

LAS PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS DEL AYAHUASCA

THE PHARMACOLOGICAL PROPERTIES OF AYAHUASCA

Guillermo Saúl Escobar Cornejo*
Universidad Complutense de Madrid, España

Recibido: 15 de agosto de 2014

Aceptado: 21 de agosto de 2015

RESUMEN

Se describe las características químicas y los efectos del consumo del ayahuasca para conocer el estado actual de los descubrimientos existentes hasta la fecha sobre sus propiedades farmacocinéticas. Se realizó una revisión bibliográfica sobre estudios del ayahuasca hasta el año 2013 en inglés, español y portugués en las bases de datos de PubMed, PsycINFO, Psyke, Psicodoc y Redalyc, así como en capítulos de libros y bibliografía relacionada obtenida de investigaciones afines. Se concluye que uno de los componentes del ayahuasca, la harmina, puede ser utilizada para tratar diferentes patologías.

Palabras clave: Ayahuasca, alucinógenos, farmacocinética, toxicidad.

ABSTRACT

It describes the chemical characteristics and the effects of Ayahuasca consumption, in order to know the current status of the discoveries to date regarding their pharmacological properties. A literature review was performed on studies of ayahuasca until 2013 in English, Spanish, and Portuguese in the databases of PubMed, PsycINFO, Psyke, Psicodoc, and Redalyc; as well as chapters in books and literature obtained from related research. It is concluded that one of the components of ayahuasca – harmine – can be used to treat different pathologies.

Keywords: Ayahuasca, hallucinogens, pharmacological, toxicity

Introducción

Los alucinógenos o psicodélicos son un grupo de sustancias psicoactivas que producen intensos efectos sobre la mente, que se adaptan bien a la fisiología humana, y no son consideradas drogas de adicción, pues no promueven su consumo compulsivo ni inducen un síndrome de abstinencia (Quirce-Balma, Badilla-Baltodano, Badilla-Chaves, Martínez-Herrera y Rodríguez, 2010). La ayahuasca es una preparación psicoactiva a base de plantas alucinógenas, que generalmente tiene como ingredientes a la *Banisteriopsis caapi*, rica en β -carbolinas, especialmente harmina, tetrahidroharmina (THH) y

harmalina. Puede ser preparada también con *Psychotria viridis*, rica en dimetiltriptamina (DMT), que es un agonista de los receptores de serotonina 2A, 2C/1A con efectos alucinógenos. Como se sabe, las β -carbolinas funcionan como inhibidores reversibles de la enzima monoamino oxidasa A (MAO-A), involucrada en la inhibición del metabolismo de la DMT en el intestino, facilitando así su llegada al sistema nervioso central (Dos Santos, 2011).

Debido al desconocimiento sobre los efectos del consumo del ayahuasca a corto y a largo plazo en los seres humanos, a que ha sido utilizada por décadas con fines rituales por las poblaciones mestizas del Perú y

* guillermoescobarc@gmail.com
LIBERABIT: Lima (Perú) 21(2): 313-319, 2015

Colombia (Luna, 2011), y a que su uso se vuelve cada vez más frecuente es que nace el interés por realizar esta revisión bibliográfica, que tiene como objetivo determinar qué componentes de esta bebida serían causantes de los diversos efectos que se le atribuyen y dar a conocer ciertas propiedades desconocidas hasta el momento.

Resultados de investigaciones

Farmacología y toxicidad

La harmina es conocida como inhibidor de la enzima mono amino oxidasa, pero también tiene alta afinidad por la enzima cuyo nombre viene del inglés Dual specificity tyrosine-phosphorylation-regulated kinase 1A (DYRK1A), moderada afinidad por el receptor 5HT_{2A}, imidazolina 12 y el transportador de dopamina (Brierley y Davidson, 2012).

