



**FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO
MANEJO DE LAS ADICCIONES, PERSPECTIVA
TOXICOLÓGICA Y TERAPÉUTICA DE LAS
PLANTAS MEDICINALES USADAS PARA
OBTENER SUSTANCIAS SUSCEPTIBLES DE
ABUSO.
AYAHUASCA (BANISTERIOPSIS CAAPI Y
PSYCHOTRIA VIRIDIS).**

Autor: Gerardo Gonzalo

Fecha: Julio 2020

Tutor: Rubén Martín Lázaro

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia y el Autor no se hacen responsables de la información contenida en el mismo

Este trabajo tiene una finalidad docente. La Facultad de Farmacia y el/la Tutor/a no se hacen responsables de la información contenida en el mismo

“Fármaco viene del griego *phármakon* que significa tres actividades distintas que se articulan muy bien: remedio, veneno y magia. Obsérvese que *pharmakós* significa chivo expiatorio, una institución que hunde sus raíces en la noche del tiempo estando en todos los continentes desde siempre”.

Antonio Escohotado

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN

2. OBJETIVOS

3. METODOLOGÍA

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. *Banisteriopsis caapi* (Spruce ex. Griseb.) C.V. Morton

4.1.1. Morfología

4.1.2. Composición química

4.2. *Psychotria viridis* Ruiz & Pavón

4.2.1. Morfología

4.2.2. Composición química

4.3. Farmacología de la ayahuasca

4.3.1. Farmacodinamia

4.3.2. Farmacocinética

4.4. Toxicología

4.5. Potenciales terapéuticos

4.5.1. La ayahuasca en el tratamiento de trastornos asociados a sustancias

4.5.2. La ayahuasca en el tratamiento de trastornos psiquiátricos

4.6. Aspectos legales

5. CONCLUSIONES

6. BIBLIOGRAFÍA

RESUMEN

La ayahuasca es la bebida formada a partir de la decocción de *Banisteriopsis caapi* (Spruce ex. Griseb.) C.V. Morton y *Psychotria viridis* Ruiz & Pavón, conocida por su uso en la medicina tradicional de la cuenca amazónica, la cual ha sufrido un aumento de su popularidad a nivel internacional, que ha llevado a incrementar la investigación en los posibles usos terapéuticos de la misma.

En el siguiente trabajo se realiza una descripción tanto de *B. caapi* como de *P. viridis*, de los mecanismos de acción en los que reside la actividad farmacológica de la ayahuasca, el perfil toxicológico y terapéutico que presenta, los potenciales usos terapéuticos en el tratamiento de las adicciones y de trastornos psiquiátricos, y finalmente el marco legal en el que se encuentra hoy en día la ayahuasca.

GLOSARIO:

Alcaloide: sustancia orgánica hidrogenada, normalmente de origen natural, que actúa como una base y deriva de un aminoácido.

Dosis letal 50: aquella dosis de una sustancia que produce la muerte en el 50% de la población.

NOAEL: dosis más elevada de una sustancia que, tras una exposición prolongada a animales de experimentación, no produce un incremento significativo en la aparición de ningún efecto adverso.

Craving: deseo (o necesidad psicológica) intenso e irrefrenable que conduce al individuo a abandonar la abstinencia.

1. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES.

Ayahuasca, que en quechua significa “enredadera del alma”, es el término empleado para denominar tanto a la liana *Banisteriopsis caapi* (Spruce ex. Griseb.) C.V. Morton, como a la bebida obtenida a partir de su decocción¹. Sus principales principios activos son los alcaloides β -carbonilos harmina, harmalina y tetrahidroharmina (THH), que actúan como inhibidores de la enzima monoamino oxidasa-A (MAO-A), propiciando el efecto del principal alcaloide psicoactivo de la infusión, la dimetiltriptamina (DMT), sin los cuales sería degradada al ser consumida de forma oral².

La DMT es aportada a la mezcla a partir de diferentes plantas en función de la región en la que se prepara, pudiendo estas ser *Dypllopterys cabrerana* Cuatrec, o *Psychotria viridis* Ruiz & Pavón². Finalmente se adicionan una mezcla de plantas según los propósitos que se busquen a la hora de consumirla como aquellas pertenecientes a los géneros *Nicotiana* spp, *Brugmansia* spp. o *Brunfelsia* spp.³. Así pues, existen diversas formas de preparar la ayahuasca, de entre las cuales la que mayor popularidad ha adquirido en occidente, y sobre la cual se han desarrollado mayor número de proyectos de investigación, es la formada por *B. caapi* y *P. viridis*⁴.

El National Institute of Drug Abuse (NIDA) define a la ayahuasca como un alucinógeno clásico por las alteraciones en la conciencia que una persona tiene de su entorno, pensamientos y sentimientos tras consumirla⁵. Dicho estado ha hecho que tradicionalmente su consumo estuviera asociado a rituales de carácter social como ritos de iniciación o de comunicación con los ancestros, pero también, más recientemente, a prácticas sanitarias para el tratamiento y diagnóstico de problemas físicos o psicológicos⁶.

Existen diversas teorías acerca de la antigüedad de empleo de la ayahuasca. Plutarco Naranjo afirmaba que su antigüedad es milenaria debido a la gran cantidad de muestras arqueológicas encontradas alrededor del Amazonas que confirman el uso de alucinógenos desde hace más de 1500 años. Sin embargo, no existen muestras específicas que puedan definir con certeza la antigüedad del empleo de la ayahuasca⁷. Así pues, las primeras muestras de *B. caapi* fueron tomadas por el botánico británico Richard Spruce en 1851, a partir de tribus del río Vaupés de Brasil, y fue Manuel Villavicencio, un geógrafo ecuatoriano, el primero en definir los efectos subjetivos de la misma en 1858⁸.

A mediados del S XIX, el uso de la ayahuasca estaba comprendido entre el río Negro en Brasil al este, el río Orinoco en Venezuela al norte y con las faldas de la cordillera de los Andes en la amazonia ecuatoriana al oeste. Pero, a comienzos del siglo XX, su uso se vio expandido con el auge del mercado del caucho, pues la población mestiza se familiarizó con el empleo de la ayahuasca y la adoptó culturalmente, surgiendo así distintos movimientos sincréticos. De esta forma se extendió su consumo por la amazonia peruana gracias al *vegetalismo*, y por Brasil con las denominadas “*iglesias ayahuasqueras*”⁹. La inmersión en las culturas mestizas de estas prácticas fue tal que, en países como Perú, la ayahuasca es considerada como patrimonio cultural de la nación¹⁰.

