente, mediante la decocción de las semillas de la vid *Banisteriopsis caapi* junto con hojas de *Psychotria viridis* (dos Santos, 2010).

Las principales sustancias que conforman *Banisteriopsis caapi* son la harmina  $\beta$ -carbolina y tetrahydroharmina y, en menor medida, harmalina, harmol y harmalol, entre otras sustancias (Riba, Valle, Urbano, Yritia, Morte, y Barbanoj, 2003; Callaway, Brito y Neves, 2005; dos Santos, 2010). El principal efecto farmacológico de este tipo de sustancias en la preparación de la ayahuasca es su capacidad para inhibir

la enzima monoamino oxidasa (MAO) (McKenna, Callaway y Grob, 1998; Riba et ál., 2003; Callaway et ál., 2005). Tanto la harmina como la tetrahydroharmina o harmalina son inhibidores naturales y selectivos de la MAO, especialmente MAO-A, la forma del enzima cuyo sustrato es el preferido por la norepinefrina, serotonina y otras triptaminas, incluyendo la dimetilriptamina (DMT) (McKenna et ál., 1998; McKenna, Towers y Abbott, 1984; Riba et ál., 2003; Samoylenko et ál., 2010). Se sabe que la ayahuasca es un inhibidor extremadamente efectivo de la MAO *in vitro*, encontrándose que el grado de inhibición correlaciona de forma directa con la concentración de  $\beta$ -carbolinas inhibitoras de la MAO (McKenna et ál., 1984). Además, existe también evidencia de que la tetrahydroharmina actúa como un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina así como también inhibidor de la MAO (Riba et ál., 2003).

Por su parte, la principal sustancia presente en la *Psychotria viridis* es la triptamina, conocida como dimetilriptamina o simplemente denominada DMT (McKenna et ál., 1998; Riba et ál., 2003; Callaway et ál., 2005). La literatura indica que su principal efecto farmacológico en las preparaciones de ayahuasca es la generación de los efectos alucinógenos, cuya actuación se produce a través de los receptores 5-HT<sub>2A</sub> (Riba, 2003; Riba et ál., 2003). Algunos estudios describen la psicofarmacología de la DMT en su forma sintética, la cual puede ser administrada en humanos vía intramuscular o intravenosa (Strassman, Qualls y Berg, 1996; Strassman, 1996). Estas investigaciones sugieren que los efectos subjetivos de la DMT son cualitativamente similares a aquellos experimentados a partir de la toma de alucinógenos clásicos o tradicionales como la mescalina o el LSD-25.



## Mecanismos de acción y farmacología en humanos

Los análisis químicos y farmacológicos a partir de la ayahuasca llevados a cabo en diferentes estudios, demostraron que el té o preparación de ayahuasca combina el componente serotoninérgico y psicodélico de la N-dimetiltriptamina (DMT), procedente de la *Psychotria viridis*, con la  $\beta$ -carbolina, alcaloide de la *Banisteriopsis caapi* y que produce efectos sobre la monoamino-oxidasa (MAO). La DMT no produce efectos psicoactivos cuando se toma por vía oral, pero sí cuando se ingiere combinadamente con las  $\beta$ -carbolicas presentes en la ayahuasca (Riba, 2003; McKenna et ál., 1998; Riba y Barbanoj, 2005). La harmina inhibe el metabolismo de la DMT en el tracto gastrointestinal y, por tanto, se permite así su llegada al torrente sanguíneo y sistema nervioso central, dónde actúa como un agonista de los receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub> y 5-HT<sub>1A</sub> en las regiones paralímbicas y frontales del cerebro (Riba et ál., 2006; Riba, 2003). Los registros neuroendocrinos tras una administración aguda de ayahuasca (Callaway et ál., 1999), junto con los registros de niveles periféricos de transportador de serotonina en usuarios asiduos (Callaway, Airaksinen, McKenna, Brito y Grob, 1994), apoyan dicha interacción entre la ayahuasca y el neurotransmisor serotoninérgico (Riba et ál., 2006).

## ANÁLISIS DE LOS EFECTOS AGUDOS DE LA AYAHUASCA

Algunos estudios han investigado los efectos subjetivos de la ayahuasca, su farmacocinética, efectos electrofisiológicos, su impacto sobre el riego sanguíneo cerebral, así como posibles efectos en la calidad de sueño tras la administración de dosis agudas

a participantes voluntarios (Riba, Rodríguez-Fornells y Barbanoj, 2002; Riba, Anderer, Jané, Saletu y Barbanoj, 2004; Riba et ál., 2006). Además, en estas investigaciones se han diseñado ensayos clínicos controlados con placebo, ciego y doble-cego, con el objetivo de poder relacionar con firmeza los efectos encontrados a la correspondiente administración de ayahuasca.

## Efectos subjetivos

Por una parte, estos estudios registraron que los efectos psicológicos producidos por la ayahuasca se empiezan a observar transcurridos 45-60 minutos desde la ingesta de la sustancia. El pico de estos efectos se registra entre los 90 y 120 minutos, produciéndose su remisión aproximadamente a las 4 horas desde el momento de la administración (Riba et ál., 2003; dos Santos et ál., 2011; dos Santos et ál., 2012).

Los efectos subjetivos experimentados incluían modificaciones significativas a nivel perceptivo, cognitivo y afectivo. De forma específica, dichos efectos subjetivos agudos de la ayahuasca se caracterizan por cambios en el estado de la conciencia, incluyendo modificaciones perceptivas en los sentidos de la vista, oído y tacto. Las visiones mientras se mantienen los ojos cerrados se acompañan frecuentemente por emociones intensas y un incremento en la rapidez del pensamiento (Riba et ál., 2003; dos Santos et ál., 2011; dos Santos et ál., 2012).