El modelo clásico de farmacocinética del ayahuasca, propuesto por primera vez por Holmstedt y Lindgren (1967) y seguidamente confirmado por McKenna, Towers y Abbott (1984), sugiere que la harmina inhibe MAO-A en el hígado e intestinos, atenúa la degradación de primer paso de DMT y así facilita su entrada al sistema circulatorio y los subsecuentes efectos psicoactivos. Las posibles interacciones químicas hacen referencia a la combinación del ayahuasca con antidepresivos o sustancias similares a inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o triptófano, en general podrían producir síndrome serotoninérgico, además del potencial peligro al consumir Ecstasy con ayahuasca (Frecka, 2007).

Efectos de la administración aguda del ayahuasca. Diferentes estudios reportan significativas modificaciones perceptuales, cognitivas y afectivas. No se encontraron evidencias clínicas relevantes de alteraciones en índices hematológicos o indicadores bioquímicos de la función del hígado en un experimento con humanos (Riba et al., 2001). Estudios con EEG reportan que la ayahuasca reduce la actividad de la unión temporo-parieto-occipital, corteza temporal y en regiones frontomediales, áreas que comprenden las cortezas de asociación somatosensorial, auditiva y visual, la corteza de asociación temporoparietal y también estructuras paralímbicas, que son relevantes en la emoción y procesos de memoria (Riba, Anderer, Jané, Saletu y Barbanoj, 2004). Por otro lado, se reportó que la ayahuasca no altera la calidad del sueño. En cuanto a su

inicio y su mantenimiento, se observó que la ayahuasca inhibe el sueño REM, reduciendo su duración (Barbanoj et al., 2008). Es importante mencionar que la inhibición del sueño REM es también provocada por fármacos antidepresivos (Scherschlicht, Polc, Schneeberger, Steiner y Haefely, 1982; Vogel, Buffenstein, Minter y Hennessey, 1990). Del mismo modo, la supresión del sueño REM es utilizada como terapia no convencional para tratar la depresión (Leibenluft y Wehr, 1992).

Se registró un riesgo moderado cardiovascular relacionado con el consumo del ayahuasca en voluntarios sanos, pues se observó un aumento moderado en la presión arterial sistólica, diastólica y aumento moderado de la tasa cardíaca (Dos Santos, Grasa et al., 2012; Riba et al., 2001). En otro estudio relacionado, 6 voluntarios presentaron alteraciones de la presión sanguínea que cumplían criterios diagnósticos de hipertensión. Uno de los voluntarios mostró alteraciones de la frecuencia cardíaca que cumplían con los criterios diagnósticos de taquicardia (Riba y Barbanoj, 2005).

Se evidencia un incremento en los niveles plasmáticos de prolactina, cortisol y hormona de crecimiento después del consumo del ayahuasca y las medidas de las funciones del sistema autónomo como la temperatura, respiración, medidas pupilares, estuvieron moderadamente alteradas (Callaway, McKenna et al., 1999; Callaway, Raymon et al., 1996). La función de la dopamina en el lóbulo anterior de la glándula pituitaria es inhibir la liberación de prolactina, por lo que el aumento de prolactina reportado sugiere la disminución de dopamina en esta estructura. El efecto inmunológico del consumo del ayahuasca incluyó modificaciones dependientes del tiempo en subtipos de linfocitos CD4 y CD3, los cuales se mostraron disminuidos (Dos Santos, Grasa et al., 2012, Dos Santos, Valle et al., 2011). Los efectos adversos más frecuentes encontrados en algunos estudios fueron las náuseas y los vómitos (Dos Santos, Grasa et al., 2012; Riba y Barbanoj, 2005; Riba et al., 2001).

Existen reportes sobre las interacciones de los alcaloides del ayahuasca con otros compuestos químicos o drogas de abuso con consecuencias potencialmente adversas e incluso fatales (Lima y Tófoli, 2011; Lima, Naves, Motta, Migueli y Brito, 2002; Sklerov, Levine,

Moore, King y Fowler, 2005; Warren, 2004). No está clara la acción directa del ayahuasca como principal protagonista de estos efectos. El artículo de Callaway, Grob et al., (2006) critica los resultados obtenidos en los estudios anteriormente mencionados.