Desde entonces el uso de la ayahuasca ha sufrido una diseminación internacional debida a la expansión de estos movimientos y a causa del denominado “turismo ayahuasquero”, cuyo fin es el de probar sustancias psicoactivas en países en las que son permitidas⁶. Ello ha hecho necesario establecer su estatus legal que, de acuerdo con la convención de estupefacientes de 1971¹¹, la DMT es declarado como sustancia fiscalizada, mientras que, el uso tradicional de la ayahuasca siempre y cuando este realizado por grupos tradicionales geográficamente delimitados, está permitido⁴.

Pero el “turismo ayahuasquero” también ha desencadenado un aumento de la popularidad de la ayahuasca con fines terapéuticos⁶, lo cual, junto con el denominado renacimiento de los psicodélicos¹², ha llevado a un especial hincapié en la investigación acerca de la potencialidad de la ayahuasca como terapia para trastornos psiquiátricos o trastornos asociados a sustancias¹³.

2. OBJETIVOS.

El presente trabajo de fin de grado trata de ahondar en la química y farmacología de la ayahuasca entendida como la mezcla formada por *B. caapi* y *P. Viridis*, exponiendo tanto su perfil toxicológico como sus potenciales terapéuticos y el marco legal internacional en el que se encuentra actualmente.

3. MATERIAL Y MÉTODOS.

Para llevar a cabo esta revisión bibliográfica se han empleado artículos publicados entre 2015 y 2020 obtenidos a partir de la búsqueda en las bases de datos Pubmed (NCBI), ResearchGate, SciELO, y Google Scholar, siendo las palabras clave empleadas, “Ayahuasca”, “DMT”, “ β -carboline”, “Ayahuasca depression”, “Ayahuasca addictions”, “Ayahuasca pharmacology” y “Ayahuasca toxicology”.

Finalmente se han consultado páginas web como ICEERS o MAPS, organizaciones que desarrollan estudios relacionados con la ayahuasca, así como la página web de la National Institute of Drug Abuse (NIDA).

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

4.1. *Banisteriopsis caapi* (Spruce ex. Griseb.) C.V. Morton.



Figura 1: *Banisteriopsis caapi* (Spruce ex. Griseb.) C.V. Morton

4.1.1. Morfología.

Es una liana de hojas plano-convexas, con flores de corola rosácea, perteneciente a la familia Malpighiaceae¹⁴, que crece en las cuencas de los ríos Orinoco y Amazonas¹⁵. La parte empleada es la corteza, que se raspa o bien trozos del tallo recién cortados. Posteriormente la corteza es hervida durante varias horas, o es amasada con agua fría¹³.

4.1.2. Composición química.

Sus principales alcaloides son harmina, harmalina y tetrahydroarmina (THH) (Fig. 2) y en menor cantidad el metabolito harmol¹⁵ los cuales reciben el nombre de β -carbonilos ya que comparten una estructura formada por un triciclo β -carbonílico. Son aportados a la mezcla a partir de los tallos y la corteza de *B. caapi*, la cual posee una concentración media de β -carbonilos de 0,05-1,95% del peso en seco, siendo la concentración media de harmina de 4,83mg/g¹⁶.

Los β -carbonilos son derivados del triptófano de estructura heterocíclica deshidrogenada, sintetizados a partir de la condensación de las indolaminas con aldehídos o α -cetoácidos¹⁷.

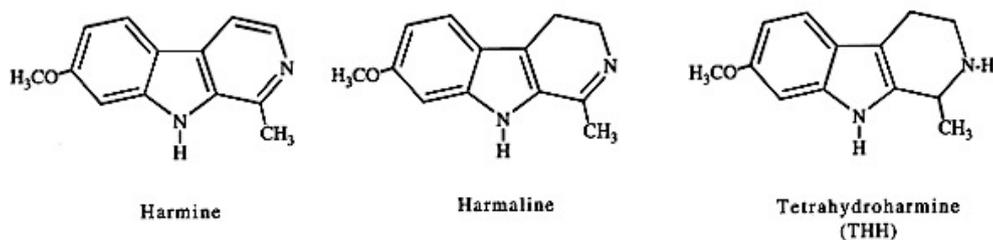


Figura 2: principales componentes de *B. caapi*

4.2. *Psychotria viridis* Ruiz & Pavón.



Figura 3: *Psychotria viridis* Ruiz & Pavón

4.2.1. Morfología.

También conocido como Chacrana, *P. viridis* es un arbusto perennifolio con tronco leñoso de una altura de 2 a 3 metros de la familia Rubiaceae. Crece en bosques húmedos y planos de las regiones nortes de América Central, y las centrales de América del Sur, en especial en Perú y el Norte de Bolivia. Presenta hojas largas, de contorno elíptico, con un ángulo agudo en la base y el ápice. Estas son la parte de la planta empleada a la hora de preparar la ayahuasca, las cuales tras ser recolectadas por la mañana son añadidas a la decocción de *B. caapi*¹⁸.

4.2.2. Composición química.

Se pueden encontrar hasta 19 constituyentes de *P. viridis*, siendo el DMT el principal responsable de la acción farmacológica, cuyas concentraciones presentes en las hojas, la parte de la planta que se emplea a la hora de preparar la ayahuasca, son de 0,1-0,66% del peso en seco¹⁷.

La DMT es un alcaloide presente de forma endógena en una gran variedad de especies de plantas y animales. Es sintetizado a partir del triptófano mediante la vía llevada a cabo por la enzima L-aminoácido aromático descarboxilasa (AADC) dando lugar a N-triptamina, sobre la que actúa la enzima indoletilamina-N-metiltransferasa¹⁹ (INMT) que emplea la S-adenosil-1-metionina (SAM) como fuente de metilo llevando a la producción de N-metiltriptamina y posteriormente DMT²⁰. (Fig. 4)

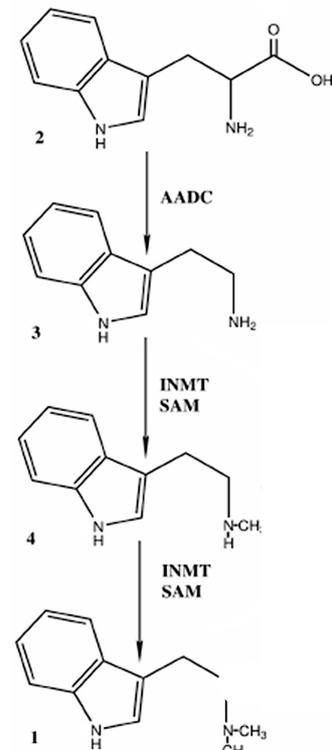


Figura 4: Síntesis DMT
(1) DMT (2) triptófano
(3) N-triptamina (4) N-metiltriptamina

4.3. Farmacología de la ayahuasca.

Las primeras hipótesis acerca del mecanismo de acción de la ayahuasca fueron propuestas por Holmstedt y Lindgren en 1967²¹, pero no fue hasta 1984 cuando McKenna expuso las primeras evidencias científicas acerca del mismo, confirmando que la ayahuasca actúa gracias a la inhibición de la enzima MAO-A, cuyos sustratos son los neurotransmisores monoamínicos dopamina, serotonina y norepinefrina. Dicha inhibición es llevada a cabo por los β -carbonilos procedentes de *B. caapi*, evitando la desaminación de la DMT por esta enzima tras ser consumida de forma oral²². La ayahuasca actúa entonces ejerciendo un efecto simpatomimético, produciendo a nivel fisiológico, un aumento de los niveles de prolactina, midriasis, y un aumento de la liberación de cortisol²².