## Efectos psicofisiológicos

Los resultados obtenidos de estos estudios también mostraron que la ayahuasca induce modificaciones a nivel de actividad eléctrica cerebral. Dichos cambios, significativos y dependientes de la dosis



administrada, fueron estudiados mediante farmacoelectroencefalografía cuantitativa (q-EEG). Esta técnica psicofisiológica es conocida por ofrecer una medida objetiva de los efectos de los fármacos sobre el sistema nervioso central (SNC). Cuando se administraron las dosis más elevadas, la amplitud absoluta disminuyó en todas las bandas de frecuencia, aunque dicha reducción fue más prominente en el ritmo theta. También se registraron disminuciones en las amplitudes relativas de los ritmos delta y theta, así como un incremento en el ritmo cerebral beta. Estos efectos alcanzaron su máximo grado entre una hora y media y dos horas después de haberse producido la administración de ayahuasca. Una vez transcurrido ese tiempo, estos efectos psicofisiológicos se reducían de forma progresiva, siguiendo un curso parecido al de los efectos subjetivos. Además, cuando en un estudio de dos Santos et ál. (2012) se administraron sucesivas dosis de ayahuasca, el efecto sobre la actividad espontánea registrada por el EEG fue mayor después de la segunda administración que tras la primera. En otro estudio de naturaleza comparativa entre la administración de ayahuasca y d-anfetamina, llevado a cabo por dos Santos et ál. (2011), se confirmó el incremento de la potencia absoluta del ritmo beta únicamente tras el consumo de ayahuasca y no de d-anfetamina, lo cual evidenció que el efecto encontrado en esta banda de frecuencia parece ser específico de los alucinógenos.

Un estudio de tipo psicofisiológico, en el cual se utilizaron las técnicas de supresión del potencial evocado P50 además de la inhibición del reflejo de sobresalto por un pre-estímulo, técnica también conocida como “*prepulse inhibition*” (PPI), Riba et ál.

(2002) sugirieron a partir de los resultados encontrados que la ayahuasca producía reducciones significativas (dependientes de la dosis) de supresión del P50. Estas reducciones indicaban un efecto decreciente en la supresión sensorial de información irrelevante. Esto es, la administración de ayahuasca conseguía alterar de forma temporal los mecanismos inhibitorios de filtrado de información sensorial. Sin embargo, esta misma administración no comportó efectos significativos respecto a la tasa de habituación del reflejo de sobresalto, como tampoco se encontraron efectos en la PPI a ninguno de los intervalos estudiados prepulso-pulso en este ensayo. Este último resultado podría estar indicando que la ayahuasca no produce efectos a nivel de supresión sensoriomotora, es decir, sí produciría disminuciones en cuanto al filtrado sensorial medido por la onda P50, pero no en el filtrado sensoriomotor medido por la PPI.

Por último, también Frecksa et ál. (2003) estudiaron los efectos que producía la administración de ayahuasca en una medida de integridad interhemisférica (Frecksa, White y Luna, 2003; 2004). Los resultados mostraron una reducción en las tasas de alteración de rivalidad en un test de rivalidad binocular. Según los autores la ayahuasca comportaba una mayor fusión interhemisférica, de tal modo que podían mantener más tiempo la dominancia horizontal o vertical respecto a condiciones basales, a pesar de que en la condición ayahuasca las tasas de alternancia eran hasta dos órdenes de magnitud más rápidas que su tasa de rivalidad endógena. Curiosamente, este resultado es similar al encontrado en esquizofrénicos, lo cual sugiere una semejanza psicofisiológica entre la experiencia con ayahuasca y los estados psicóticos (Bouso et ál., 2012).



## Efectos detectados mediante neuroimagen

Cuando se investigaron los cambios en perfusión sanguínea cerebral tras la administración aguda de ayahuasca mediante tomografía computarizada de emisión monofotónica (SPECT), la ayahuasca produjo activación de las regiones cerebrales frontales y paralímbicas (Riba et ál., 2006). Concretamente, se hallaron incrementos bilaterales de perfusión cerebral en la circunvolución frontal inferior y en la ínsula anterior, aunque dicha activación era más intensa en el hemisferio derecho. Asimismo, se encontraron activaciones en el giro cingulado anterior y en el córtex frontomedial del hemisferio derecho, esto es, áreas conocidas por estar implicadas en la conciencia somática, los sentimientos subjetivos y la activación emocional (dos Santos, 2013a). Además de las áreas mencionadas hasta el momento, también se registraron incrementos en el flujo cerebral de otras regiones, como es el caso de la circunvolución callosa y el giro cingulado ventral anterior, áreas que se relacionan con la toma de decisiones y las emociones. A su vez, la amígdala izquierda, estructura implicada en el procesamiento de estímulos amenazantes, y la circunvolución parahipocámpica, estructura conectada al hipocampo y con un papel crucial en la memoria, también presentaron mayor perfusión sanguínea tras la administración de ayahuasca (Riba et ál., 2006). Por tanto, este patrón de activación, conformado por todas las estructuras y áreas cerebrales mencionadas, estaría a la base de todos los comportamientos, procesos cognitivos y emocionales característicos de la experiencia con ayahuasca (Shanon, 2002).

Además, en investigaciones posteriores mediante resonancia magnética funcional

(RMf) y utilizando tareas que requiriesen la activación de áreas cerebrales relacionadas con el procesamiento visual, se observó que tras la administración de ayahuasca los voluntarios presentaban mayor activación en áreas visuales primarias. De forma específica, se encontró que el consumo de esta sustancia producía un aumento de actividad en diversas áreas occipitales junto con áreas temporales y frontales. Según los autores, estos datos sustentarían que los consumidores de esta sustancia describan su experiencia bajo sus efectos de forma tan real como las experiencias ordinarias (de Araujo et ál., 2012).

## Efectos en la calidad del sueño

Contrario a los resultados obtenidos en investigaciones en las cuales se administraba d-anfetamina, las administraciones diarias de ayahuasca no inducían ningún deterioro percibido, subjetivamente, en cuanto a calidad del sueño o interrupciones respecto a la iniciación o mantenimiento del sueño evaluado mediante registros polisomnográficos (dos Santos, 2010). No obstante, estos análisis también demostraron que, de forma similar a la d-anfetamina, la ayahuasca inhibía el sueño REM, reduciéndose su duración.

Por último, a diferencia de lo que ocurría cuando se administraba d-anfetamina, se registraba un incremento en cuanto a la intensidad del sueño de ondas lentas tras el consumo de ayahuasca (dos Santos, 2010).