Efectos de la administración crónica del ayahuasca. Se encontró un aumento en los sitios de unión para 5HT en las plaquetas en sangre de consumidores del ayahuasca ($n = 13$), lo que sugiere un cambio en la actividad sináptica de 5HT, con aumento de su producción y liberación (Callaway, Airaksinen, McKenna, Brito y Grob, 1994). Posteriormente, se midió los problemas relacionados con el potencial abuso de drogas en consumidores habituales del ayahuasca y se concluyó que, en general, el empleo ritual del ayahuasca en usuarios actualmente activos no parece estar asociado con los efectos psicosociales nocivos normalmente causados por otras drogas de abuso (Fábregas et al., 2010). En otro estudio se evaluó personalidad, psicopatología, actitudes de vida y el rendimiento neuropsicológico en usuarios del ayahuasca ($n = 127$) y controles ($n = 115$) al inicio y después de un año, y no se encontraron pruebas de desajuste psicológico y en la salud mental en el grupo de consumidores habituales del ayahuasca (Bouso et al., 2012).

De momento, no se encuentra evidencia científica clara que reporte efectos tóxicos del ayahuasca en mujeres embarazadas o en los niños nacidos de mujeres consumidoras del ayahuasca en estado de gestación, pese a que el consumo ritual del ayahuasca es practicado desde hace siglos (Labate, 2011).

Ayahuasca y tratamiento para la adicción

La literatura sugiere que el consumo tradicional de esta preparación en el marco social tiene un riesgo mínimo de potencial abuso o en la formación de dependencia (Gable, 2007). Una entrevista psiquiátrica estructurada realizada a 15 usuarios brasileños del ayahuasca con un consumo semanal durante 10 años reveló que en ese momento ninguno presentó trastorno de abuso de alcohol, depresión o ansiedad, 5 de los 15 tuvieron previamente desorden de abuso de alcohol y 5 de ellos tuvieron trastorno depresivo mayor o trastorno de ansiedad fóbica (Grob et al., 1996). Otro estudio basado en entrevistas a 32 norteamericanos miembros de la iglesia Santo Daime,

con un consumo semanal, que participaron en promedio de 269 ceremonias, reportó que 24 participantes tuvieron abuso o dependencia de alcohol y drogas, de los cuales 22 estuvieron en total remisión al momento de la entrevista (Halpern, Sherwood, Passie, Blackwell y Rutenber, 2008). En otro estudio con un muestra mayor de casos de usuarios del ayahuasca (95 participantes), con un consumo de dos veces por mes, durante 15 años, se reportó que el uso de alcohol, barbitúricos, sedantes, cocaína, anfetaminas y solventes se redujo en los usuarios actuales del ayahuasca. Sin embargo, todos los usuarios del ayahuasca usaron previamente cannabis y continuaron usándolo (Fábregas et al., 2010). El centro Takiwasi en Perú donde se brinda tratamiento para la adicción utilizando ayahuasca (con un promedio de 20 sesiones durante 6 meses) como el componente nuclear del protocolo terapéutico (Mabit, 1996) realizó un estudio que ha informado de los primeros 175 pacientes que participaron desde 1992 hasta 1997, de los cuales el 67 % fue dependiente a la pasta básica de cocaína y el 80 % al alcohol o al alcohol y otras sustancias. El seguimiento de los participantes por al menos dos años después de haber dejado el centro mostró que el 54 % evitó la recaída, y adicionalmente demostraron indicadores de reintegración social y profesional, capacidad de soporte familiar (Mabit, 2002). Estudios preclínicos de harmina han mostrado efectos neurobiológicos significativos en un número de objetivos moleculares estableciendo una importancia cada vez más resaltante en el sistema dopaminérgico y de la drogodependencia. Esto incluye la potente inhibición de DYRK1A (Bain et al., 2007), una muy potente inhibición de la MAO-A (Schwarz, Houghton, Rose, Jenner y Lees, 2003), moderada afinidad por los receptores 5HT_{2A} (Grella, Teitler, Smith, Herrick- Davis y Glennon, 2003), sitio de unión a los receptores de imidazolina I₂ (Husbands et al., 2001), e inhibición de los DAT a elevadas concentraciones (Drucker Raikoff, Neafsey y Collins, 1990).