4.3.1. Farmacodinamia.

En cuanto a la DMT, posee una estructura similar a la serotonina²⁰, que le permiten actuar como agonista sobre los receptores serotoninérgicos 5HT_{2A} y 5HT_{1A}. En concreto, presenta mayor afinidad por el receptor 5HT_{2A}, un receptor acoplado a proteínas G expresado en las regiones paralímbicas y frontales del cerebro cuyo agonismo da lugar a la transcripción de genes que codifican factores de transcripción implicados en procesos de plasticidad sináptica como el factor neurotrófico derivado del cerebro (FNDC), el cual se relaciona con aspectos asociados a la cognición, la memoria y la atención²².

Además, la afinidad por el receptor 5HT_{2A} es una actividad compartida por otros alcaloides también definidos como psicodélicos clásicos como la dietilamida del ácido lisérgico (LSD), la psilocibina o la mescalina. Es por ello que el agonismo sobre dicho receptor ha sido definido como condición necesaria, pero no suficiente para explicar la aparición de efectos psicodélicos²³. En el caso de la ayahuasca, se cree que además de la afinidad por el receptor 5HT_{2A} de la DMT, la afinidad por el lugar de unión del receptor imidiazolina (I₂) desarrollada tanto por la harmina como la harmalina, puede también estar involucrada en la generación de los efectos psicodélicos⁶. Además, este receptor ha sido sugerido como mecanismo diana en el tratamiento de adicciones por su interacción con los receptores de opiáceos⁶.

Así pues, los efectos subjetivos producidos por la ayahuasca son descritos como visiones con los ojos cerrados relacionadas con memorias autobiográficas que producen modificaciones emocionales intensas, modificaciones perceptivas, mejoras del estado de ánimo y una mayor sensación de activación²⁴. Son medidos de forma objetiva mediante la *Hallucinogen Rating Scale* (HRS), una escala que permite evaluar las alteraciones producidas por los psicodélicos teniendo en cuenta aspectos como la cognición, el afecto o la percepción⁶.

Otro mecanismo que presenta la DMT es su actuación como agonista sobre los receptores σ 1 (SR1). Estos receptores son chaperonas intracelulares, es decir, proteínas que intervienen en el correcto plegamiento de otras proteínas. Concretamente los SR1 se encuentran en mayor densidad en el cerebro, asociadas al retículo endoplasmático, desde donde interactúa con los dominios de la mitocondria asociados al retículo. De esta forma la activación del receptor SR1 le

permite intervenir en la modulación del calcio intracelular, pudiendo por lo tanto inhibir la toxicidad del Ca^{+2} intracelular, lo cual se ha relacionado con procesos de protección neuronal. A su vez, se ha podido observar la involucración de la activación de este receptor en la restauración neuronal, pues interviene en la regulación de proteínas y lípidos esenciales para la neurotransmisión y crecimiento celular^{22 25}.

La DMT actúa también como agonista sobre el receptor asociado a aminorazas TAAR²⁶. Las aminorazas son monoaminas, presentes en concentraciones 100 veces menores a las monoaminas tradicionales, que actúan ejerciendo un efecto simpatomimético. Se conoce además que dicho receptor modula los transportadores de dopamina (DAT), bloqueando la recaptación de dopamina en las neuronas, aumentando así los niveles sinápticos de la misma. Ratones que no presentaban dichos receptores, presentaron comportamientos propios de la esquizofrenia, relacionados con alteraciones del sistema dopaminérgico. También es conocida la interacción de el receptor TAAR con los genes transcriptores del transportador de dopamina y el receptor de dopamina D²⁶.

Los β -carbonilos por su parte, actúan como inhibidores de la enzima MAO-A y, con menor afinidad, de la MAO-B, que se encuentra en mayor abundancia en el cerebro¹⁷. Otra actividad de relevancia de los β -carbonilos es su capacidad de fomentar *in vitro* la diferenciación, proliferación y migración de células progenitoras de las áreas cerebrales involucradas en la neurogénesis¹⁵.

De entre estos β -carbonilos, la THH posee la capacidad de inhibir la recaptación de la serotonina, uno de los mecanismos diana empleados en el tratamiento de la depresión, mientras que la harmina actúa como inhibidora de la enzima denominada en inglés *Dual Specificity Tyrosine-(Y)-Phosphorylation Regulated Kinase 1A* (DYRK1A)²², una enzima cuya sobre-expresión en pacientes con síndrome de Down está implicada en los defectos en el desarrollo neuronal propios de la enfermedad, y en pacientes con alzhéimer y párkinson se ha visto asociado a los déficits en el desarrollo de la memoria y del aprendizaje²⁷.

4.3.2. Farmacocinética.

La principal ruta metabólica seguida por la DMT es la ya mencionada, desaminación oxidativa, desarrollada por la enzima MAO-A, y cuyo metabolito es el ácido indol-3-acético (3IAA). En el caso de la ayahuasca, dado que esta ruta se encuentra inhibida por la acción de los β -carbonilos, tienen también lugar la N-oxidación y la N-desmetilación dando como productos la DMT-N-óxido (DMT-NO) y la N-metiltriptamina (NMT) que a su vez mediante una reacción de ciclación pueden producir 2-metil-1,2,3,4-tetrahidro- β -carbonilo (2-MTHBC)². En el caso de los β -carbonilos, tanto la harmina como la harmalina, sufren una reacción de O-desmetilación por las enzimas CYP1A1, CYP1A2 Y CYP2D6, teniendo lugar la formación de harmol y harmolol respectivamente⁶. (Fig. 5)