## Efectos neuropsicológicos

Teniendo en cuenta el profundo impacto que las sustancias psicodélicas tienen sobre procesos del pensamiento, su recientemente descubierta capacidad para estimular la actividad intrínseca en el córtex prefrontal



y las similitudes entre los efectos subjetivos que inducen y la psicosis endógena (Gouzoulis-Mayfrank, Habermeyer, Hermle, Steinmeyer, Kunert y Sass, 1998; Vollenweider y Kometer, 2010; Carhart-Harris et ál., 2012), estas sustancias están siendo propuestas como herramientas para investigar qué papel tienen los receptores 5-HT<sub>2A</sub> en las funciones ejecutivas. La mayoría de neuronas glutamatérgicas de las capas II-V del córtex prefrontal expresan receptores 5-HT<sub>2A</sub> (86-100%), con un máximo (casi el 100%) en capas III y V (de Almeida and Mengod, 2007). La modulación serotoninérgica de la actividad neural en el cortex prefrontal está implicada en la memoria de trabajo, ejecución de respuesta y función ejecutiva, sugiriendo un papel potencial por parte de receptores 5-HT<sub>2A</sub> en estos procesos (Bouso, Fábregas, Antonijoan, Rodríguez-Fornells y Riba, 2013).

En un estudio reciente, se evaluó el rendimiento neuropsicológico en una muestra importante de consumidores crónicos de ayahuasca (Riba et ál., 2003). Los resultados encontrados por estos autores evidenciaron efectos diversos tras la administración aguda de ayahuasca en el rendimiento de los participantes en pruebas neuropsicológicas. Mientras que la rapidez en la tarea de Stroop mostró mejoras tras la administración, los resultados en la tarea de Sternberg (memoria de trabajo de tipo verbal) y de la Torre de Londres (funciones cognitivas superiores) mostraron un empeoramiento en el rendimiento. Esto es, el grupo de consumidores ocasionales de ayahuasca mostró afectación, mientras que el grupo de consumidores crónicos no evidenció efecto significativo alguno. Estos resultados sugieren la posibilidad de que aquellos participantes con un consumo habitual y prolongado en el tiempo hayan podido desarrollar mecanismos para

compensar el impacto que suponen los efectos agudos y negativos de la ayahuasca en la función ejecutiva (Riba et ál., 2003). De forma específica, el consumo crónico de ayahuasca podría conllevar cambios neurales que podrían ayudar a los consumidores a hacer frente a tareas nuevas, además de facilitar el aprendizaje, explicando así la resistencia a los efectos negativos.

Los alucinógenos estimulan la expresión de c-Fos en los córtex prefrontal medial y córtex cingulado anterior (Frankel y Cunningham, 2002) y, además, se incrementa de forma importante la expresión del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) en el córtex prefrontal. A su vez, el BDNF influye en la eficacia sináptica y la plasticidad neural (Brmham y Messaoudi, 2005). De este modo, los resultados aportados por la implementación de la Torre de Londres, siendo una de las tareas utilizadas en los estudios explicados previamente con mayores efectos de aprendizaje (especialmente considerando que los mismos ítems fueron repetidos), sugiere que efectos de aprendizaje rápidos podrían subyacer al efecto beneficioso observado en los consumidores habituales, indicando una mejor flexibilidad cognitiva o adaptabilidad a tareas o problemas nuevos (Bouso et ál., 2013).

## **EFFECTOS ADVERSOS Y TOXICIDAD DEL CONSUMO DE AYAHUASCA**

### **Efectos cardiovasculares**

En cuanto a efectos cardiovasculares producidos por la ayahuasca, se han observado incrementos moderados de la presión arterial sistólica, diastólica y frecuencia cardiaca, a partir de lo cual los autores concluyeron



que esta sustancia posee únicamente un riesgo moderado desde un punto de vista cardiovascular cuando es administrada a población sana. Sin embargo, aunque estos incrementos fueron moderados, se debería tener presente la precaución en aquellos casos de personas que padecen de patologías previas como hipertensión u otros problemas cardiovasculares (dos Santos et ál., 2012; Riba y Barbanoj, 2005; Riba et ál., 2003). Estos efectos son incluso más importantes si se tiene en consideración algunas de las evidencias publicadas en los medios de comunicación sobre algunas muertes inexplicables de personas que participaban en rituales de ayahuasca (dos Santos y Strassman, 2011).

### Efectos gastrointestinales

Las náuseas y vómitos son los efectos adversos comunicados más frecuentemente en los ensayos clínicos llevados a cabo sobre la administración aguda de ayahuasca (dos Santos, 2013a; dos Santos et ál., 2012; dos Santos et ál., 2011; Riba y Barbanoj, 2005; Riba, 2003). El hecho de que se observe una reducción referente a la aparición de vómitos en estudios llevados a cabo en condiciones controladas, como puedan ser laboratorios, puede ser debido al proceso de encapsulamiento que se realiza tras el liofilizado, lo cual evita las conocidas propiedades organolépticas tan desagradables propias de la ayahuasca. Además, la acción IMAO del té y su efecto serotoninérgico probablemente también provoca el vómito puesto que incrementa la estimulación vagal, mientras que el aumento de serotonina a nivel periférico parece promover la motilidad intestinal y, por tanto, producir diarrea, siendo ésta última otra de las reacciones adversas típicas de la ayahuasca

(Callaway et ál., 1999). No obstante, los diferentes grados de náuseas, vómitos y, ocasionalmente, de forma simultánea también diarrea, son comunes en los rituales de ayahuasca. En general, estos efectos purgativos son considerados positivos por los participantes de este tipo de ceremonias. In Santo Daime, por ejemplo, el vómito y la diarrea son interpretados como un ritual de "limpieza", e incluso, uno de los nombres de origen Colombiano que recibe la ayahuasca es "la purga" (dos Santos et ál., 2011; Labate y Jungaberle, 2011; Labate y MacRae, 2010; Shanon, 2002).

### Efectos somatosensoriales

En la literatura también se hace referencia a una serie de efectos adversos que se han podido observar en alteraciones que afectan, principalmente, a las sensaciones corporales, cambios subjetivos en la temperatura corporal, parestesias, así como ciertas molestias estomacales, entre otros (Riba et ál., 2003). No obstante, este tipo de efectos colaterales somáticos inducidos por la ayahuasca son, generalmente, de tipo transitorio y no suelen producir excesivas molestias, siendo incluso catalogadas por algunos individuos como agradables.

