



Ayahuasca: N, N-dimetiltriptamina (DMT) una Herramienta Psicodélica con Posibles Propiedades Psicoplastogénicas

Ayahuasca: N, N-dimethyltryptamine (DMT) a Psychedelic tool with Psychoplastogenic Properties

Fernando Alcino da Silva Ponciano¹

Heulália Teodora Cerqueira Gonçalves¹

RESUMEN

Ayahuasca, un té utilizado inicialmente por pueblos amerindios, con fines medicinales, religiosos y sacramentales, y luego se difundió en muchas partes del mundo en contextos urbanos, que, además de su uso religioso y espiritual, también el uso recreativo. El té de ayahuasca contiene un perfil químico bien característico de compuestos alcaloides psicoactivos que son N, N-dimetiltriptamina (DMT) de estructura de triptamina y alcaloides de harmala con estructura de β -carbolina, que, administrados vía oral, en sinergia, actúan sobre receptores en las células, principalmente en el sistema nervioso central. La activación de receptores 5-HT_{1A/1B/1D/2A/2B/2C/6/7}, receptores intracelulares Sigma-1 (S1R) y receptores TAAR1, receptores glutamatérgicos, y la modulación del sistema dopaminérgico, pueden explicar sus propiedades terapéuticas antidepressivas, y anti-adictivas del té. La activación específica del receptor 5-HT_{2A}, aún no totalmente elucidada, aparentemente posee propiedades inductoras de la plasticidad neuronal, propiedades llamada de psicoplastogénicas, estimulando la neurogénesis, proliferación, migración, y diferenciación neuronal, aumentando la complejidad del árbol dendrítico, estimulando la neuritogénesis y/ espinogénesis, estimulando la formación de sinapsis in vitro y in vivo, en cultura de células y en ratones. Propiedades estas que, si bien es-

ABSTRACT

Ayahuasca, a tea initially used by Amerindian people, for medicinal, religious and sacramental purposes, and later spread in many parts of the world in urban contexts, which, in addition to its religious and spiritual use, also recreational use. The ayahuasca tea contains a very characteristic chemical profile consisting of psychoactive alkaloids that are N, N-dimethyltryptamine (DMT) with tryptamine structure, and harmala alkaloids with a β -carboline structure, which administered orally, in synergy, acts on receptors in cells, mainly in central nervous system. The activation of the 5-HT_{1A/1B/1D/2A/2B/2C/6/7} receptors, Sigma-1 (S1R) intracellular receptors and TAAR1 receptors, glutamatergic receptors, and by modulation of the dopaminergic system, may explain its antidepressant and anti-addictive therapeutic properties. The specific activation of receptor 5-HT_{2A}, not yet fully elucidated, apparently has properties that induce neuronal plasticity, a property called psychoplastogenic, stimulating neurogenesis, proliferation, migration and neuronal differentiation, increasing the complexity of dendritic tree, stimulating the neurogenesis, spinogenesis and synapse formation in vitro and in vivo, in cell culture and in mice. These properties, if properly studied, can be used in modern medicine, helping in various health disorders as a possible complementary tool.

Fecha de recepción: octubre 2022; fecha de aceptación: noviembre 2022

¹ Carrera de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Privada María Serrana, Ciudad del Este, Paraguay.

Autor de correspondencia: Fernando Alcino da Silva Ponciano. Email: biomedicofernando@gmail.com



Este es un artículo publicado en acceso abierto bajo una Licencia Creative Commons.

tudiadas pueden ser utilizadas en la medicina moderna como una posible herramienta complementaria en varios trastornos de la salud.

Palabras claves: Alcaloide, Ayahuasca, β -carbolinas, Beta-carbolinas, DMT, Harmala, Neurociencia, Psicoplastogénicas, Psicoplastogeno.

INTRODUCCIÓN

El término “ayahuasca” es derivado de la lengua quechua, de los pueblos indígenas de América del sur, principalmente encontrados en Argentina, Brasil, Bolivia, Chile, Ecuador y Perú, habitualmente traducida como “liana/vid de las almas” (Liester y Prickett, 2012). La bebida, tradicionalmente, es hecha a partir de la cocción acuosa extensiva, de la combinación de dos o más plantas, para obtener los compuestos alcaloides psicoactivos (Callaway et al., 1999; Liester y Prickett, 2012). Así las diferentes variaciones del té pueden ser obtenidas a partir de 90 especies herbales (Brito-da-Costa et al., 2020).

La combinación usual de la producción de la ayahuasca, se obtiene principalmente por el procesamiento de las hojas de *Psychotria viridis* (familia Rubiaceae), conocida como “chacrona”, o mismo “planta reina”, que tiene altas concentraciones compuestos de la clase de las triptaminas y la liana/*yspo Banisteriopsis caapi* (familia Malpighiaceae) conocido como mariri, jagube, hoasca, con altas concentraciones de compuestos de la clase de las β -carbolinas (Callaway et al., 1999; Chambers, et al., 2020; Katchborian-Neto et al., 2022; Rodríguez et al., 2022).

El producto de esta cocción es la combinación que contiene un perfil químico característico de compuestos alcaloides, las triptaminas y β -carbolinas. Los alcaloides de harmala, de esqueleto químico en estructura β -carbolina, que son harmina (HRE, también conocida como banisterina), tetrahidroharmina (THH), harmalina (HRL), harmalol y harmol. El psicoactivo principal, N, N-dimetiltriptamina (DMT), de la clase de las triptaminas, un potente psicodélico de corta duración, también reportado N-metiltriptamina (NMT) (Brito-da-Costa et al., 2020; Chambers, 2020; McKenna, 2004; Riba et al., 2012). Propiedad importante es que harmalol es inhibidor de la monoaminoxidasa (MAO), y que la HRE y HRL son inhibidoras reversibles de la monoaminoxidasa-A (MAO-A), en-

Keywords: Alkaloid, Ayahuasca, β -carbolines, Beta-carbolinas, DMT, Harmala, Neuroscience, Psychoplastogen, Psychoplastogenic.

zima presente en el organismo humano y que degradaría el DMT si administrado de manera aislada vía oral (Callaway et al., 1999; Chambers et al., 2020). Así, de esa manera, disminuyendo la degradación del DMT, por la inhibición de la MAO-A, por los inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO), los niveles de DMT aumentan, en la ingestión de la ayahuasca, facilitando la psicoactividad del DMT, principalmente en receptores serotoninérgicos, y por consecuencia, aumentando la actividad serotoninérgica central y periférica (Callaway et al., 1999), el conjunto de sustancias, un preparado activo vía oral, que aislados no tenían efecto solos (McKenna, 2004).

El consumo agudo de ayahuasca induce un estado transitorio de conciencia modificado, caracterizado por la introspección, visiones y memorias autobiográficas y emocionales (Domínguez-Clavé et al., 2016). El consumo de ayahuasca ha sido reportado como seguro y bien tolerado en individuos saludables, provocando efectos comunes transitorios como vómito, diarrea y agotamiento (Brito-da-Costa et al., 2020; Dos Santos et al., 2016). Efectos adversos y tóxicos, potencialmente letales, han sido reportados en individuos con uso concomitante de otras drogas y con historial personal y familiar de trastornos psiquiátricos (Brito-da-Costa et al., 2020).