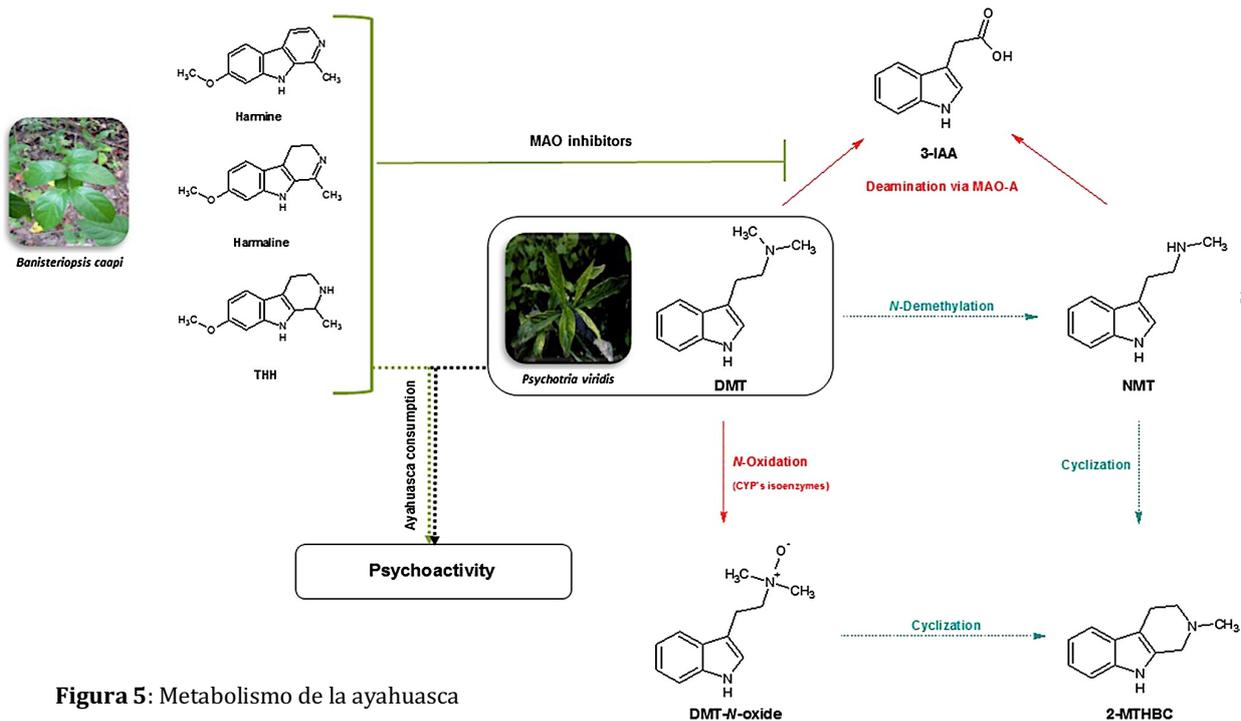


Figura 5: Metabolismo de la ayahuasca

Tras ser consumida de forma oral, los valores máximos, de acuerdo con la escala HRT se obtuvieron pasados 90-120 minutos, lo cual concuerda con los valores máximos de las concentraciones detectadas en plasma de DMT, obtenidas a las 1,5-2h⁶. Entre los β -carbonilos, la harmalina y la THH presentan por su parte las mayores concentraciones en plasma más tarde, en concreto pasados $145 \pm 66,9$ minutos y $174 \pm 39,6$ minutos respectivamente⁶.

Cabe destacar la ausencia de concentraciones plasmáticas medibles de harmina, pero sí de su metabolito harmol que alcanza las concentraciones máximas a los 90-120 minutos, sugiriendo que la harmina es degradada antes de llegar a la circulación y, dado que es el principal inhibidor de la enzima MAO-A y la DMT sigue ejerciendo sus efectos psicoactivos, se cree que la inhibición llevada a cabo por la harmina podría tener lugar de manera periférica, antes de llegar a la sangre, permitiendo la llegada a la circulación de niveles de DMT capaces de evocar los efectos psicoactivos²².

4.4. Toxicología.

Se ha tratado de establecer los valores de la dosis letal 50(DL50) de la ayahuasca en diferentes ensayos llevados a cabo en ratas^{28 29}, en los cuales no se pudo concretar la misma concluyéndose que la DL50 es 50 veces más que la dosis habitual empleada en rituales, correspondiente a 0,52 mg/kg peso corporal de DMT, 5.2 mg/kg de peso corporal de harmina, 0,34 mg/kg de peso corporal de harmalina y 0,66 mg/kg de peso corporal de THH. Se pudo establecer también que la máxima concentración que no causo alteraciones adversas observables (NOAEL), fue dos veces la dosis empleada en rituales durante 28 días de tratamiento crónico²⁸. A la hora de trasladar dichos valores a humanos, se estimó que la LD50 era equivalente a 20 veces la dosis empleada en rituales²⁹.

Las distintas revisiones bibliográficas^{30 31} atribuyen a la ayahuasca un buen perfil de seguridad y tolerabilidad tras un consumo agudo³⁰, siendo los efectos adversos más típicos náuseas y diarreas²², lo cual es causado tanto por las propiedades organolépticas de la decocción, como por su acción serotoninérgica pues aumenta la motilidad intestinal²⁹. En cualquier caso, a los vómitos y diarreas se les atribuyen efectos positivos tanto por parte de los simpatizantes de las diferentes iglesias como el *Santo Daimé*, donde son considerados como un proceso de limpieza como en las distintas medicinas tradicionales amazónicas, donde se les denomina “la purga”, entendida como un proceso de limpieza de los problemas psicológicos y físicos del paciente, siendo una parte fundamental de dichos rituales^{1 22}.

A nivel cardiovascular, la ayahuasca produce, un aumento de 35 mm Hg de las presiones sistólica y diastólica, y de la frecuencia cardiaca de 26 ppm³³, por lo que se considera que, a corto plazo, la ayahuasca presenta un leve riesgo a nivel cardiovascular en pacientes sin otras comorbilidades cardiovasculares, quedando pendiente de estudio sus efectos a largo plazo y en sujetos con patologías cardíacas³².

En distintos estudios se dieron episodios maníacos en personas con trastorno bipolar y aumentos de psicosis y sintomatología maniaca en sujetos con personalidades premórbidas y/o adicciones³⁰. Pese a ello, en la “religión ayahuasquera” *União Do Vegetal* (UDV), Gable pudo confirmar de 13 a 24 casos de un total de 25000 consumiciones en las que la ayahuasca pudo ser la desencadenante de los incidentes psicóticos, lo cual representa una incidencia menor a un 1%, similar a la prevalencia de esquizofrenia en los Estados Unidos³⁴.