### Efectos psicológicos

Riba et ál. (2001) informaron sobre un participante que experimentó una breve pero intensa reacción de disforia (aproximadamente 20 minutos de duración), que cursó con desorientación y sintomatología ansiosa, y que remitió tras apoyo verbal por parte de los experimentadores. Asimismo, Riba y Barbanoj (2005) presenciaron en su estudio un caso de un participante que informó haber experimentado sentimientos de





susplicacia y amenaza, los cuales remitieron trascurrido el tiempo estimado de efecto de la ayahuasca y, por tanto, no necesitando intervención médica o psicológica. Por último, Riba y Barbanoj (2005) informaron que en sus estudios nunca se observaron estados manifiestos de agitación o pánico.

### Efectos neuroendocrinos

En los estudios realizados por Callaway et ál. (1999) se evidenciaron incrementos con respecto a los niveles basales en sangre de prolactina, cortisol y hormona del crecimiento (GH), recogidos a los 60, 90 y 120 minutos desde la administración de ayahuasca. Cuando en el estudio llevado a cabo por dos Santos et ál. (2011) estos efectos fueron comparados con aquellos producidos por otras sustancias (como la d-anfetamina), encontraron que la ayahuasca afectaba de forma significativa a los niveles de prolactina. No obstante, ambas sustancias, ayahuasca y d-anfetamina, conseguían incrementar significativamente de forma equiparable los niveles de cortisol. Cuando se realizó el estudio contrastando los efectos de dosis repetidas, dos Santos et ál. (2012) evidenciaron un impacto en los niveles no solo de cortisol y prolactina, sino también de la hormona del crecimiento, efecto que no había sido detectado en los estudios previos llevados a cabo por estos mismos autores. Sin embargo, a diferencia de los niveles de cortisol y prolactina recogidos tras la segunda dosis de ayahuasca, la hormona del crecimiento sufrió un descenso en sus niveles cuando estos fueron comparados con la primera administración. Este fenómeno, según los propios autores, podría ser explicado por el efecto de tolerancia por parte de esta hormona tras la administración repetida de esta sustancia.

### Efectos inmunológicos

La ayahuasca induce modificaciones a nivel de subpoblaciones de linfocitos (dos Santos et ál., 2011; Bouso y Riba, 2011). De forma específica, se ha detectado que los porcentajes de células CD4 y CD3 se ven disminuidos, mientras que el porcentaje de *Natural Killers* (NK) se incrementa. Estos cambios, según lo evidenciado en los estudios, alcanzan su máximo alrededor de las dos horas tras la ingesta de ayahuasca y se retorna a los niveles basales 24 horas después. Así pues, los autores de estos estudios explican estas modificaciones inmunológicas como una consecuencia probable de los incrementos que sufren los niveles de cortisol. Esto es, dicho efecto es común cuando se han administrado otras sustancias como cocaína, cannabis, alcohol, nicotina, opiáceos y anfetaminas. Además, cuando posteriormente se estudió la tolerancia de estas variables inmunológicas a partir de la administración de dosis repetidas de ayahuasca, los resultados indicaron la inexistencia de dicho fenómeno para estas variables (dos Santos et ál., 2012). Hasta el momento, ningún estudio ha demostrado o asegurado el posible impacto que estas modificaciones agudas a nivel fisiológico puedan tener sobre la salud de aquellos usuarios de la ayahuasca que la han consumido durante largos periodos de tiempo.

## EFFECTOS Y REACCIONES ADVERSAS A LARGO PLAZO

Teniendo en cuenta que la personalidad y la función neuropsicológica están reguladas en gran medida por el córtex prefrontal, el estudio de la personalidad, el estatus psicopatológico y las funciones neuropsicológicas en consumidores habituales y durante largos



periodos de tiempo es esencial para asegurar si el uso regular de la ayahuasca tiene algún tipo de impacto en la salud, a todos los niveles, del consumidor. En la literatura científica se pueden encontrar algunas revisiones sobre los posibles efectos adversos a largo plazo que el consumo de ayahuasca en sus rituales pueda tener a nivel fisiológico, psicológico, psiquiátrico y neuropsicológico (dos Santos, 2013a; Bouso y Riba, 2011; dos Santos, 2010). Estas revisiones han sugerido que no existe evidencia alguna de toxicidad fisiológica o consecuencias psicológicas en aquellos usuarios habituales de esta sustancia, cuyo consumo ha sido caracterizado de continuo durante años e incluso décadas en algunos casos.

La incidencia de psicopatología entre este tipo de consumidores de ayahuasca parece ser muy baja, aunque sí existen algunos casos en los que se han descrito manifestaciones psicóticas que han persistido más allá del tiempo esperado para los efectos típicos tras el consumo de ayahuasca (dos Santos, 2013b). Según dos Santos y Strassman (2011) y las revisiones disponibles en la literatura, este tipo de incidentes psicóticos suponen menos de un 0.1% (0.052-0.096%) de los casos, consiguiendo resolver dicha sintomatología mediante la implementación de risperidona durante aproximadamente un año. Así pues, si se tiene en cuenta el elevado riesgo de comorbilidad con psicosis transitoria inducida por el consumo de sustancias, tanto la investigación como el uso religioso de la ayahuasca debería ser contraindicado en aquellos casos con historia de psicosis (dos Santos, 2013a).

De entre los escasos estudios que han tenido como objetivo principal la investigación de las consecuencias a largo plazo de un consumo habitual de ayahuasca, cabe

mencionar que los datos disponibles son, en ocasiones, limitados y no se dispone de un tamaño muestral amplio en la mayoría de los casos. Un estudio en el que se han evaluado funciones neuropsicológicas a los consumidores crónicos es el realizado por Grob et ál. (1996). En este caso se observó que aquellos sujetos que habían consumido ayahuasca puntuaron significativamente mejor con respecto al grupo control en el recuerdo de palabras en una prueba de aprendizaje (WHO-UCLA, *Auditory Verbal Learning Test*). También obtuvieron un mejor rendimiento, aunque no significativo, en las pruebas que implicaban recuerdo demorado y palabras recordadas después de implementar una interferencia, no existiendo diferencias en la prueba de reconocimiento administrada.