Psicodélicos, incluyendo el DMT de la ayahuasca, inducen cambios sinápticos, estructurales y funcionales. La neuroplasticidad es como un mecanismo de acción convergente para estos nuevos antidepresivos de acción rápida (Aleksandrova y Phillips, 2021).

La correlación neuronal de efectos subjetivos y terapéuticos de ayahuasca y otros psicodélicos, parecen involucrar agonismo de los receptores 5-HT_{2A} expresados en regiones frontales y paralímbicas del cerebro, implicadas en procesamiento emocional, introspección, memoria y sentido del “yo” (Dos Santos et al., 2016).

Este trabajo de revisión de literatura tie-

ne como objetivo describir el té de ayahuasca, su composición y una breve descripción de sus efectos a nivel somático, neural y psíquico en la administración exógena de DMT vía oral, por consumo del té de ayahuasca. Se describe brevemente la síntesis endógena de la molécula de DMT y los mecanismos de síntesis. Se relatan también interacciones del DMT con algunos receptores en células diana principalmente con el receptor serotoninérgico 5-HT_{2A} y sus propiedades psicoplastogénicas en estudios presentados hechos *in vitro* e *in vivo*. Se pretende introducir, también, nuevas perspectivas a respecto del uso del té de ayahuasca en contexto interdisciplinario, integrando contextos de bioquímica, medicina, neurociencias, neurofisiología, neurofarmacología, psiquiatría, fomentando la investigación científica, extrayendo datos, y proporcionando una amplia visión de las propiedades terapéuticas de esta bebida ancestral a nuestra sociedad en tiempos contemporáneos.

Para componer esta revisión de literatura, en la fecha de 27 de Octubre de 2022, se utilizó la base de datos online “PubMed”, de la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos, utilizando el término “ayahuasca”, dónde, 504 investigaciones científicas publicados desde 1953 a 2022 fueron encontrados. Así también, de la misma manera, el término “psychoplastogen”, fué utilizado, dónde fueron encontrados 7 artículos de investigación publicados desde 2018 a 2022. A partir de un análisis de los títulos y resúmenes de todas estas investigaciones, utilizándose como criterio de selección, para una mejor apreciación de los datos, la fecha de publicación más reciente y la presencia de palabras clave. Así, fueron seleccionados 30 artículos de investigación, 27 utilizando el primer término de búsqueda y 3 para el segundo. Palabras clave utilizadas como “alkaloids”, “ayahuasca”, “ β -carboline”, “beta-carboline”, “DMT”, “harmala”, “IMAO”, “psychedelic”, “tryptamine” fueron utilizadas para esta selección. Para la traducción y adaptación desde el idioma inglés para español, fueron utilizadas herramientas online “Cambridge Dictionary”, “Google Tradutor”, “Diccionario de la lengua española de la Real Academia Española” y para la descripción con vocabulario controlado por medio del Descriptor en Ciencias de la Salud/ Medical Subject Headings (DeCS/MeSH).

DESARROLLO

El té de ayahuasca

Producido a partir de una combinación

de especies nativas amazónicas, la ayahuasca, etnomedicina de algunos pueblos nativos, utilizada desde tiempos precolombinos, a cuencas de los ríos Orinoco y Amazonas en regiones de Brasil, Bolivia, Ecuador y Perú, en Sudamérica, utilizada con fines medicinales, espirituales y culturales (Callaway et al., 1999; Estrella-Parra et al., 2019). La ayahuasca, es un té, que estando presente en distintas poblaciones nativas en variadas regiones, etnias y culturas, es conocido por muchos nombres, como por ejemplo caapi, hoasca, daime, natem, yagè, jagube, entre otros (Brito-da-Costa et al., 2020; Callaway et al., 1999; Estrella-Parra et al., 2019; Katchborian-Neto et al., 2022). En el siglo XXI su uso se diseminó por más allá de las poblaciones nativas indígenas, de manera a integrarse en prácticas religiosas sincréticas urbanas de poblaciones no indígenas (Tupper, 2008). En este contexto de uso urbano, particularmente en Brasil, el uso de la bebida ancestral de los nativos en un sincretismo de doctrinas religiosas y filosóficas judío, cristianas y africanas Emergen iglesias como “Santo Daime”, “União do Vegetal (UDV)” y “Barquinha”, que utilizan la ayahuasca de manera psicoespiritual como un sacramento (Callaway et al., 1999). Prácticas neochamánicas con la utilización de la ingesta de ayahuasca, se ha expandido globalmente dentro grupos psicoespirituales, en Estados Unidos, Europa y Oceanía (Katchborian-Neto et al., 2022; Rodríguez et al., 2022). Esta bebida herbal, la ayahuasca, está en auge en nuestro tiempo no solo por su uso en estos rituales religiosos e investigaciones científicas, sino también por el aumento y difusión de su uso en contextos recreativos (Brito-da-Costa et al., 2020).

Producción y composición del té de ayahuasca

La combinación usual de la producción de la ayahuasca, se obtiene principalmente por el procesamiento de la planta *Psychotria viridis*, conocida como chacrona, como principal fuente de triptaminas, incluso el DMT y la liana *Banisteriopsis caapi*, conocida también como jagube, para obtención sustancias de la clase β -carbolineas, los alcaloides de harmala (Rodríguez et al., 2022). En la cocción de especies vegetales alternativamente utilizadas como fuente de DMT, además de la *P. viridis*, que es utilizada en Perú, la *Diplopterys cabrerana*, conocida como chali-ponga, es utilizada en regiones de Ecuador y Putumayo Colombiano, o también, *Mimosa hostilis*/*Mimosa tenuiflora*, popular conocida como jurema preta,, presente en regiones de la caatinga brasileña (Amariz et al., 2022; Brito-da-Cos-

ta et al.2020/ Callaway et al., 1999; Chambers et al., 2020). Ya, en sustitución a la especie *B. caapi*, como fuente de β -carbolicinas, suelen ser utilizadas otras variedades más del género *Banisteriopsis* spp., como *B. longialata*, *B. lútea*, *B. martiniana*, *B. muricata* u otra planta, la *Peganum harmala*. También se encuentra el uso de plantas como *Nicotiana tabacum*, popularmente conocido como tabaco, y también especies de los géneros *Brugmansia* spp., y *Brunfelsia* spp. (Brito-da-Costa et al., 2020)

Esta extensa variedad vegetal utilizada en la preparación del té de ayahuasca hace que la composición sea discretamente variable (Brito-da-Costa et al., 2020; Chambers et al., 2020). Además del DMT, N-metiltriptamina (NMT) es una triptamina también es encontrada en menores proporciones. Comúnmente, HRE y THH son sustancias encontradas en mayor cantidad y, HRL y harmol, en menor cantidad (Chambers et al., 2020). Rodrigues et al., en su investigación de sustancias alcaloides y no alcaloides presentes en varias muestras de ayahuasca, identificó la fructosa, como compuesto no alcaloide en mayor cantidad. Glucosa, etanol, acetato y lactato son también encontrados pero en menor proporción. De los sólidos suspensos en la bebida, HRE es encontrada en mayor proporción (2022).

Consumo vía oral del té ayahuasca

La experiencia con uso de ayahuasca puede ser dividida en tres etapas. La primera fase puede involucrar apariciones de imágenes vividas que pueden incluir patrones geométricos, luces, animales, visiones de la naturaleza. Sensaciones de mareo y náuseas con vómitos pueden ocurrir en esta fase. La segunda fase es dicha como un contacto con un mundo espiritual, con obtención de informaciones útiles para la propia persona. La tercera etapa involucra el desaparecimiento de las visiones y una disminución de la náusea y una sensación de agotamiento aparece (Liester y Prickett, 2012).