En mujeres embarazadas no ha sido posible comprobar la toxicidad del consumo de ayahuasca²⁴. Si ha sido posible su estudio en ratas, donde, un consumo de diez veces la dosis habitualmente empleada en los rituales causó disminuciones en la ganancia de peso en las ratas embarazadas, además de malformaciones viscerales y esqueléticas de los fetos³⁵. Es por ello por lo que se considera una de las áreas donde más investigación se debe desarrollar, pues, el consumo de ayahuasca por parte de mujeres embarazadas en países como Brasil es una práctica habitual¹³.

El uso crónico de ayahuasca de al menos 2 tomas al mes durante entre dos y quince años, es decir, el consumo típico entre los integrantes de la religión del *Santo Daimé*³⁶, tampoco ha sido asociado a trastornos psiquiátricos o déficits neuropsicológicos²⁴. Ejemplo de ello es el estudio realizado por Fábregas donde, consumidores de ayahuasca durante un mínimo de quince años, de acuerdo con el índice de la gravedad de la adicción (ASI), el cual permite realizar un diagnóstico multidimensional de los problemas de la adicción evaluando su gravedad, no presentaron los problemas psicosociales propios de otras drogas de abuso al cabo de un año³⁰.

En cuanto a las interacciones que puede presentar la ayahuasca, cabe destacar que la combinación de inhibidores de la MAO, como los β -carbonilos, con otros inhibidores de la MAO, o con compuestos monoaminérgicos o

serotoninérgicos, como los inhibidores de la recaptación de serotonina u otros antidepresivos, puede dar lugar a síndromes serotoninérgicos²⁴. A su vez, la combinación de inhibidores de la MAO con alimentos que contengan tiramina puede dar lugar a hipertensión³⁷. Así mismo pueden dar lugar a interacciones aquellos fármacos que inhiben al citocromo CYPD6, ya que este interviene en el metabolismo tanto de la harmina como de la harmalina⁶.

4.5. Potencial terapéutico.

La ayahuasca, como cualquier otra sustancia, esta regida bajo el principio de Paracelso por el cual “la dosis hace el veneno”, es decir, una sustancia va a ser tanto remedio como veneno, pero va a ser la dosis la que determine la función que va a desempeñar.

4.5.1. La ayahuasca en el tratamiento trastornos asociados a sustancias.

En primer lugar, la ayahuasca interviene como posible tratamiento para las adicciones aumentando los niveles de serotonina, lo cual, atenúa los efectos propios de la abstinencia. Lo hace a través de distintos mecanismos como son la inhibición de la enzima MAO-A por la acción de los β -carbonilos, y el agonismo ejercido por la DMT sobre los receptores 5HT³².

Por otro lado, va a normalizar los niveles de dopamina en las regiones mesolímbicas del cerebro. Tras el consumo de una droga de abuso, se produce una liberación de dopamina en concentraciones mucho mayores a las liberadas tras estímulos placenteros, produciendo modificaciones en la conectividad de las neuronas que facilitan la repetición de los comportamientos propios de la adicción. A su vez, con el fin de adaptarse a este aumento de dopamina, el cerebro disminuye su producción o bien reduce la capacidad de respuesta a la misma, causando los síntomas propios de la abstinencia³⁸. La ayahuasca estabiliza las concentraciones de dopamina en las regiones mesolímbicas entre unos niveles que sean lo suficientemente elevadas como para no causar dependencia, pero sin llegar a desencadenar las modificaciones en el comportamiento propias de la adicción. Lo consigue gracias a mecanismos que, o bien aumentan, o bien disminuyen la dopamina en las regiones mesolímbicas³². Es capaz de aumentar los niveles de dopamina mediante la inhibición del metabolismo de las catecolaminas llevada a cabo por los β -carbonilos a través de la inhibición de la enzima MAO-A y, en contraposición, la DMT va a disminuir dichas concentraciones a partir de su agonismo por los receptores 5HT_{2A}, un mecanismo que inhiben la liberación de dopamina³².

La estimulación sobre el receptor 5HT_{2A} produce un aumento de la respuesta glutaminérgica, que desencadena la liberación del FNDC, que va a fomentar la producción de genes que afectan a la arquitectura y comunicación entre neuronas, es decir, que va a fomentar en la plasticidad sináptica. Ello facilita tanto la modificación de las adaptaciones sufridas a causa de la adicción como la creación de nuevos circuitos a raíz de nuevos comportamientos³³.

A nivel psicológico, a la ayahuasca se le atribuye la capacidad de inducir visiones relacionadas con memorias autobiográficas, permitiendo procesar traumas reprimidos y examinar experiencias pasadas que pueden estar relacionadas con los comportamientos adictivos de los sujetos, mejorando la toma de decisiones de estos hacia la abstinencia⁶.

Finalmente, la ayahuasca facilita las experiencias trascendentales o místicas que producen cambios en las creencias, los valores personales y la visión del mundo del sujeto, que llevan a reducir el consumo de sustancias adictivas⁶.

A raíz de estas hipótesis sobre el potencial de la ayahuasca en el manejo de las adicciones, se desarrolló un estudio observacional de una terapia de deshabitación basada en un retiro grupal formado por doce sujetos pertenecientes a naciones originarias de Canadá, una subpoblación propensa a la adicción por factores psicológicos y sociales que nunca habían consumido ayahuasca. Durante el retiro de cuatro días, consumieron ayahuasca dos veces, tras lo cual fue evaluado su uso de drogas de abuso en los seis meses posteriores. Los participantes mostraron una disminución significativa en el consumo de tabaco, alcohol y especialmente en el consumo de cocaína^{33 39}.

Para evaluar los efectos de la ayahuasca a corto plazo en el tratamiento de trastornos asociados a sustancias, Berlowitz evaluó en el centro Takiwasi de rehabilitación a las toxicomanías de Perú una terapia que combinaba tratamientos de las medicinas tradicionales amazónicas con métodos psicoterapéuticos occidentales. Su estudio estuvo formado por 53 participantes diagnosticados con adicción a múltiples sustancias, los cuales, al cabo de una semana de haber dejado el centro, mostraron reducciones significativas de la severidad de la adicción, medida a partir del ASI, y del *craving*, medido a partir del *Craving Experience Questionnaire* (CEQ) que emplea 10 ítems para evaluar la frecuencia de este. Además, mejoraron su calidad de vida de acuerdo con los cuestionarios de calidad de vida de la Organización Mundial de la Salud (WHOQOL). Estos resultados sugieren que las terapias desarrolladas en este centro, donde el consumo de la ayahuasca tenía lugar dos veces en un mes, están asociadas a una mejora de los síntomas de la adicción⁴⁰.