Uso terapéutico del ayahuasca en enfermedades neurodegenerativas

Los alucinógenos estimulan las neuronas piramidales dependientes de glutamato ubicadas en la capa V de la corteza prefrontal, involucradas en el aprendizaje, memoria y control del estrés (Adams, 2009), y aumentan la concentración de glutamato extracelular vía receptores

5HT_{2A}, con lo que activan receptores AMPA y NMDA, y aumentan BDNF (Vollenweider y Kometer, 2010).

Otras investigaciones reportaron además de alcaloides de la β -carbolinas, tetrahidrhoarmina y harmina otros componentes pertenecientes a las proantocianidinas como la epicatequina y procianidina, las cuales tienen efecto antioxidante (Wang et al., 2010). La inhibición de la MAO por harmina y harmalina proporciona protección contra la neurodegeneración, y tiene potencial valor terapéutico para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (Serrano, Cardozo y Sánchez, 2001). Estos resultados en conjunto apoyan los potenciales usos del ayahuasca, la cual contiene *B. caapi*, en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson (Serrano et al., 2001; Schwarz et al., 2003). Se sugiere que el extracto estandarizado de *B. caapi* puede ser útil para las enfermedades neurodegenerativas por su efecto combinado de proantocianidinas y alcaloides de β -carbolinas, las cuales le proporcionan efectos inhibitorias de la MAO-B, propiedades antioxidantes y antineurodegenerativas (Heo y Lee, 2005), mientras que la inhibición de la MAO aumenta la liberación de dopamina en las células del cerebro (Schwarz et al., 2003), lo cual podría evitar su deterioro.

La harmina ha sido probada en modelos parkinsonianos y ha incrementado el flujo de dopamina en el estriado en roedores (Schwarz et al., 2003). Además de su acción antioxidante y mecanismos dependientes de inhibidores MAO, la harmina también puede inhibir DYRK1A, así como las neurofibras asociadas con la enfermedad de Alzheimer (Sitz et al., 2008).

Uso del ayahuasca en ansiedad y depresión

Los IMAO han sido usados en el tratamiento de la depresión (Stahl y Felker, 2008) y en la enfermedad de Parkinson, como se ha mencionado en el apartado anterior. Por esta razón, los psicodélicos pueden modular correctivamente el sistema de circuitos prefrontal-límbico que está implicado en la patofisiología de los desórdenes afectivos y del humor como la ansiedad y depresión (Vollenweider y Kometer 2010).

Se estudió los efectos de la harmina cuando es administrada crónicamente. En el modelo de deterioro crónico del estrés de la depresión, la harmina (15mg/kg x

7 días) revirtió la anhedonia y normalizó la hormona adrenocorticotropina (ACTH) y los niveles de BDNF (Fortunato et al., 2010a) y cuando se administró por 14 días, la harmina redujo la inmovilidad en la prueba de nado forzado y aumentó los niveles de BDNF en el hipocampo (Fortunato et al., 2010b). Los sitios de unión de la imidazolina han sido sugeridos como nuevos objetivos para los antidepresivos (Holt, 2003). Otro estudio de administración aguda del ayahuasca en tres mujeres con diagnóstico de depresión no reportó reacciones adversas serias, lo que sugiere una buena tolerabilidad de este grupo de pacientes para el uso del ayahuasca (Osório et al., 2011).

Uso del ayahuasca en trastornos psiquiátricos y de la identidad sexual

Se investigó los efectos a corto plazo en los síntomas psicológicos y psiquiátricos en usuarios noveles del ayahuasca, los cuales describieron una reducción significativa de la intensidad de los síntomas psiquiátricos en el transcurso de la semana después de la experiencia con la ayahuasca (Barbosa, Giglio y Dalgalarondo, 2005).

También se encuentra en la literatura la utilidad del ayahuasca para mejorar la autoaceptación de personas gays y lesbianas: profundizó sus relaciones y ayudó a redefinirse a sí mismo de forma positiva, incluyendo la aceptación de su orientación sexual (Cavnar, 2011). La utilidad anteriormente mencionada está relacionada a otro estudio que sugiere la mejora de la tasa del pensamiento, el cual gira en torno a contenidos personales psicológicos que desencadenan en un mejor entendimiento personal (Riba et al., 2001).