Los efectos farmacológicos de la ayahuasca son mayormente atribuidos a la sinergia entre el DMT y los alcaloides de harmala, principalmente la HRL y la THH, que tradicionalmente son encontrados en la bebida (Chambers et al., 2020).

Efectos bioquímicos de la ayahuasca identificados en el trabajo presentado por Liester y Prickett (2012). Primero que, por la acción del DMT en el sistema serotoninérgico, como agonista de los receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A} mayoritariamente, que tienen esta propiedad

alucinógena (Brito-da-Costa et al., 2020; Dos Santos et al., 2016; Liester y Prickett, 2012). Ya, el segundo efecto, generado por los alcaloides de harmala con propiedades IMAO-A, HRE, HRL y harmalol, y propiedad débilmente inhibidora de la recaptación de serotonina del THH, aumentando niveles de monoaminas en el cuerpo humano, incluyendo niveles de dopamina, serotonina y norepinefrina, evitando la rotura de estas sustancias (Callaway et al., 1999, Chambers, 2020). Tercero, la ayahuasca está asociada con la alteración de niveles hormonales, aumentando la prolactina, cortisol y hormona del crecimiento, en los primeros 120 minutos post ingestión del té (Brito-da-Costa et al., 2020; Liester y Prickett, 2012).

Efectos de la ingestión oral aguda de ayahuasca es bien tolerada en pacientes sanos (Dos Santos et al., 2016). Alucinógenos como agonistas del receptor 5-HT_{2A} se han demostrado producir patrones cerebrales similares a un estado de sueño (Barker, 2018). Efectos del consumo de ayahuasca incluyen mareo, náusea, emesis, y diarrea. También hay un aumento de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial (Brito-da-Costa et al., 2020). Temblor, mareo, midriasis, sinestesia y sensación de hormigueo, son efectos neurológicos reportados. Cambios en la percepción de la temperatura corporal y sensibilidad cutánea. (Brito-da-Costa et al., 2020; Liester y Prickett, 2012). Los efectos típicamente duran de 6 h a 12 h, que ocurren en estado de lucidez en cuál no hay pérdida de la claridad del pensamiento, y típicamente no hay pérdida de conciencia. Efectos subjetivos en un pico entre 1,5 h y 2 h bajando a las 4 h. Presenta alteraciones en la percepción, en las emociones y en el pensamiento (Dos Santos et al., 2016; Liester y Prickett, 2012). Alteraciones de la percepción del sensorio, con frecuencia incluyen imágenes visuales que ocurren mientras el individuo está despierto, pero con los ojos cerrados. Sonidos de agua fluyendo, lluvia, personas cantando, voces hablando. Sentimientos de felicidad, tristeza, temor, asombro, ansiedad, miedo, rejuvenecimiento, esperanza pueden ser intensificados, incluso, experimentados simultáneamente. Hay un aumento en la tasa del pensamiento, que, a menudo se centran en el contenido psicológico y recuerdos personales y proporcionan una nueva visión de las preocupaciones personales. Experiencias descritas como “trascendentales” son reportadas con visiones de una realidad espiritual, un sentido alterado de espacio y tiempo, infabilidad, percepciones intuitivas, fuera de experiencias corporales y

sentimientos de integración con la naturaleza y con el universo son reportados. Un constante estado de bienestar suele persistir hasta después que los efectos de la percepción, cognitiva y afectiva se disipan (Liester y Prickett, 2012). De acuerdo con las herramientas de evaluación en cuestionarios sistematizados Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) y Young Mania Rating Scale (YMRS), presentó aumento transitorio en los síntomas psicóticos y de manía, respectivamente. Bajos niveles de en la escala de desesperación y ansiedad, utilizando las herramientas Beck Hopelessness Scale y Anxiety Sensitivity Index - Revised, respectivamente, son reportados (Dos Santos et al. 2016).

Efectos subagudos están asociados con una significativa reducción de la intensidad de síntomas psiquiátricos menores, como desesperanza, síntomas de pánico y ansiedad en la semana posterior a la experiencia con ayahuasca (Dos Santos et al. 2016).

Bouso et al. en un estudio con tomografía computada mostró significantes diferencias en estructuras del cerebro de usuarios regulares de ayahuasca, con adelgazamiento en el córtex posterior del cíngulo, un punto llave de la red en modo predeterminado, inversamente proporcional con la intensidad y duración del uso previo de ayahuasca y con las puntuaciones de autotrascendencia, un rasgo de personalidad que mide la religiosidad, los sentimientos transpersonales y la espiritualidad (2015).

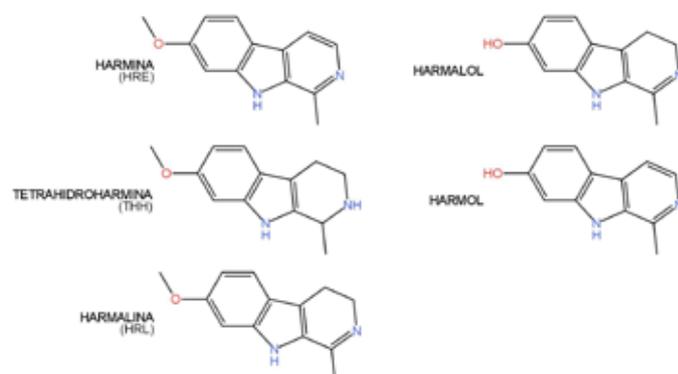
Todavía, la experiencia con ayahuasca puede ser terapéutica para algunas personas y puede ser incómoda para otras (Dos Santos et al., 2016). El uso sub agudo y a largo plazo de ayahuasca no se asoció con un aumento de la psicopatología o los déficits cognitivos, y se asoció con un estado de ánimo y una cognición mejorados, una mayor espiritualidad y una impulsividad reducida (Dos Santos et al., 2016). El uso de psicodélicos, incluso el DMT y ayahuasca, son más seguras que sustancias como cocaína, opiáceos, o mismo nicotina y alcohol, con la ventaja de carecer del potencial de abuso, característico de estas antiguas drogas (Brito-da-Costa, 2020).