No obstante, son gran mayoría los estudios que han podido concluir a partir de los datos obtenidos que la ayahuasca no parece tener efectos evidentes a largo plazo (Da Silveira et ál., 2005; Doering-Silveira et ál., 2005). Uno de los estudios más recientes y más extensos en cuanto a la muestra utilizada (112 consumidores habituales de ayahuasca), concluyó que, contrariamente a las consecuencias que acarrear otras drogas de abuso conocidas, el uso de forma ritual de la ayahuasca no parece estar asociado con problemas psicosociales (Fábregas et ál., 2010) y, además, no se encontraron evidencias de déficit neuropsicológico, así como tampoco trastornos de personalidad o psiquiátricos en dicha muestra. En resumen, aunque no se ha observado ningún efecto adverso hasta el momento, el impacto potencial que pueda tener el consumo continuo de esta sustancia sigue siendo una cuestión abierta a la investigación.



## USO Y POTENCIAL TERAPÉUTICO DE LA AYAHUASCA

Existe evidencia de que la ayahuasca puede tener un potencial terapéutico para tratar diferentes tipos de trastornos incluyendo depresión y abuso de sustancias, entre otros trastornos psicológicos. Sin embargo, los estudios experimentales cuyo objetivo ha sido evidenciar este efecto terapéutico potencial son muy escasos.

### Trastornos afectivos

Bien es cierto que, recientemente, algunos ensayos preclínicos y estudios realizados con humanos han presentado cierta evidencia acerca de la ayahuasca o algunos de sus alcaloides como responsables de los efectos ansiolíticos y antidepresivos observados (Réus et ál., 2012; Osório et ál., 2011). Entre los agonistas serotoninérgicos existentes, la *N,N*-dimetiltriptamina (DMT) ha sido considerada durante los últimos años como un posible antidepresivo. Algunas hipótesis apuntan que, en dosis reducidas, el mecanismo asociado con DMT estaría mediado por un receptor aminérgico, el cual podría ser uno de los lugares de acción del DMT endógeno. Asimismo, los efectos ansiolíticos y antidepresivos también están asociados a las  $\beta$ -carbolinas. Tras estudios preclínicos con roedores, los resultados apuntaron a una reducción de la sintomatología asociada con depresión (anhedonia), y regulación de los niveles de ACTH y BDNF hipocámpal (Fortunato et ál., 2010).

Otros datos podrían apoyar también el uso de la ayahuasca como un antidepresivo. Estudios recientes han indicado que el uso regular de ayahuasca está implicado en

la modulación o modificación a largo plazo del sistema serotoninérgico en el sistema nervioso central, específicamente los niveles de transportador de serotonina (SERT). Dicha modulación puede incrementar la función del sistema serotoninérgico, lo cual podría considerarse como uno de los mecanismos promotores de su posible efecto positivo en pacientes deprimidos (Palhano-Fontes et ál., 2014). Existe también evidencia del efecto potencial antidepresivo que supone la ayahuasca mediante estudios realizados con RMf. A partir de estudios anteriores, se observó que personas que sufrían trastornos de tipo depresivo presentaban dificultades para regular o modular regiones de la *red neuronal por defecto*, también conocida como *default mode network* (DMN). La administración de ayahuasca a participantes sanos evidenció una reducción significativa en la señal mediante RMf de estructuras centrales de la DMN: el cortex cingulado anterior, el cortex prefrontal medial, el cortex cingulado posterior, el precúneo y el lóbulo parietal inferior. También se observaron cambios en los patrones de conectividad de dicha red (Palhano-Fontes et ál., 2014). No obstante, existe evidencia que apunta en el sentido contrario, esto es, a una modulación con tendencia al incremento de actividad y conectividad funcional en esta red por parte de pacientes deprimidos (Palhano-Fontes et ál., 2014). A pesar de estos datos, es obvio que la ingesta de esta sustancia supone cambios tanto de conectividad como de actividad neuronal y que, los resultados de estudios realizados hasta el momento apuntan hacia un efecto antidepresivo, tanto subjetivo como objetivo, por parte de los participantes.



## Drogodependencia y alcoholismo

En el caso del abuso de sustancias o alcoholismo, existen resultados preclínicos que sugieren que la harmina, el principal alcaloide de la ayahuasca, podría tener un efecto terapéutico importante (Labate y McRae, 2010; Brierley y Davidson, 2012; Owaisat, Raffa & Rawls, 2012). Es cierto que el tratamiento en el ámbito de las drogodependencias y abuso de alcohol mediante el uso de otras sustancias con un potencial adictivo dudoso está sujeto a reticencia y objeciones. No obstante, algunos tratamientos actuales de las drogodependencias implican ya un mantenimiento mediante la farmacoterapia de sustancias controladas. Frecuentemente, estos tratamientos se ven asociados al abandono (no adherencia) y a un uso erróneo del mismo (Prickett y Liester, 2014). Dada la alta comorbilidad y tasa de mortalidad, así como la ineficacia de la mayoría de tratamientos disponibles, son necesarias nuevas opciones terapéuticas para este ámbito de las drogodependencias y abuso de sustancias, y uno de estos nuevos tratamientos potenciales viene de la mano de la ayahuasca.

Según la evidencia de la que se dispone en relación a la bioquímica de las adicciones, un tratamiento ideal comportaría lo siguiente: un incremento global de los niveles serotoninérgicos, así como la estabilización de la dopamina en la vía mesolímbica (Prickett y Liester, 2014). Como ya se ha podido explicar previamente, la ayahuasca afecta a la serotonina de diversas formas. Primeramente, las  $\beta$ -carbolinas que componen la ayahuasca incrementarían estos niveles serotoninérgicos globales a través de la inhibición de la enzima MAO (Prickett y Liester, 2014). En segundo lugar, como resultado de su semejanza estructural con la seroto-

nina, la DMT se une o tiene afinidad con la mayoría, si no todos, los receptores de serotonina (Prickett y Liester, 2014). Pero, además de la serotonina, la ayahuasca también influye sobre los niveles de dopamina. Un tratamiento ideal del comportamiento adictivo retornaría los niveles de dopamina en las vías mesolímbicas a los niveles óptimos entre los dos extremos de abstinencia y refuerzo (Prickett y Liester, 2014). Esto es, el tratamiento consistiría en estabilizar los niveles de dopamina, promoviendo unos niveles lo suficientemente elevados para atenuar la sintomatología o efectos que comporta la abstinencia de una sustancia de abuso, pero lo suficientemente bajos como para evitar un mayor refuerzo de la adicción. Teniendo en cuenta estos aspectos, la ayahuasca se ha propuesto como sustancia potencial que puede hacer realidad este complejo equilibrio bioquímico a través de múltiples mecanismos opuestos. Los efectos de la ayahuasca sobre la dopamina pueden ser separados en dos categorías: aquellos mecanismos que elevan los niveles de dopamina y aquellos que la disminuyen en las vías mesolímbicas (Prickett y Liester, 2014).