5.5.2. La ayahuasca en el tratamiento de trastornos psiquiátricos.

Se cree que gran parte del potencial de la ayahuasca en el tratamiento de trastornos afectivos reside en el agonismo de la DMT sobre los receptores 5HT, cuya expresión se encontró alterada en muestras de pacientes post-mortem que presentaban depresión⁴¹. Dicho agonismo da lugar a la antes mencionada liberación del FNDC, que fomenta la neuroplasticidad y la neurogénesis, el cual se encuentra disminuido en pacientes con depresión, que al iniciar un tratamiento con antidepresivos retoman los niveles estables de dicho factor⁴¹.

La DMT puede también intervenir en el tratamiento de trastornos afectivos a causa de sus efectos antiinflamatorios, pues disminuye los niveles de citoquinas proinflamatorias, cuyo aumento en se ha visto relacionado con trastornos depresivos. La DMT disminuye la expresión y los niveles de las citoquinas proinflamatorias IL-6, IL-8, IL-1 β y TNF- α , además de aumentar la citoquina

antiinflamatoria IL-10. En concreto, tanto el descenso de la TNF- α , como el aumento de la IL-10, son producto del agonismo de la DMT por el receptor sigma 1, lo cual se pudo comprobar a través de experimentos en los que dicho gen fue silenciado⁴¹.

De la misma forma, se cree que los β -carbonilos también pueden tener un papel fundamental para el tratamiento de los trastornos afectivos, de hecho, la inhibición reversible de la MAO-A es un mecanismo empleado por fármacos antidepresivos y ansiolíticos como la moclobemida. Además, la THH inhibe la recaptación de serotonina, un mecanismo ejercido por otros antidepresivos como la fluoxetina ⁴¹.

Finalmente, gracias a técnicas de resonancia magnética, Palhano-Fontes pudo comprobar la capacidad de la ayahuasca para disminuir la actividad de diferentes zonas de la red neuronal por defecto (DMN) (Fig. 6)⁴². En pacientes con depresión se observan aumentos en la activación de la DMN que se asocia con procesos introspectivos y con pensamientos rumiativos, en los que una persona oscila entre distintos aspectos de una cuestión sin llegar a soluciones⁴³.

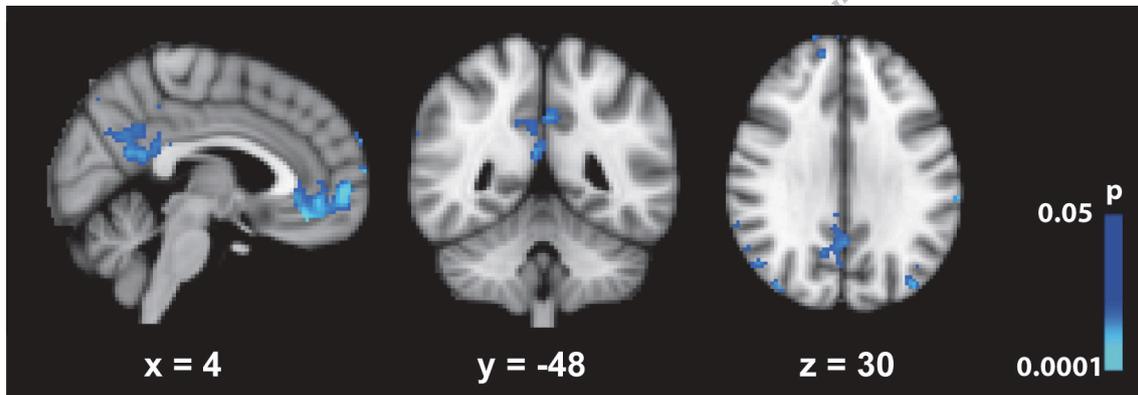


Figura 6: Se muestran las diferencias en la activación de la DMN, antes y después del consumo de ayahuasca

Con el fin de evaluar sus efectos en sujetos que consumían ayahuasca por primera vez, Barbosa llevo a cabo un estudio observacional formado por 28 voluntarios que nunca había probado la ayahuasca. Fueron evaluados de uno a cuatro días previos a su consumo y de una a dos semanas después. Los resultados obtenidos dieron pie a la asociación del consumo de ayahuasca con una disminución en los síntomas psiquiátricos y un aumento de la serenidad y tranquilidad. Seis meses después fueron reevaluados 23 de los 28 participantes iniciales, observándose de nuevo disminuciones en los síntomas psiquiátricos, además de mejoras en la salud mental, optimismo y confianza⁴⁴.

Osorio llevó a cabo el primer ensayo clínico en el que se administró ayahuasca a seis voluntarios con trastornos depresivos recurrentes con el fin de evaluar los efectos de una dosis de ayahuasca en pacientes diagnosticados con depresión. Los valores en las distintas escalas empleadas para evaluar la depresión mostraron una reducción significativa con respecto a los niveles iniciales, pasados uno, siete, y 21 días tras la administración de ayahuasca⁴⁵.

4.6 Aspectos legales

Pese a que la Convención Única sobre Estupefacientes de 1961 establece medidas de fiscalización específicas que deben aplicar los estados sobre plantas que son fuente de estupefacientes como *Cannabis sativa L.*, *Erythroxylum coca* Lam. y *Papaver somniferum L.*, la ayahuasca no queda sometida a dichas regulaciones. Sin embargo, el Convenio de Sustancias Psicotrópicas de 1971 si que somete a fiscalización a la DMT, el alcaloide psicoactivo de *P. viridis*, que forma parte de la Lista I en la que se incluyen sustancias estupefacientes sometidas a rigurosas medidas de control y fiscalización, quedando su consumo limitado a fines estrictamente médicos y científicos⁴.

Una excepción es el consumo en contextos rituales y religiosos que quedó relegado a su acondicionamiento por parte de los Estados, los cuales podían formular una reserva en el momento de su adhesión que les permitiría evitar las obligaciones establecidas en el convenio de 1971 relacionadas con aquellas plantas que crezcan de forma silvestre en su territorio y “que se hayan venido usando tradicionalmente por ciertos grupos reducidos, claramente determinados, en ceremonias mágico-religiosas”⁴.