Ayahuasca y sus compuestos β -carbólicos: Los alcaloides de harmala

Parte de las sustancias del té de ayahuasca, son sustancias en estructura de β -carbólicos, que son HRE, THH, HRL, harmalol y harmol, represen-

tados químicamente en la Figura 1, también llamados alcaloides de harmala, desde que HRE fué aislada por la primera vez en la planta *Peganum harmala* (Brito-da-Costa et al., 2020). Los alcaloides de harmala tienen la propiedad inhibitoria de la enzima monoaminooxidasas (MAO), una clase de enzimas presentes en membranas mitocondriales de células de sangre, hígado, riñones, bazo, estómago, cerebro y intestinos. Las MAO de los tejidos son enzimas amino oxidorreductasas, responsables, además de degradar el DMT, también una variedad de aminas biogénicas, endógenas y exógenas, y otros tipos de neurotransmisores en el cerebro. Las enzimas MAO tienen dos isoformas, MAO-A, que en el cuerpo humano está presente en el hígado, vascularización pulmonar, tracto gastrointestinal y placenta, y la MAO-B que está presente en las plaquetas de la sangre. Serotonina y triptaminas relacionadas a la molécula de DMT son substratos específicos para MAO-A. Los alcaloides de harmala, con sus propiedades IMAO, impiden la desaminación oxidativa oral del DMT con sus propiedades inhibitorias reversibles de la MAO-A. (Berlowitz et al., 2022; Brito-da-Costa et al., 2020; McKenna, 2004; Riba et al., 2012; Sub Laban y Saadabadi, 2022). Así, de esa manera sincrónica y sinérgica, en consumo oral del té de ayahuasca, la inhibición de la MAO-A, en el metabolismo de primer paso, pre-sistémico, por los IMAO, permite que, la administración de altas concentraciones de DMT, que cruce fácilmente la barrera hematoencefálica, que, al llegar al sistema nervioso central, permite una potente acción psicotrópica (Brito-da-Costa et al., 2020; Cameron y Olson, 2018).

Figura 1
Representación estructural química de los alcaloides de estructura en β -carbólicos, también llamadas alcaloides de harmala, encontradas en la ayahuasca



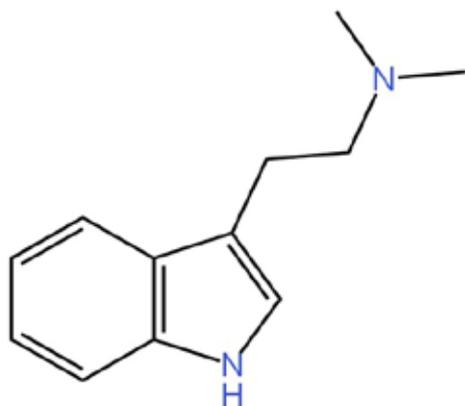
Fuente: (Adaptados por los autores Berlowitz et al. 2022; Brito-da-Costa, 2020; Chamber et al., 2020)

Ayahuasca y sus compuestos en triptaminas: La molécula de DMT

Investigaciones involucrando distintas vías de administración de la molécula de DMT, se observó que el DMT administrado en forma del té de ayahuasca y también en la llamada "pharmahuasca" oral, que es la administración de DMT y con inhibidores de MAO en concentraciones estandarizadas en cápsula, hay el aumento de la psicoactividad (Barker, 2022). Ya en la vía intramuscular, el DMT aislado desaparece rápidamente del plasma sanguíneo (Riba et al., 2012), y que, en vía intravenosa, por inhalación, o fumado o sublimado, se torna casi indetectable en 1 h post administración (Barker, 2022; Riba et al., 2012).

Estructuralmente, como en la Figura 2, la molécula de DMT es sencilla, de pequeño peso molecular de base libre 188,27 g/mol e hidrofóbica con $\log P = 2,573$, características que permiten fácilmente cruzar la barrera hematoencefálica. Químicamente es relatada como un compuesto natural, tal cual la serotonina y melatonina, que, estructuralmente, poseen un núcleo de triptamina (TA) (Cameron y Olson, 2018). In vivo, en ratones, la dosis letal, corresponde a 15,1 mg/kg DMT, que es 50 veces más alta que la dosis habitual en uso ceremonial (Brito-da-Costa et al., 2020).

Figura 2
Estructura química de la molécula de DMT



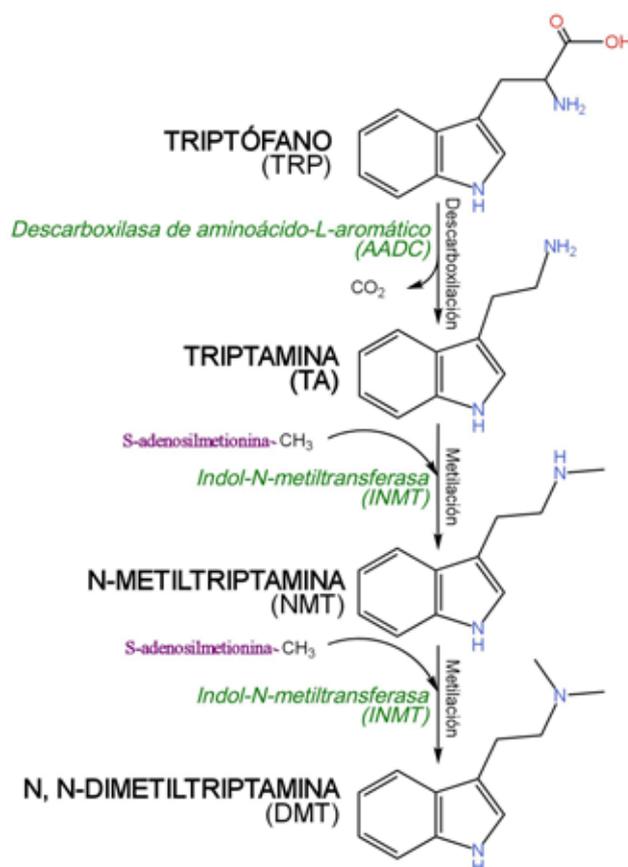
Fuente: (Adaptado de Berlowitz et al., 2022; Rodríguez et al., (2022).

El DMT interactúa con una variedad de receptores ionotrópicos y metabotrópicos (James et al., 2022). DMT tiene afinidad con una variedad de receptores serotoninérgicos y no serotoninérgicos, nombrados receptores 5-HT1A/1B/1D/2A/2B/2C/5A/6/7, receptores intracelulares Sigma-1 (S1R) y receptores TAAR1, receptores glutamatérgicos y modula el sistema dopaminérgico, que suelen explicar la gran variedad de potenciales efectos terapéuticos reportados por el uso de ayahuasca. (Baker, 2018; Brito-da-Costa et al., 2020; James et al., 2022,).

La estimulación de los receptores 5-HT2A pueden tener efectos de larga duración. Investigaciones científicas revelan que psicodélicos agonistas del receptor 5-HT2A estimulan genes de expresión inmediata temprana, que codifican factores como c-fos, egr-1 y egr-2. También hay un aumento en el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), factores estos que están involucrados en la plasticidad sináptica y pueden estar asociados a varios aspectos de la cognición, como memoria y atención. Receptores Sigma-1 (S1R) asociados con los retículos endoplásmicos, modulan la actividad de otras proteínas promoviendo la plasticidad neuronal a través de la formación de espinas dendríticas (Domínguez-Clavé et al., 2016).

El sistema bioquímico de la Figura 3, que describe la biosíntesis de la molécula de DMT, es formada a partir del aminoácido nutricionalmente esencial, el triptófano (TRP). El TRP, por su vez, es convertido en triptamina (TA), por una enzima llamada descarboxilasa de aminoácido-L-aromático (AADC). Siguiendo la descarboxilación, se añade en la molécula de TA, dos grupos metilos, o sea, la molécula de TA es dimetilada utilizando S-adenosilmetionina (SAM) como fuente donadora de grupos químicos funcionales metilo. Así, la enzima, indol-N-metiltransferasa (INMT) ancla estos grupos metilos en la molécula de TA, en primer momento formando la N-metiltryptamina (NMT), con un metilo resultante de la primera metilación, y después, finalmente, DMT, con dos metilos como resultado de la segunda metilación (Brito-da-Costa et al., 2020; Callaway et al., 1996; Dean et al., 2019, Riba et al., 2012).