Por un lado, las  $\beta$ -carbolinas de la ayahuasca bloquean el metabolismo de las catecolaminas, lo cual conlleva un incremento global de los niveles de dopamina. Además, se ha evidenciado que la harmina libera dopamina, de forma relativamente independiente, en el núcleo accumbens (Brierley y Davidson, 2012) y bloquea la recaptación de dopamina en la membrana sináptica a través del bloqueo del transportador de dopamina (DAT) (Prickett y Liester, 2014). Mientras tanto, por otro lado, la ayahuasca también cuenta con mecanismos que hacen decrecer los niveles de dopamina en la vía mesolímbica. La afinidad de la DMT por los receptores de serotonina conduce a poner



en marcha estos mecanismos. Su acción agonista en los receptores 5-HT<sub>2A</sub> y 5-HT<sub>2C</sub> inhibe la liberación de dopamina (Prickett y Liester, 2014). Así pues, a través del tira y afloja de múltiples mecanismos bioquímicos, la ayahuasca garantiza el equilibrio de la dopamina en la vía mesolímbica (Prickett y Liester, 2014).

## USO E HISTORIA DE LA AYAHUASCA COMO RITUAL

La ayahuasca, como bebida indígena, es uno de los más poderosos enteógenos (fenómeno que se puede traducir como “*Dios en mi interior*”) que se conocen hasta el momento. Así es, una de las sustancias vegetales utilizadas desde la prehistoria en contextos rituales chamánicos, religiosos o proféticos, que según las tradiciones arcaicas promueven estados beatíficos y de inspiración otorgados por una entidad superior (Viegas y Berlanda, 2012). Los pueblos amazónicos consideran el consumo de ayahuasca como un elemento crucial y central de su cultura. No se trata de un alucinógeno ni droga psicodélica, sino de una planta “*maestra*”. En este contexto, la ayahuasca es la entidad natural y, en cierto modo sobrenatural, que enseña y permite a los médicos aborígenes hacer diagnósticos, tratar dolencias o, incluso, adivinar (Viegas y Berlanda, 2012). La mayoría de las etnias reservan la ingesta de esta sustancia al chamán, el cual ha sido entrenado concienzudamente durante años de acuerdo con sus tradiciones mediante ayunos, abstinencias y aprendizajes para poder controlar los efectos psicoactivos junto a su maestro (Viegas y Berlanda, 2012). Las sesiones de ayahuasca han sido y son eventos médicos, psicológicos, sociales,

cosmológicos y musicales, en los cuales el chamán canta para curar y frecuentemente usa un lenguaje retórico que, según él, le es donado por los espíritus en su trance. Pero, según Viegas y Berlanda (2012), durante las últimas décadas, acompañando al auge de las iglesias ayahuasqueras en Brasil, como Santo Daime y Unión del Vegetal, la ayahuasca ha empezado a conocerse no únicamente en América del Sur, sino en el resto del mundo. El marco de la experiencia es fundamental, existiendo ceremonias multitudinarias de dichas religiones brasileñas, con bailes, rezos y cantos de himnos peculiares que son efectuados de pie (Viegas y Berlanda, 2012). Se trata de experiencias en las que los participantes permanecen sentados ante imágenes cristianas. Existen también ceremonias dirigidas por chamanes procedentes de la Amazonia o ayahuasqueros mestizos, en las que cantan, soplan tabaco y ejercen las funciones tradicionales. Y, por último, las realizadas por facilitadores occidentales, siendo éstas las realizadas de forma general en áreas metropolitanas estadounidenses y europeas. En éstas últimas se administra la sustancia con intencionalidad psicoterapéutica o de búsqueda interior y se procede a la guía de la vivencia mediante música o cantos. Pero, más allá del tipo de experiencia de la cual se forma parte, cada una con su particularidad conforme a su propósito, también es cierto que tanto el número de sujetos presentes en la sesión o ritual como las expectativas de los mismos influye de manera determinante en la experiencia del clímax (Viegas y Berlanda, 2012). Así pues, cada una de las experiencias que se practican en este ámbito podría decirse que tiene su particularidad, beneficios y su potencial (Viegas y Berlanda, 2012).