Por su parte, la Junta Internacional de Estupefacientes (JIFE), organismo creado por los convenios internacionales sobre estupefacientes y psicótrpos para velar por el buen funcionamiento de los mismos, sostiene que no hay ninguna planta que esté sujeta a fiscalización, ni si quiera las que contengan alguno de los ingredientes activos sujetos a fiscalización internacional, ni tampoco las soluciones o mezclas en cualquier estado físico, elaboradas a partir de plantas que contienen esos ingredientes siempre y cuando el principio activo fiscalizado no se encuentre de forma aislada o halla sido obtenido a partir de un proceso de síntesis química, que no se produce en un proceso de decocción como es en la ayahuasca⁴.

Es por ello por lo que, en el panorama internacional, en rasgos generales, las situaciones nacionales con relación al estatus jurídico de la ayahuasca se pueden dividir en tres tipos generales⁴:

- 1) Países en los que existe un vacío legal respecto a la ayahuasca, dado que no es un asunto relevante en el marco de la política pública sobre drogas ni en los ámbitos culturales o religioso, como sería el caso de España, donde la Agencia Española del Medicamento confirma que, aunque la DMT se encuentra fiscalizada, la ayahuasca no está sometida a control de acuerdo con la legislación española.
- 2) Países en los que la ayahuasca está específicamente prohibida, como Francia.
- 3) Países que permiten, y a veces hasta regulan, determinados usos, dejando otros fuera de la legalidad, como pueden ser Brasil, Países Bajos y Canadá, que permiten el uso religioso de la ayahuasca, así como su importación para los mismos, o Perú y Colombia que permiten su uso tradicional.

5. CONCLUSIONES

La ayahuasca ha sufrido un aumento de su popularidad en los últimos años que la ha situado como un prometedor tratamiento para el desarrollo de nuevas terapias.

La interacción con el receptor 5HT_{2A}, involucrado en el procesamiento emocional, la regulación de factores neurotróficos, procesos antiinflamatorios y la modulación de estructuras cerebrales parecen ser los mecanismos más importantes en su perspectiva terapéutica.

A su vez, la activación de dicho receptor es un requisito necesario para desencadenar efectos psicodélicos, requiriéndose más investigación con el fin de determinar que otros mecanismos pueden estar involucrados en la producción de los efectos psicodélicos singulares de la ayahuasca.

La ayahuasca, tanto a largo como a corto plazo, presenta un buen perfil de toxicológico, aunque se precisa un aumento de la investigación en este campo, sobre todo debido a subgrupos poblacionales como aquellos sujetos con historiales de sintomatologías psiquiátricas, y en especial, adolescentes y mujeres embarazadas que pueden ser especialmente susceptibles a desarrollar reacciones adversas.

La ayahuasca muestra resultados satisfactorios para el tratamiento de trastornos psiquiátricos, y asociados a sustancias, siendo necesarios más estudios con el fin de concretar la relevancia de la ayahuasca sobre dichos resultados, y la influencia sobre estos de otros factores como el contexto en el que es consumida.

Ninguna de las plantas que constituyen la ayahuasca se encuentran fiscalizadas de acuerdo con los convenios internacionales, por lo que su fiscalización queda relegada a los diferentes estados.

En España la ayahuasca no se encuentra sometida a ningún control de acuerdo con la legislación española siendo la vía religiosa la única que ofrece cierto amparo para el consumo compartido de la ayahuasca.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Bouso JC, Guimarães R, Grob CS, da Silveira DX, McKenna JD, Barros D et al. Informe técnico 2017 Ayahuasca. ICEERS. 2017.
2. Araújo, AM, Carvalho F, Bastos ML et al. The hallucinogenic world of tryptamines: an updated review. Arch Toxicol. 2015; 89: 1151–1173.
3. Ramachandran P, Zhang N, McLaughlin WB, Luo Y, Handy S, Duke JA, et al. Sequencing the Vine of the Soul: Full Chloroplast Genome Sequence of *Banisteriopsis caapi*. Genome Announc. 2018 J; 6(25): e00203-18.
4. Sánchez C, Bouso JC. Informe sobre políticas de drogas. Ayahuasca de la Amazonía a la aldea global. ICEERS. TNI. 2015.
5. NIDA: Instituto Nacional sobre el Abuso de Drogas; Institutos Nacionales de la Salud; Departamento de Salud y Servicios Humanos de Estados Unidos.
6. Hamill J, Hallak J, Dursun S, Baker G. Ayahuasca: Psychological and Physiologic Effects, Pharmacology and Potential Uses in Addiction and Mental Illness. Curr Neuropharmacol. 2019; 17: 108-128.
7. McKenna D, Riba J. New World Tryptamine Hallucinogens and the Neuroscience of Ayahuasca. Curr Top Behav Neurosci. 2018; 36: 283-311.
8. Laure A, Hannon D. Psychedelic tourism in Mexico, a thriving trend. PASOS Revista De Turismo Y Patrimonio Cultural. 2018; 16(4): 1037-1050.
9. Mendez M. Ayahuasca: una introducción para profesionales chilenos de la salud mental primera parte. GPU. 2015; 11(4): 402-11.
10. Instituto Nacional de Cultura. Declaración Patrimonio Cultural de la nación a los conocimientos y usos tradicionales de la ayahuasca practicados por comunidades nativas amazónicas. Resolución Directoral Nacional, no.836. Lima, Perú. 2008.
11. Naciones Unidas convenios sobre sustancias psicotrópicas 1971.
12. Fotiou E. The role of Indigenous knowledges in psychedelic science. J Psychedelic Stud. 2020; 4(1): 16-23.
13. Estrella EA, Almanza JC, Alarcon F. Ayahuasca: Uses, Phytochemical and Biological Activities. Nat Products Bioprospect. 2019; 9(4):251-265.
14. Araújo JS, Almeida RF, Meira, RM. Taxonomic relevance of leaf anatomy in *Banisteriopsis C.B. Rob.* (Malpighiaceae). Acta Bot Bras. 2020; 34(1): 214-228.
15. Morales-García JA, de la Fuente Revenga M, Alonso-Gil S, et al. The alkaloids of *Banisteriopsis caapi*, the plant source of the Amazonian hallucinogen Ayahuasca, stimulate adult neurogenesis in vitro. Sci Rep. 2017; 7(1): 5309.
16. Winkelman MJ, Sessa B. "Advances in psychedelic medicine: state-of-the-art therapeutic applications". Ed. ABC-CLIO. Santa Barbara CA. 2019.
17. Simão AY, Gonçalves J, Duarte AP, Barroso M, Cristóvão AC, Gallardo E. Toxicological Aspects and Determination of the Main Components of Ayahuasca: A Critical Review. Medicines (Basel). 2019; 6(4): 106.
18. Soares DBS, Duarte LP, Cavalcanti AD, Silva FC, Braga AD, Lopes MTP. et al. *Psychotria viridis*: Chemical constituents from leaves and biological properties. An Acad Bras Cienc. 2017; 89(2): 927-938.
19. Carbonaro TM, Gatch MB. Neuropharmacology of N, N-dimethyltryptamine. Brain Res Bull. 2016; 126(Pt 1): 74–88.
20. Barker SA. N, N-Dimethyltryptamine (DMT), an Endogenous Hallucinogen: Past, Present, and Future Research to Determine Its Role and Function. Front Neurosci. 2018; 12: 536.