Figura 3
Ciclo de síntesis bioquímica de DMT



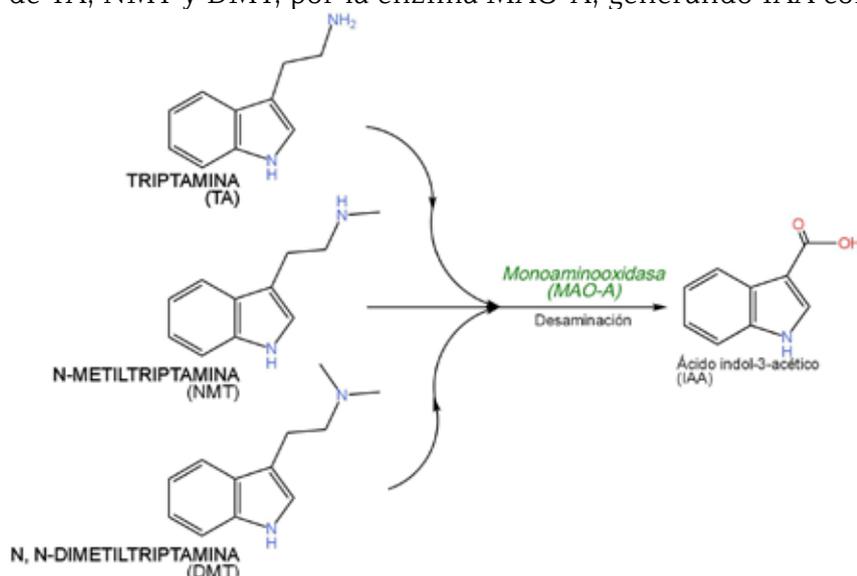
Fuente: (adaptado de Baker et al., 2018; Riba et al., 2012).

Metabolización de las moléculas presentes en la ayahuasca:

En las rutas de degradación de las moléculas de la clase de las triptaminas, como en la Figura 4, tanto TA, NMT y DMT son descompuestas por la vía de desaminación utilizando las enzimas MAO como catalizadores, generando un metabolito en común, el ácido indol-3-acético (IAA), el metabolito más importante de la degradación de las triptaminas (Baker et al., 2018; Brito-da-Costa, 2020; Riba et al., 2012).

Figura 4

Ruta de degradación bioquímica de las triptaminas consumidas en la ayahuasca. Esta ruta, utiliza de la desaminación de TA, NMT y DMT, por la enzima MAO-A, generando IAA como metabolito común

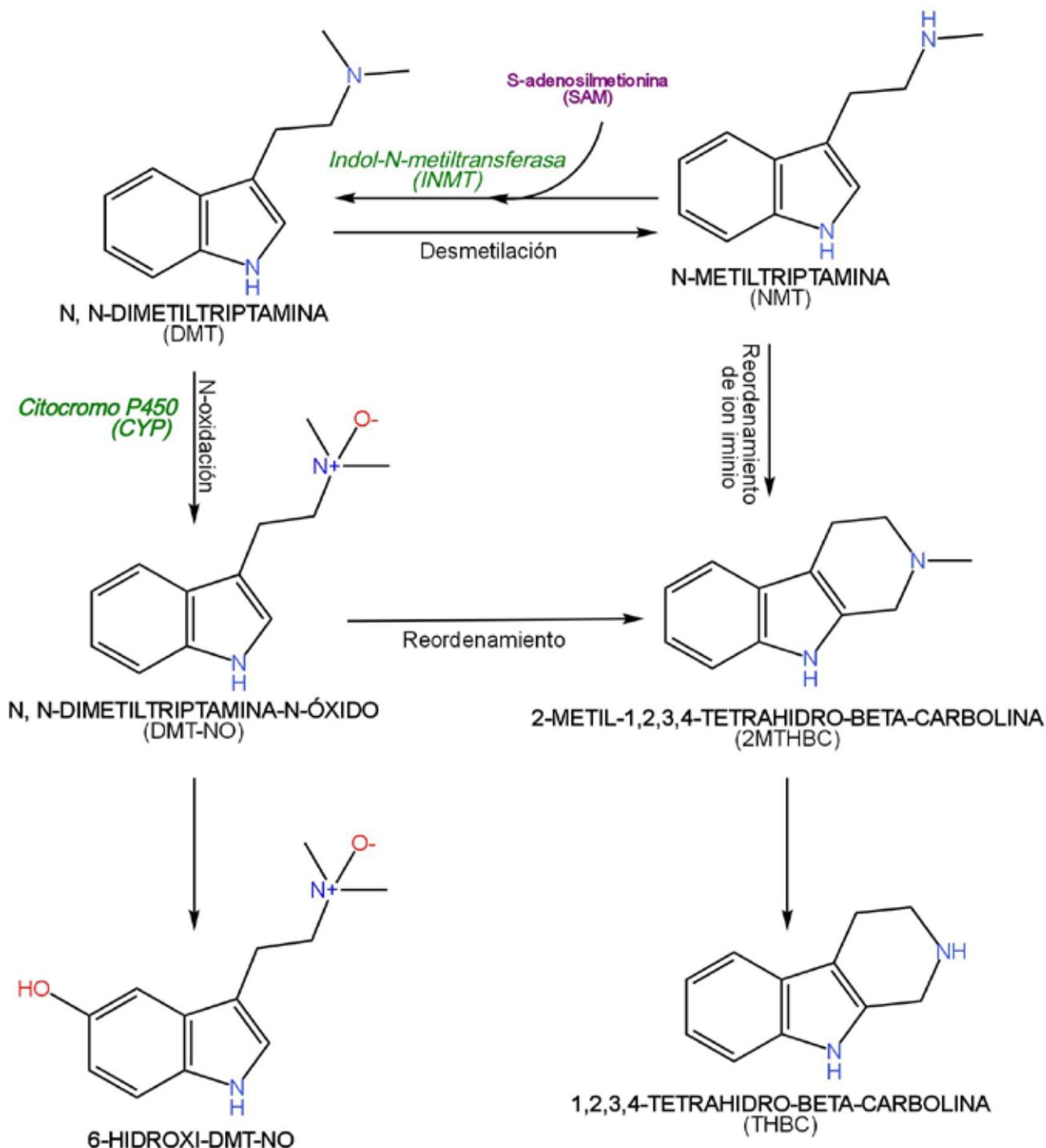


Fuente: (Adaptado de Baker et al., 2018; Brito-da-Costa, 2020; Riba et al., 2012).

El DMT por su vez, como en la Figura 5, es convertido, por la enzima citocromo P450 (CYP) en la vía de N-oxidación, generando el DMT-N-óxido (DMT-NO) como segundo metabolito más abundante después del IAA. Dos otras sustancias fueron identificados como metabolitos, el 2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-β-carbolina (2MTHBC), que es un metabolito común de NMT y DMT-NO por vía reordenamiento de ion iminio y N-oxidación, respectivamente, y el hay también reportes de los metabolitos 1,2,3,4-tetrahidro-β-carbolina (THBC), 6-hidroxi-DMT, 6-hidroxi-DMT-N-óxido y ácido 6 hidroxi-indol-acético, pero aún no hay estudios sobre estas rutas metabólicas (Barker, 2018; Brito-da-Costa et al., 2020; Riba et al., 2012).