## CONCLUSIONES

Considerando que existen ciertas limitaciones cuando lo que se evalúa es un consumo crónico de una sustancia de la cual no existe un registro o legalidad sólidas, es complejo afirmar el potencial terapéutico de la misma, así como también es difícil evidenciar de forma fehaciente e irrefutable intoxicaciones o efectos letales si no se tiene constancia de la no interacción con otros medicamentos o sustancias. Pero, sí es cierto que en la actualidad existe un mayor cuerpo de conocimiento científico a partir del uso de técnicas psicofisiológicas y de neuroimagen que aporta un marco de información más detallado referente a los posibles mecanismos subyacentes de los efectos observables de la ayahuasca. Sin embargo, como ya se conoce y es habitual en este ámbito de estudio, algunos subgrupos de consumidores podrían ser especialmente susceptibles y presentar ciertas características idiosincrásicas que podrían predisponerlos a una probabilidad mayor de sufrir reacciones adversas más graves que el resto de consumidores (dos Santos, 2013b). Probablemente, las próximas investigaciones serán más esclarecedoras gracias a la disponibilidad de avances de la neuroimagen y mejoras metodológicas, obteniendo datos empíricos, tanto forenses como toxicológicos, de mejor calidad.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bouso, J.C., Fábregas, J.M., Antonijoan, R.M., Rodríguez-Fornells, A., Riba, J. (2013). Acute effects of ayahuasca on neuropsychological performance: differences in executive function between experienced and occasional users. *Psychopharmacology*, 230(3), 415-24. Doi:10.1007/s00213-013-3167-9
- Bouso, J.C., González, D., Fondevila, S., Cutchet, M., Fernández, X., Barbosa, P.C.R., Alcázar-Córcoles, M.Á., Araújo, W.S., Barbanoj, M.J., Fábregas, J.M., Riba, J. (2012). Personality, psychopathology, life attitudes and neuropsychological performance among ritual users of ayahuasca: A longitudinal study. *PLoS ONE*, 7(8), e42421.
- Bouso, J.C., Riba, J. (2011). An overview of the literature on the pharmacology and neuropsychiatric long term effects of ayahuasca. En: R.G. dos Santos (Ed.) *The Ethnopharmacology of Ayahuasca*. Trivandrum: Transworld Research Network. Available at: [http://www.trnres.com/ebook/uploads/rafael/T\\_12998350823%20Rafael.pdf](http://www.trnres.com/ebook/uploads/rafael/T_12998350823%20Rafael.pdf)
- Brierley, D.I., Davidson, C. (2012). Developments in harmine pharmacology—Implications for ayahuasca use and drug-dependence treatment. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry*, 39(2), 263-272.
- Brimham, C.R., Messaoudi, E. (2005). BDNF function in adult synaptic plasticity: the synaptic consolidation hypothesis. *Progress in Neurobiology*, 76, 99-125.
- Callaway, J.C.; Brito, G.S., Neves, E.S. (2005). Phytochemical analyses of *Banisteriopsis caapi* and *Psychotria viridis*. *Journal of Psychoactive Drugs*, 37, 145-150.
- Callaway, J.C., McKenna, D.J., Grob, C.S., Brito, G.S., Raymon, L.P., Poland, R.E. et al. (1999). Pharmacokinetics of Hoasca alkaloids in healthy humans. *Journal of Ethnopharmacology*, 65, 243-256.
- Callaway, J.C., Airaksinen, M.M., McKenna, D.J., Brito, G.S., Grob, C.S. (1994). Platelet serotonin uptake sites increased in drinkers of ayahuasca. *Psychopharmacology (Berl.)*, 116(3): 385-7.



- Carhart-Harris, R.L., Leech, R., Erritzoe, D., Williams, T., Stone, J.M., Evans, J. et ál. (2012). Functional connectivity measures after psilocybin inform a novel hypothesis of early psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, 1-9 doi:10.1093/schbul/sbs117
- Da Silveira, D.X., Grob, C.S., Dobkin de Rios, M., Lopez, E., Alonso, L.K. et ál. (2005). Ayahuasca in adolescence: A preliminary psychiatric assessment. *Journal of Psychoactive Drugs*, 37(2), 129-133.
- De Almeida, J., Mengod, G. (2007). Quantitative analysis of glutamatergic and GABAergic neurons expressing 5-HT(2A) receptors in human and monkey prefrontal cortex. *Journal of Neurochemistry*, 103, 475-486.
- De Araujo, D.B., Ribeiro, S., Cecchi, G.A., Carvalho, F.M., Sanchez, T.A., Pinto, J.P. et ál. (2012). Seeing with the eyes shut: Neural basis of enhanced imagery following ayahuasca ingestion. *Human Brain Mapping*, 33(11), 2550-2560.
- Dos Santos, R.G. (2013a). Safety and side effects of ayahuasca in humans –an overview focusing on developmental toxicology. *Journal of Psychoactive Drugs*, 45(1), 68-78.
- Dos Santos, R.G. (2013b). A critical evaluation of reports associating ayahuasca with life-threatening adverse reactions. *Journal of Psychoactive Drugs*, 45(2), 179-188.
- Dos Santos, R., Grasa, E., Valle, M., Ballester, M.R., Bouso, J.C., Nomdedéu, J.F. et ál. (2012). Pharmacology of ayahuasca administered in two repeated doses. *Psychopharmacology*, 219, 1039-1053.
- Dos Santos, R.G.; Valle, M.; Bouso, J.C.; Nomdedéu, J.F.; Rodríguez-Espinosa, J.; McIlhenny, E.H. et ál. (2011). Autonomic, neuroendocrine, and immunological effects of ayahuasca: a comparative study with d-amphetamine. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 31, 717-726.
- Dos Santos, R.G. y Strassman, R.J. (2011). Ayahuasca and psychosis. En: R.G. dos Santos (Ed.). *The Ethnopharmacology of Ayahuasca*. Trivandrum: Transworld Research Network. Available in: [http://www.trnres.com/ebook/uploads/rafael/T\\_12998353067%20Rafael.pdf](http://www.trnres.com/ebook/uploads/rafael/T_12998353067%20Rafael.pdf)
- Dos Santos, R.G. (2010). The pharmacology of ayahuasca: a review. *Brasília Médica*, 47(2), 188-195.
- Doering-Silveira, E. Lopez, E., Grob, C.S., Dobkin de Rios, M., Alonso, L.K., Tacla, C. et ál. (2005). Ayahuasca in adolescence: A neuropsychological assessment. *Journal of Psychoactive Drugs*, 37(2), 123-128.
- Fábregas, J.M., González, D., Fondevila, S., Cutchet, M., Fernández, X., Barbosa, P.C. et ál. (2010). Assessment of addiction severity among ritual users of ayahuasca. *Drug and Alcohol Dependence*, 111(3), 257-261.
- Fortunato, J.J., Réus, G.Z., Kirsch, T.R., Stringari, R.B., Fries, G.R., Kapczinski, F. et ál. (2010). Chronic administration of harmine elicits antidepressant-like effects and increases BDNF levels in rat hippocampus. *Journal of Neural Transmission*, 117(10), 1131-37.
- Frankel, P.S., Cunningham, K.A. (2002). The hallucinogen d-lysergic acid diethylamide (d-LSD) induces the immediate-early gene c-Fos in rat forebrain. *Brain Research*, 958, 251-260.
- Frecksa, E.; White, K.D. y Luna, L.E. (2004). Effects of ayahuasca on binocular rivalry with dichotic stimulus alternation. *Psychopharmacology (Berl)*, 173, 79-87.
- Frecksa, E., White, K.D., Luna, L.E. (2003). Effects of the Amazonian psychoactive



beverage ayahuasca on binocular rivalry: Interhemispheric switching or interhemispheric fusión? *Journal of Psychoactive Drugs*, 35(3), 367-374.

Gouzoulis-Mayfrank, E., Habermeyer, E., Hermle, L., Steinmeyer, A., Kunert, H., Sass, H. (1998). Hallucinogenic drug-induced states resemble acute endogenous psychoses: results of an empirical study. *European Psychiatry*, 13, 399-406.