Uso terapéutico del ayahuasca en neoplasias

Se identifica a la harmina como un nuevo activador de p53 involucrado en la señal de inhibición de la angiogénesis y crecimiento tumoral. La harmina indujo la fosforilación de p53 interfiriendo de esta forma en la interacción entre p53 y la proteína MDM2, también previno la degradación de p53 e hizo posible su acumulación en el núcleo de las células endoteliales seguido de un incremento en la actividad de transcripción. Se evidencia que no solo indujo el detenimiento del ciclo de las células endoteliales, sino que también detuvo la formación de

tubos y la inducción de neovascularización en tejido de córnea en ratones. Finalmente, la harmina inhibe el crecimiento tumoral por la reducción de angiogénesis (Dai et al., 2012).

Conclusiones

Pese a la literatura que reporta consecuencias adversas tras el uso del ayahuasca, que han sido criticadas en otras investigaciones, parece ser que es bien tolerada por el organismo; sin embargo, es necesaria una revisión exhaustiva de los estudios que reportan brotes psicóticos y experiencias mortales tras su consumo.

La reducción del consumo de sustancias de abuso, excepto de cannabis, en los usuarios del ayahuasca y las hipótesis sobre sus mecanismos de acción, sugieren que las propiedades farmacológicas de sus componentes poseen cierta eficacia y deben estudiarse con más detalle.

Se ha estudiado el uso terapéutico en otras patologías como alzhéimer, párkinson, depresión, síntomas psiquiátricos y en otros casos como son los problemas de identidad sexual, autoaceptación, toma de decisiones y neoplasias, lo que ha generado el descubrimiento de mecanismos y el planteamiento de hipótesis que sugieren que la ayahuasca podría ser útil también en estos casos.

Los reportes en el campo de las enfermedades neurodegenerativas no aclaran hasta qué punto la liberación de glutamato mediante los receptores 5HT_{2A} puede contribuir al BDNF sin llegar a producir excitotoxicidad.

Es importante aclarar que el objetivo de esta revisión no es fomentar el consumo de sustancias psicoactivas de cualquier tipo, sino más bien describir las propiedades de los componentes que forman parte de la preparación del ayahuasca, como lo es la harmina, sustancia de la cual se encuentra mayor número de investigaciones que reportan propiedades terapéuticas que la hacen ver como un alcaloide prometedor para el desarrollo de nuevos tratamientos para diferentes patologías.

Referencias

- Adams, J. (2009). Chemical Interactions with Pyramidal Neurons in Layer 5 of the Cerebral Cortex: Control of Pain and Anxiety. *Current Medicinal Chemistry*, 16(27), 3476-3479.
- Bain, J., Plater, L., Elliott, M., Shpiro, N., Hastie, C., McLauchlan, H., ... & Cohen, P. (2007). The Selectivity of Protein Kinase Inhibitors: a Further Update. *Biochemical Journal*, 408(3), 297-315.
- Barbanoj, M. J., Riba, J., Clos, S., Giménez, S., Grasa, E., & Romero, S. (2008). Daytime Ayahuasca Administration Modulates REM and Slow-Wave Sleep in Healthy Volunteers. *Psychopharmacology*, 196(2), 315-326.
- Barbosa, P. C. R., Giglio, J. S., & Dalgalarondo, P. (2005). Altered States of Consciousness and Short-Term Psychological After-Effects Induced by the First Time Ritual Use of Ayahuasca in an Urban Context in Brazil. *Journal of Psychoactive Drugs*, 37(2), 193-201.
- Bouso, J. C., González, D., Fondevila, S., Cutchet, M., Fernández, X., Barbosa, P. C. R., ... & Riba, J. (2012). Personality, Psychopathology, Life Attitudes and Neuropsychological Performance among Ritual Users of Ayahuasca: a Longitudinal Study. *PLoS One*, 7(8), e42421.
- Brierley, D. I. & Davidson, C. (2012). Developments in Harmine Pharmacology- Implications for Ayahuasca Use and Drug-Dependence Treatment. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 39(2), 263-272.
- 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*, 116(3), 385-387.
- Callaway, J. C., Raymon, L. P., Hearn, W. L., McKenna, D. J., Grob, C. S., Brito, G. S., & Mash, D. C. (1996). Quantitation of N, N-dimethyltryptamine and Harmala Alkaloids in Human Plasma after Oral Dosing with Ayahuasca. *Journal of Analytical Toxicology*, 20(6), 492-497.
- Callaway, J. C., McKenna, D. J., Grob, C. S., Brito, G., Raymon, L. P., Poland, R. E., ... & Mash, D. C. (1999). Pharmacokinetics of Hoasca Alkaloids in Healthy Humans. *Journal of Ethnopharmacology*, 65(3), 243-256.
- Callaway, J. C., Grob, C. S., McKenna, D. J., Nichols, D. E., Shulgins, A., & Tupper, K. W. (2006). A Demand for Clarity Regarding a Case Report on the Ingestion of 5-methoxy-N, N-dimethyltryptamine (5-MeO-DMT) in an Ayahuasca Preparation. *Journal of Analytical Toxicology*, 30(6), 406-407.
- Cavnar, C. (2011). *The Effects of Participation in Ayahuasca Rituals on Gays' and Lesbians' Self Perception* (Disertación doctoral). John F. Kennedy University, Pleasant Hill, CA. Recuperado de http://www.neip.info/upd_blob/0001/1455.pdf