Figura 5

Degradación de la molécula de DMT por dos rutas metabólicas, la N-oxidación y desmetilación para romper partes de la molécula.



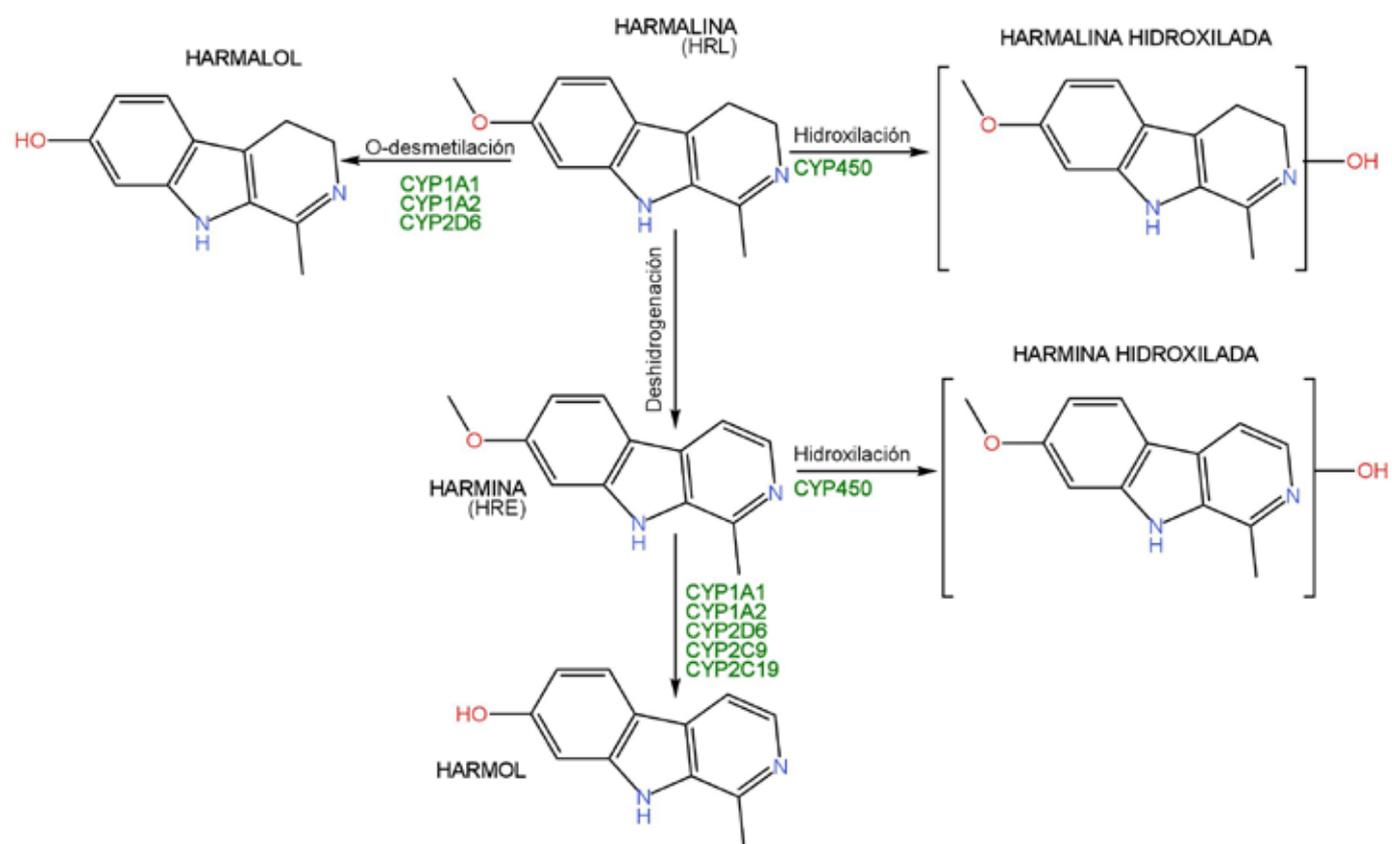
Fuente: (Adaptado de Barker, 2018; Brito-da-Costa et al., 2020; Riba et al., 2012).

El metabolito 2 THBC es generado a partir de DMT-NO y NMT por reordenamientos moleculares. Ya el 6-hidroxi-DMT-NO es formado también a partir de DMT-NO

En una investigación, Riba et al., en análisis de muestras de orina identificaron que, en la administración per os de DMT, son excretados 68% de DMT y metabolitos relacionados. Menos de 1% de la dosis de DMT es excretada sin modificaciones, y el 50% fue excretado en forma de IAA y 10% en forma de DMT-NO, y el restante son compuestos MAO-independientes (2012).

En la ruta de degradación de alcaloides de harmala el complejo CYP450 es también responsable por la metabolización principalmente en el hígado, como demostrado en la Figura 6. HRL es deshidrogenada en HRE, y también es O-desmetilada en harmalol por las enzimas CYP1A1, CYP1A2 y CYP2D6, HRE siendo metabolizada en harmol, también por esas isoformas, y también por CYP2C9, CYP2C19. Harmalol y harmol son también metabolizadas en fase II del metabolismo y excretadas por conjugados glucurónicos, mayoritariamente, y sulfatos, como en la Figura 7. THH puede ser también O-desmetilada en tetrahydroharmol. Los compuestos HRE, HRL, harmalol y harmol, fueron detectados en sangre y orina post administración de ayahuasca. Conjugados de harmol, harmalol y tetrahydroharmol fueron metabolitos encontrados en gran cantidad en orina. (Brito-da-Costa, 2020).

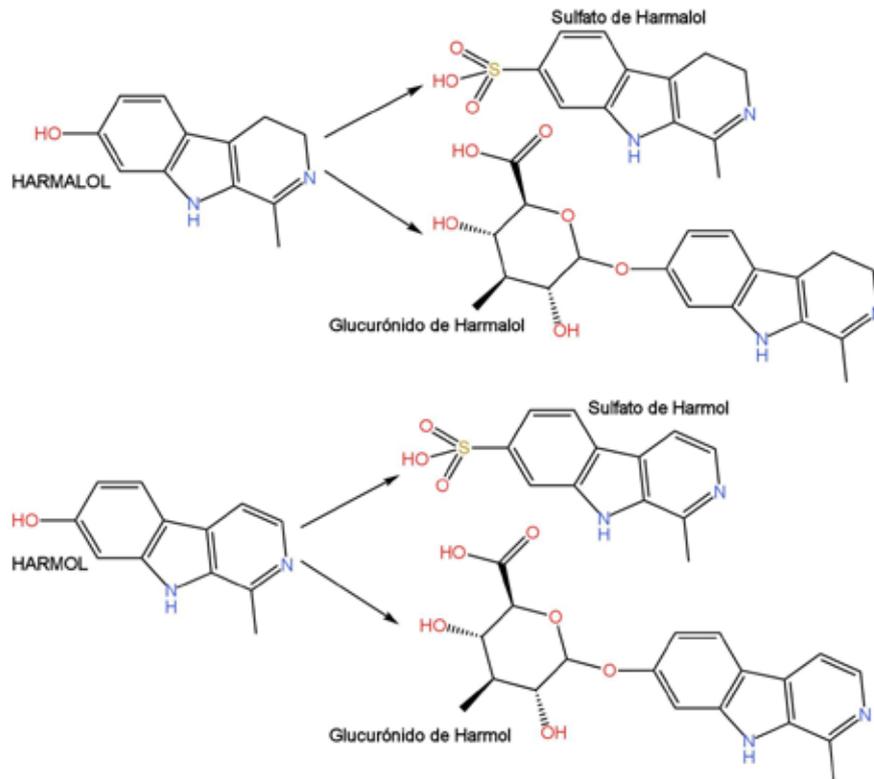
Figura 6
Metabolismo de los alcaloides de harmala



Fuente: (Adaptado de Brito-da-Costa, 2020).