21. Saul G. The pharmacological properties of ayahuasca. *Liberabit*. 2015; 21(2): 313-319.
22. Domínguez-Clavé E, Soler J, Elices M, Pascual JC, Álvarez E, de la Fuente Revenga M et al. Ayahuasca: Pharmacology, neuroscience and therapeutic potential. *Brain Res Bull*. 2016; 126: 89-101.
23. Nichols DE. Psychedelics. *Pharmacol Rev*. 2016; 68(2): 264-355.
24. Dos Santos RG, Balthazar FM, Bouso JC, Hallak J. The current state of research on ayahuasca: A systematic review of human studies assessing psychiatric symptoms, neuropsychological functioning, and neuroimaging. *J Psychopharmacol*. 2016; 30(12): 1230-1247.
25. Nguyen L, Lucke-Wold BP, Mookerjee S, Kaushal N, Matsumoto RR. Sigma-1 Receptors and Neurodegenerative Diseases: Towards a Hypothesis of Sigma-1 Receptors as Amplifiers of Neurodegeneration and Neuroprotection. *Adv Exp Med Biol*. 2017; 964: 133-152.
26. Rodrigues A, Almeida F, Vieira-Coelho M. Dimethyltryptamine: Endogenous Role and Therapeutic Potential. *J Psychoactive Drugs*. 2019; (4): 299-310.
27. Dos Santos RG, Hallak J. Effects of the Natural β -Carboline Alkaloid Harmine, a Main Constituent of Ayahuasca, in Memory and in the Hippocampus: A Systematic Literature Review of Preclinical Studies. *J Psychoactive Drugs*. 2017; 49(1): 1-10.
28. Colaço CS, Alves SS, Nolli LM et al. Toxicity of ayahuasca after 28 days daily exposure and effects on monoamines and brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in brain of Wistar rats. *Metab Brain Dis* 2020.
29. Pic-Taylor A, Gueiros da Motta L, Alves J, Melo W, de Fátima Andrade A, Ambrósio L, et al. Behavioural and neurotoxic effects of ayahuasca infusion (*Banisteriopsis caapi* and *Psychotria viridis*) in female Wistar rat. *Behav processes* 2015; 118: 102-10.
30. Orsolini, L, Chiappini, S, Papanti, D, et al. How does ayahuasca work from a psychiatric perspective? Pros and cons of the entheogenic therapy. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*. 2020 e2728.
31. Dos Santos R, G Bouso JC, Alcázar-Córcoles MA, Hallak J. Efficacy, tolerability, and safety of serotonergic psychedelics for the management of mood, anxiety, and substance-use disorders: a systematic review of systematic reviews. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2018; 11(9): 889-902.
32. Aliño M, Gadea M, Pérez, J, Espert R. Ayahuasca: farmacología, efectos agudos, potencial terapéutico y rituales. *Rev Espanola de Drogodepend*. 2015; 40(1): 75.
33. Frecka E, Bokor P, Winkelman M. The Therapeutic Potentials of Ayahuasca: Possible Effects against Various Diseases of Civilization. *Front Pharmacol*. 2016; 7:35.
34. Dos Santos RG, Bouso JC, Hallak JEC. Ayahuasca, dimethyltryptamine, and psychosis: a systematic review of human studies. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2017; 7(4): 141-157.
35. da Motta L, de Morais JA, Tavares ACAM, Vianna LMS, Mortari MR, Amorim RFB. Maternal and developmental toxicity of the hallucinogenic plant-based beverage ayahuasca in rats. *Reprod Toxicol*. 2018; 77: 143-153.
36. Bouso JC, Palhano-Fontes F, Rodríguez-Fornells A, Ribeiro S, Sanches R, Crippa JA. Long-term use of psychedelic drugs is associated with differences in brain structure and personality in humans. *Eur Neuropharmacol* 2015; 25(4):483-92.

37. Djamshidian A, Bernschneider-Reif S, Poewe W, Lees AJ. *Banisteriopsis caapi*, a Forgotten Potential Therapy for Parkinson's Disease? *Mov Disord Clin Pract*. 2016; 3: 19-26.
38. NIDA. "Las drogas, el cerebro y la conducta: la ciencia de la adicción." National Institute on Drug Abuse. 2018.
39. Argento E, Capler R, Thomas G, Lucas P, Tupper KW. Exploring ayahuasca-assisted therapy for addiction: A qualitative analysis of preliminary findings among an Indigenous community in Canada. *Drug Alcohol Rev*. 2019; 38: 781-789.
40. Berlowitz I, Walt H, Ghasarian C, Mendive F, Martin-Soelch C. Short-Term Treatment Effects of a Substance Use Disorder Therapy Involving Traditional Amazonian Medicine. *J of Psychoactive Drug*. 2019; 51(4): 323-334.
41. Dos Santos RG, Osório FL, Crippa JA, Riba J, Zuardi AW, Hallak JE. Antidepressive, anxiolytic, and antiaddictive effects of ayahuasca, psilocybin and lysergic acid diethylamide (LSD): a systematic review of clinical trials published in the last 25 years. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2016; 6(3): 193-213.
42. Palhano-Fontes F, Andrade KC, Tofoli LF, Santos AC, Crippa JA, Hallak JE, et al. The psychedelic state induced by ayahuasca modulates the activity and connectivity of the default mode network. *PLoS One*. 2015; 18; 10(2): e0118143.
43. Pasquini L, Palhano-Fontes L, Araujo DB. Subacute Effects of the Psychedelic Ayahuasca on the Salience and Default Mode Networks. *J Psychopharmacol*. 2020; 1-13.
44. Dos Santos RG, Osório FL, Crippa JA, Hallak JE. Antidepressive and anxiolytic effects of ayahuasca: a systematic literature review of animal and human studies. *Braz J Psychiatry*. 2016; 38(1): 65-72.
45. Osório F, Sanches R, Macedo L, dos Santos RG, Maia-de-Oliveira J, Wichert-Ana L, et al. Antidepressant effects of a single dose of ayahuasca in patients with recurrent depression: a preliminary report. *Rev Bras Psiquiatr*. 2015; 37(1): 13-20.