- Dai, F., Chen, Y., Song, Y., Huang, L., Zhai, D., Dong, Y., ... & Yi, Z. (2012). A Natural Small Molecule Harmine Inhibits Angiogenesis and Suppresses Tumour Growth Through Activation of p53 in Endothelial Cells. *PloS One*, 7(12), e52162.
- Drucker, G., Raikoff, K., Neafsey, E. J., & Collins, M. A. (1990). Dopamine Uptake Inhibitory Capacities of β -Carboline and 3, 4-Dihydro- β -Carboline Analogs of N-Methyl-4-Phenyl-1, 2, 3, 6-Tetrahydropyridine (MPTP) Oxidation Products. *Brain Research*, 509(1), 125-133.
- Fábregas, J. M., González, D., Fondevila, S., Cutchet, M., Fernández, X., Barbosa, P. C. R., ... & Bouso, J. C. (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., ... & Quevedo, J. (2010a). Effects of β -Carboline Harmine on Behavioral and Physiological Parameters Observed in the Chronic Mild Stress Model: Further Evidence of Antidepressant Properties. *Brain Research Bulletin*, 81(4), 491-496.
- Fortunato, J. J., Réus, G. Z., Kirsch, T. R., Stringari, R. B., Fries, G. R., Kapczinski, F., ... & Quevedo, J. (2010b). Chronic Administration of Harmine Elicits Antidepressant-Like Effects and Increases BDNF Levels in Rat Hippocampus. *Journal of Neural Transmission*, 117(10), 1131-1137.
- Frecska, E. (2007). Therapeutic Guidelines: Dangers and Contra-Indications in Therapeutic Applications of Hallucinogens. *Psychedelic Medicine: New Evidence for Hallucinogenic Substances as Treatments*, 1, 69-95.
- Gable, R. S. (2007). Risk assessment of ritual use of oral dimethyltryptamine (DMT) and harmala alkaloids. *Addiction*, 102(1), 24-34.
- Grella, B., Teitler, M., Smith, C., Herrick-Davis, K., & Glennon, R. A. (2003). Binding of β -Carbolines at 5-HT₂ Serotonin Receptors. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 13(24), 4421-4425.
- Grob, C. S., McKenna, D. J., Callaway, J. C., Brito, G. S., Neves, E. S., Oberlaender, G., ... & Boone, K. B. (1996). Human Psychopharmacology of Hoasca, a Plant Hallucinogen Used in Ritual Context in Brazil. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 184(2), 86-94.
- Halpern, J. H., Sherwood, A. R., Passie, T., Blackwell, K. C., & Rutenber, A. J. (2008). Evidence of Health and Safety in American Members of a Religion Who Use a Hallucinogenic Sacrament. *Medical Science Monitor*, 14(8), SR15-SR22.
- Heo, H. J. & Lee, C. Y. (2005). Epicatechin and Catechin in Cocoa Inhibit Amyloid β Protein Induced Apoptosis. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 53(5), 1445-1448.
- Holmstedt, B. O. & Lindgren, J. (1967). Chemical Constituents and Pharmacology of South American Snuffs. *Psychopharmacology Bulletin*, 4(3), 16.