Figura 7

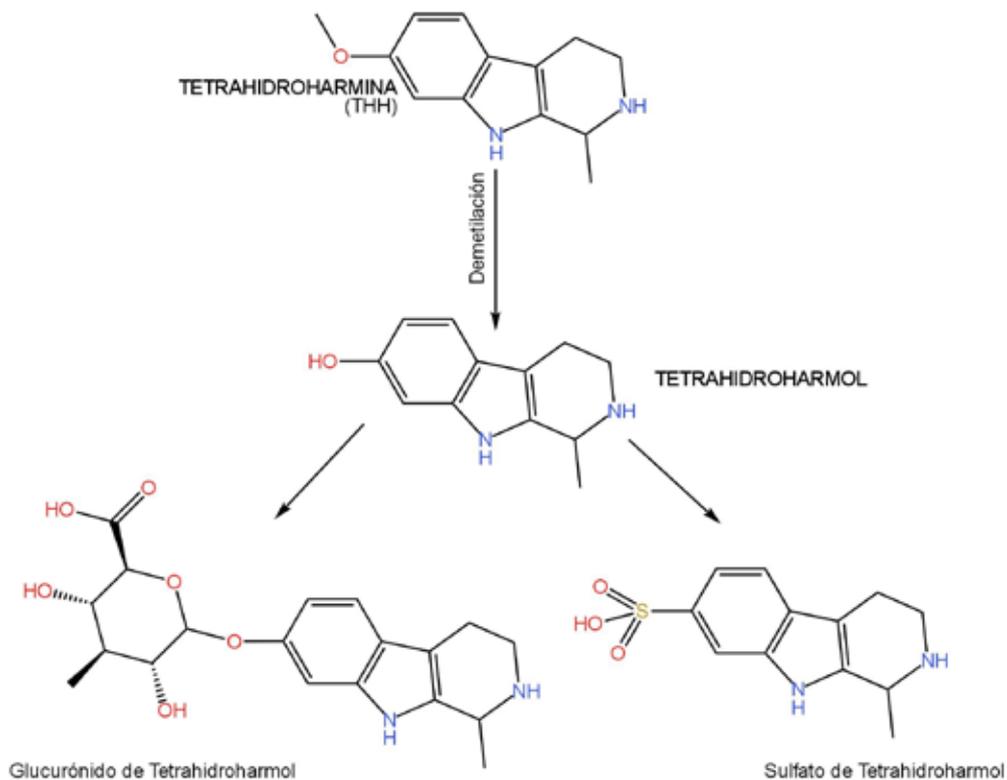
Representación adaptada de los autores de los metabolitos harmalol y harmol conjugados glucurónicos y sulfatados para ser excretados



Fuente: (Adaptado de Brito-da-Costa, 2020; Chambers et al., 2020).

Figura 8

Degradación del alcaloide harmala THH en tetrahydroharmol y conjugación para posterior eliminación



Fuente: (Adaptado de Brito-da-Costa et al., 2020; Chamber et al., 2020).

Ayahuasca y la plasticidad neuronal

Los psicodélicos, son sustancias con propiedades de hacer la “manifestación de la mente”, incluyen moléculas farmacológicamente diversas, como fármacos disociativos (p. ej., ketamina), alucinógenos clásicos (p. ej., LSD, psilocibina y DMT) y entactógenos (p. ej., MDMA). Pertenecen a una clase más general de compuestos conocidos como psicoplastógenos, que promueven sólidamente la plasticidad neuronal estructural y funcional en circuitos clave relevantes para la salud del cerebro (Vargas et al., 2021).

La plasticidad neuronal, también llamada neuroplasticidad o misma plasticidad del cerebro, es la habilidad de cambiar y adaptarse en respuesta a los estímulos como aspecto esencial de la función cerebral saludable y, a menudo, puede aprovecharse para promover la recuperación de una amplia variedad de trastornos cerebrales. Muchas enfermedades neuropsiquiátricas incluyendo disturbios de humor, ansiedad y abuso de sustancias, surgen de una incapacidad para debilitar circuitos patológicos y/o fortalecer los circuitos beneficiosos, lo que en última instancia conduce a respuestas conductuales desadaptativas (Olson, 2018).

El término psicoplastógeno, introducido, viene del griego psych- (mente), -plast (moldear) y -gen (producir), se refiere a sustancias capaces de promover la plasticidad neuronal inducida (Ly et al., 2018). Algunas sustancias psicodélicas, incluyendo DMT, aumentan neurogénesis y/o espinogénesis, in vitro e in vivo, en cultura de células y en ratones, aumentando la complejidad del árbol dendrítico, promoviendo crecimiento de espinas dendríticas y estimulando formación de sinapsis (Ly et al., 2018). In vitro, HRE, THH, HRL y harmol, estimularon neurogénesis en cerebros de ratones adultos, estimulando la proliferación, migración y diferenciación (Morales-García et al., 2017).

DMT endógeno

Curiosamente, en un estudio realizado por Dean et al., se demostró la producción endógena de DMT en cerebro de mamíferos, un sistema enzimático común entre las especies, incluyendo humanos. Demostró en ratones, la expresión genética endógena, de RNAm (RNA mensajero) de las enzimas INMT, y AADC en regiones cerebrales de estos animales, regiones como córtex visual, glándula pineal, glándulas adrenales, riñones, pulmones y corazón. Y además, encontró DMT en concentraciones consis-

tentes, como cualquiera otro neurotransmisor de clase de las monoaminas, sugiriendo que, la ubicación conjunta de la expresión genética de RNAm de INMT y AADC en estas neuronas, posiblemente cumplan una función productora extracelular de DMT, llamado por los autores de “un neurotransmisor non-canónico”, así, posibles DMT-neuronas. Demostró, aún, que el genoma humano, por técnica de RNAscope hybridization in situ, expresa, RNAm de INMT, a nivel de córtex, plexos coroides y glándula pineal, que sugiere que la síntesis de DMT suele ocurrir de manera similar endógena en cerebros humanos (2019).

A pesar de la evidencia convincente de que el receptor 5-HT_{2A} es un mediador crítico de los efectos conductuales de los psicodélicos, permanece la incertidumbre sobre qué aspectos de la actividad del receptor 5-HT_{2A} en el sistema nervioso central que son responsables de los efectos terapéuticos y en qué medida pueden ser aislados mediante desarrollo de nuevas sondas químicas con diferentes perfiles de especificidad y selectividad (McClure-Begley y Roth, 2022). Poco se sabe sobre las consecuencias de la interacción de DMT y de los receptores 5-HT_{1D}/ (James et al., 2022). También se sabe que DMT es un sustrato de un transportador vesicular de monoaminas (VMAT2) y transportadores 5-HT (SERT) (Brito-da-Costa, 2020).