Grob, C.S., McKenna, D.J., Callaway, J.C., Brito, G.S., Neves, E.S., Oberlaender, G. et ál. (1996). Human psychopharmacology of hoasca, a plant hallucinogen used in ritual context in Brazil. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 184(2), 86-94.

Labate, B.C., Jungaberle, H. (2011). *The Internationalization of Ayahuasca*. Zurich: Lit Verlag.

Labate, B.C., MacRae, E. (2010). *Ayahuasca, Ritual and Religion in Brazil*. London: Equinox.

McKenna, D.J., Callaway, J.C., Grob, C.S. (1998). The scientific investigation of Ayahuasca: a review of past and current research. *The Heffter Review of Psychedelic Research*, 1, 65-77.

McKenna, D.C., Towers, G.H.N., Abbott, F. (1984). Monoamine oxidase inhibitors in South American hallucinogenic plants: tryptamine and  $\beta$ -carboline constituents of Ayahuasca. *Journal of Ethnopharmacology*, 10: 195-223.

Osório, F.L., de Macedo, L.R.H., de Sousa, J.P.M., Pinto, J.P., Quevedo, J., Crippa, J.A.S. et ál. (2011). The therapeutic potential of harmine and ayahuasca in depression: evidence from exploratory animal and human studies. En: R.G. dos Santos (Ed.) *The Ethnopharmacology of Ayahuasca*, Trivandrum: Transworld Research Network. Available en:

[http://www.trnres.com/ebook/uploads/rafael/T\\_12998352185%20Rafael.pdf](http://www.trnres.com/ebook/uploads/rafael/T_12998352185%20Rafael.pdf)

Owaisat, S., Raffa, R.B., Rawls, S.M. (2012). *In vivo* comparison of harmine efficacy against psychostimulants: Preferential inhibition of the cocaine response through a glutamatergic mechanism. *Neuroscience Letters*, 525(1): 12-06.

Palhano-Fontes, F., Alchieri, J.C., Oliveira, J.P.M., Soares, B.L., Hallak, J.E.C., Galvao-Coelho, N. et ál. (2014). The therapeutic potentials of ayahuasca in the treatment of depression. En: Clancy Cavnar (Ed.) *The therapeutic use of ayahuasca*, Heidelberg: Springer.

Prickett, J.I., Liester, M.B. (2014). Hypotheses regarding ayahuasca's potential mechanisms of action in the treatment of addiction. En: Clancy Cavnar (Ed.) *The therapeutic use of ayahuasca*, Heidelberg: Springer.

Reichel-Dolmatoff, G. (1990). The cultural context of an aboriginal hallucinogen: Banisteriopsis caapi. En: Furst P (ed) *Flesh Gods: the ritual use of hallucinogens*. Waveland, Prospect Heights, IL, pp-84-113.

Réus, G.Z., Stringari, R.B., Gonçalves, C.L., Scaini, G., Carvalho-Silva, M., Jeremias, G.C. et ál. (2012). Administration of harmine and imipramine alters creatine kinase and mitochondrial respiratory chain activities in the rat brain. *Depression Research and Treatment*, 1-7.

Riba, J.; Romero, S.; Grasa, E.; Mena, E.; Carrió, I. y Barbanoj, M.J. (2006). Increased frontal and paralimbic activation following ayahuasca, the pan-amazonian inebriant. *Psychopharmacology*, 186, 93-98.

Riba, J., Barbanoj, M.J. (2005). Bringing ayahuasca to the clinical research laboratory. *Journal of Psychoactive Drugs*, 37, 219-230.





Riba, J., Anderer, P., Jané, F., Saletu, B., Barbanoj, M.L. (2004). Effects of the South American psychoactive beverage Ayahuasca on regional brain electrical activity in humans: a functional neuroimaging study using low-resolution electromagnetic tomography. *Neuropsychobiology*, 50, 89-101.

Riba, J., Valle, M., Urbano, G., Yritia, M., Morte, A., Barbanoj, M.J. (2003). Human pharmacology of ayahuasca: subjective and cardiovascular effects, monoamine metabolite excretion, and pharmacokinetics. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 306 (1), 73-83.

Riba, J. (2003). *Human pharmacology of Ayahuasca*. PhD. Thesis, Universitat Autònoma De Barcelona, Barcelona, Spain. Available at: <http://tdx.cesca.es/TDX-0701104-165104/>

Riba, J., Rodríguez-Fornells, A., Barbanoj, M.L. (2002). Effects of ayahuasca sensory and sensorimotor gating in humans as measured by P50 suppression and prepulse inhibition of the startle reflex, respectively. *Psychopharmacology*, 165: 18-28.

Riba, J., Rodríguez-Fornells, A., Urbano, G., Morte, A., Antonijoan, R., Montero, M. et ál. (2001). Subjective effects and tolerability of the South American psychoactive beverage ayahuasca in healthy volunteers. *Psychopharmacology*, 186(1), 85-95.

Samoylenko, V., Rahman, M.M., Tekwani, B.L., Tripathi, L.M., Wang, Y.H., Khan, S.I. et ál. (2010). *Banisteriopsis caapi*, a unique combination of MAO inhibitory and antioxidative constituents for the activities relevant to neurodegenerative disorders and Parkinson's disease. *Journal of Ethnopharmacology*, 127, 357-367.

Shanon, B. (2002). *The Antipodes of the Mind: Charting the Phenomenology of the*

*Ayahuasca Experience*. New York: Oxford University Press.

Strassman, R.J.; Qualls, C.R. y Berg, L.M. (1996). Differential tolerance to biological and subjective effects of four closely spaced doses of *N,N*-dimethyltryptamine in humans. *Biological Psychiatry*, 39, 784-795.

Strassman, R.J. (1996). Human psychopharmacology of *N,N*-dimethyltryptamine. *Behavioral Brain Research*, 73, 121-124.

Viegas, D.R. y Berlanda, N. (2012). *Ayahuasca, medicina del alma*. Buenos Aires: Editorial Biblos.

Vollenweider, F.X. y Kometer, M. (2010). The neurobiology of psychedelic drugs: implications for the treatment of mood disorders. *Nature Reviews Neuroscience*, 11, 642-651.