- Holt, A. (2003). Imidazoline Binding Sites on Receptors and Enzymes: Emerging Targets for Novel Antidepressant Drugs? *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 28(6), 409-414.
- Husbands, S. M., Glennon, R. A., Gorgerat, S., Gough, R., Tyacke, R., Crosby, J., ... & Hudson, A. L. (2001). β -carboline Binding to Imidazoline Receptors. *Drug and Alcohol Dependence*, 64(2), 203-208.
- Labate, B. C. (2011). Consumption of Ayahuasca by Children and Pregnant Women: Medical Controversies and Religious Perspectives. *Journal of Psychoactive Drugs*, 43(1), 27-35.
- Leibenluft, E. & Wehr, T. A. (1992). Is Sleep Deprivation Useful in the Treatment of Depression? *The American Journal of Psychiatry*, 149(2), 159.
- Lima, F. A. S. & Tófoli, L. F. (2011). An Epidemiological Surveillance System by the UDV: Mental Health Recommendations Concerning the Religious Use of Hoasca. En B. C. Labate & H. Jungaberle (Eds.), *The Internationalization of Ayahuasca* (pp.185-189). Zürich: LIT Verlag Münster.
- Lima, F., Naves, M., Motta, J., Migueli, J., & Brito, G. (2002). Sistema de monitoramento psiquiátrico em usuários do chá hoasca. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, 24.
- Luna, L. E. (2011). Indigenous and Mestizo Use of Ayahuasca: an Overview. En R. G. dos Santos (Ed), *The Ethnopharmacology of Ayahuasca* (pp. 1-21). Recuperado de <http://ejournal.narotama.ac.id/files/Indigenous%20and%20mestizo%20use%20of%20Ayahuasca.%20An%20overview.pdf>
- Mabit, J. (1996). Takiwasi: Ayahuasca and Shamanism in Addiction Therapy. *MAPS Newsletter*, 6(3), 34-40.
- Mabit, J. (2002). Using Indigenous Medicinal Knowledge to Treat Drug Addiction. *MAPS Bull*, 12(2), 25-32.
- McKenna, D. J., Towers, G. N., & Abbott, F. (1984). Monoamine Oxidase Inhibitors in South American Hallucinogenic Plants: Tryptamine and β -Carboline Constituents of Ayahuasca. *Journal of Ethnopharmacology*, 10(2), 195-223.
- Osório, F. L., Macedo, L. R. H. de, Sousa, J. P. M. de, Pinto, J. P., Quevedo, J., Souza Crippa, J. A. de, & Hallak, J. E. C. (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* (pp. 75-85). Recuperado de http://srv1.iceers.org/docs/science/ayahuasca/Rafael_Guimares_The%20Ethnopharmacology_of_Ayahuasca/EthnopharmAyahuasca_Chapter5.pdf
- Quirce-Balma, C. M., Badilla-Baltodano, B., Badilla-Chaves, S., Martínez-Herrera, M., & Rodríguez, J. M. (2010). Los alucinógenos: su historia, antropología, química y farmacología. *Psicogente* 13(23), 174-192.
- Riba, J. (2003a). *Human pharmacology of Ayahuasca* (Tesis doctoral). Universitat Autònoma de Barcelona, España.

- Recuperado de <http://www.tdx.cesca.es/TDX-0701104-165104/>
- Riba, J. & Barbanoj, M. J. (2005). Bringing Ayahuasca to the Clinical Research Laboratory. *Journal of Psychoactive Drugs*, 37(2), 219-230.
- Riba, J., Anderer, P., Jané F., Saletu, B., & Barbanoj, M. J. (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(1), 89-101.
- Riba, J., Rodríguez-Fornells, A., Urbano, G., Morte, A., Antonijoa, R., Montero, M., ... & Barbanoj, M. J. (2001). Subjective Effects and Tolerability of the South American Psychoactive Beverage Ayahuasca in Healthy Volunteers. *Psychopharmacology*, 154(1), 85-95.
- Santos, R. G. dos. (2011). *Ayahuasca: Physiological and Subjective Effects, Comparison with d-amphetamine, and Repeated Dose Assessment* (Tesis doctoral). Universitat Autònoma de Barcelona, España. Recuperado de <https://www.educacion.gob.es/teseo/mostrarRef.do>
- Santos, R. G. dos, Valle, M., Bouso, J. C., Nomdedéu, J. F., Rodríguez-Espinosa, J., McIlhenny, E. H., ... & Riba, J. (2011). Autonomic, Neuroendocrine, and Immunological Effects of Ayahuasca: a Comparative Study with d-amphetamine. *Journal of Clinical. Psychopharmacology*, 31(6), 717-726.
- Santos, R. G. dos, Grasa, E., Valle, M., Ballester, M. R., Bouso, J. C., Nomdedéu, J. F., ... & Riba, J. (2012). Pharmacology of Ayahuasca Administered in Two Repeated Doses. *Psychopharmacology*, 219(4), 1039-1053.
- Scherschlicht, R., Polc, P., Schneeberger, J., Steiner, M., & Haefely, W. (1982). Selective Suppression of Rapid Eye Movement Sleep (REMS) in Cats by Typical and Atypical Antidepressants. *Advances in Biochemical Psychopharmacology*, 31, 359-364.
- Schwarz, M. J., Houghton, P. J., Rose, S., Jenner, P., & Lees, A. D. (2003). Activities of Extract and Constituents of *Banisteriopsis caapi* Relevant to Parkinsonism. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 75(3), 627-633.
- Serrano, M., Cardozo, F., & Sánchez, J. (2001). Effects of *Banisteriopsis caapi* Extract on Parkinson's disease. *The Scientific Review of Alternative Medicine*, 5(3), 127-132.
- Sitz, J. H., Baumgärtel, K., Hämmerle, B., Papadopoulos, C., Hekerman, P., Tejedor, F. J., ... & Lutz, B. (2008). The Down Syndrome Candidate Dual-Specificity Tyrosine Phosphorylation-Regulated Kinase 1A Phosphorylates the Neurodegeneration-Related Septin 4. *Neuroscience*, 157(3), 596-605.
- Sklerov, J., Levine, B., Moore, K. A., King, T., & Fowler, D. (2005). A Fatal Intoxication Following the Ingestion of 5-Methoxy-N, N-Dimethyltryptamine in an Ayahuasca Preparation. *Journal of Analytical Toxicology*, 29(8), 838-841.
- Stahl, S. M. & Felker, A. (2008). Monoamine Oxidase Inhibitors: a Modern Guide to an Unrequited Class of Antidepressants. *CNS Spectrums*, 13(10), 855-871.
- Vogel, G. W., Buffenstein, A., Minter, K., & Hennessey, A. (1990). Drug Effects on REM Sleep and on Endogenous Depression. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 14(1), 49-63.
- Vollenweider, F. X. & Kometer, M. (2010). The Neurobiology of Psychedelic Drugs: Implications for the Treatment of Mood Disorders. *Nature Reviews Neuroscience*, 11(9), 642-651.
- Wang, Y. H., Samoylenko, V., Tekwani, B. L., Khan, I. A., Miller, L. S., Chaurasiya, N. D., ... & Muhammad, I. (2010). Composition, Standardization and Chemical Profiling of *Banisteriopsis caapi*, a Plant for the Treatment of Neurodegenerative Disorders Relevant to Parkinson's Disease. *Journal of Ethnopharmacology*, 128(3), 662-671.
- Warren, R. J. (2004). Fatal Nicotine Intoxication Resulting from the Ingestión of «Ayahuasca». *Journal of Analytical Toxicology*, 28(4), 287.

* Universidad Complutense de Madrid, España