Entender el sistema neuroquímico del DMT es limitado, y no es claro si la administración exógena de DMT se aplica a otros receptores, además de los estudiados relevantemente con DMT endógeno (James et al., 2022). Estudios apuntan que la biosíntesis de DMT está presente en discretas regiones cerebrales y también en otros tejidos, pero no fueron bien examinados. Nuevos receptores para DMT han sido identificados y un potencial rol como agente neuroprotector y/o neuroregenerativo ha sido sugerido (Barker, 2018).

DMT y otros psicoplastógenos poseen gran potencial neuroterapéutico esperado por las habilidades en promover la plasticidad neuronal (Dunlap et al., 2020). Estudios in vitro exhiben unos notables efectos protectores en modelo para enfermedad de Parkinson, y tiene potencial aplicabilidad en el tratamiento y prevención de su progresión (Katchborian-Neto et al., 2022). A diferencia de los antidepresivos tradicionales, los psicoplastógenos producen efectos conductuales beneficiosos sostenidos y de acción rápida después de una sola adminis-

tración (Vargas et al., 2021)

El uso terapéutico de ayahuasca sugiere que puede tener efectos prolongados antidepresivos, ansiolíticos y anti-adictivo. Se reporta el uso de ayahuasca en el tratamiento de condiciones incluyendo depresión, adicciones, trastorno del estrés postraumático, ansiedad y algunas patologías específicas del sistema inmuno psiconeuroendocrino (Barker, 2022; James et al., 2022). Aunque no se puede establecer una causalidad directa, estos datos sugieren que el uso regular de sustancias psicodélicas podría conducir potencialmente a cambios estructurales en las áreas del cerebro que respaldan los procesos de atención, el pensamiento autorreferencial y la mentalidad interna (Bouso et al., 2015).

La emergente eficacia terapéutica de psicodélicos clásicos para la depresión tiene inspirado gran interés en el entendimiento de mecanismos neurobiológicos subyacentes (Aleksandrova y Philips, 2021). Estudios farmacológicos de ingestión aguda de ayahuasca en voluntarios saludables y evaluados la salud mental a largo plazo sugiere relativa seguridad y eficacia (Barker, 2022; Brito-da-Costa et al., 2020; Callaway et al., 1999). Dos Santos et al., en un análisis sistemático de 28 estudios con humanos saludables evaluando síntomas psiquiátricos, funcionamiento neuropsicológico y neuroimagen, relató que estos efectos agudos envuelven alteraciones perceptivas, mejora en la introspección, intensas modificaciones emocionales y aumento en las puntuaciones de humor y activación. El uso de ayahuasca utilizado por adultos y adolescentes no está asociado con desórdenes o déficits neuropsicológicos con uso de ayahuasca a largo plazo (Dos Santos et al., 2016).

Si, el DMT, es un neurotransmisor y es responsable por la modulación de sistemas serotoninérgicos y otros sistemas de neurotransmisores, es posible que muchos productos farmacéuticos ya existentes hoy, ejerzan su farmacología a través de mecanismos de efectos relacionados con DMT (Barker, 2018). Estudios apuntan que sustancias psicodélicas poseen efectos significativos psicoplastogénicos, efectos como reduciendo tamaño de infarto cerebral y mejora en la recuperación post isquemia cerebral (Barker, 2022).

Finalmente, se discuten las posibles consecuencias de los efectos de los psicodélicos tanto para pacientes como para las personas sanas, y buscar metodologías de investigación que mejorarían la comprensión científica de los efectos de los psicodélicos sobre la neuroplasticidad y sus posibles aplicaciones clínicas (Calder y Hasler, 2022).

Tabla 1

Correlación de las moléculas presentes en el té de ayahuasca, con sus propiedades

SUSTANCIAS USUALMENTE PRESENTES EN EL TÉ DE AYAHUASCA			
Molécula	Interacción	Propiedades	
ALCALOIDES			
<i>Triptaminas</i>	DMT	5-HT1A	-
		5-HT1B	-
		5-HT1D	-
		5-HT2A	- Alucinógeno (psicodélico) - Psicoplastogénico - Efectos protectores en la enfermedad de Parkinson in vitro - Estimulan genes de expresión inmediata temprana que codifican factores como c-fos, egr-1, egr2. - Aumentan BDNF

SUSTANCIAS USUALMENTE PRESENTES EN EL TÉ DE AYAHUASCA			
Molécula	Interacción	Propiedades	
	5-HT2B	-	
	5-HT2C	-	
	5-HT5A	-	
	5-HT6	-	
	5-HT7	-	
	Receptores glutamatérgicos (ionotrópicos y metabotrópicos)	-	
	Receptores intracelulares Sigma-1 (S1R)	- Modulan actividad de otras proteínas promoviendo a través de dendritogénesis - Regulan la sobrevivencia celular y proliferación - Regulación de calcio intracelular	
	Receptores TAAR1 (Trace Amine-Associated Receptors)	-	
	NMT	-	
<i>β</i> -Carbolinas/ (Alcaloides de Harmala)	Harmina (HRE)	IMAO-A (potente y reversible)	Modula actividad de células tronco neurales en adultos humanos Estimula la proliferación y migración de células progenitoras y promueve la diferenciación en ratones
	Tetrahidroharmina (THH)	Inhibidor de Recaptación de Serotonina (débil)	Modula actividad de células tronco neurales en adultos humanos Estimula la proliferación y migración de células progenitoras y promueve la diferenciación.
	Harmalina (HRL)	IMAO-A (potente y reversible)	Modula actividad de células tronco neurales en adultos humanos Estimula la proliferación, migración y diferenciación de células progenitoras (en ratones).
	Harmalol	IMAO	
	Harmol		Estimula la proliferación, migración y diferenciación de células progenitoras (en ratones).
NO AL-CALOIDES	Fructosa	No especificado	No especificado
	Glucosa	No especificado	No especificado
	Etanol	No especificado	No especificado
	Acetato	No especificado	No especificado
	Lactato	No especificado	No especificado

Fuente: Elaboración propia de los autores con base en la revisión de la literatura Barker et al., 2018; Barker, 2022; Brito-da-Costa et al., 2020; Chambers et al., 2020; Morales-García et al., 2017; Rodríguez et al., 2022)

CONCLUSIÓN

La administración de psicodélicos de manera terapéutica tiene buenos resultados, indicándose como nuevas alternativas para el tratamiento de depresión, desorden del estrés de trastorno postraumático, abuso de sustancias, ansiedad, adicciones y posibilidades de nuevos tratamientos para enfermedades hoy consideradas intratables.

Dadas sus capacidades inusualmente sólidas para producir cambios rápidos y duraderos en la estructura y función neuronal después de una sola administración, estos compuestos se clasificaron como psicoplastogenos, un término utilizado para describir esta clase de compuestos terapéuticos.

Estudios son necesarios para describir mejor la función del DMT endógeno y exógeno proveniente de la ayahuasca en el organismo, su mecanismo de psicodelia, rol, función e interacciones, así como su biosíntesis, metabolismo y sitios de ligación.

Las características presentadas sobre el estado transitorio de conciencia modificado, propiedad del efecto de la ingesta aguda de la ayahuasca, que conduce a la introspección, visiones y memorias autobiográficas y emocionales son altamente sugestivos de estudios para evaluar y comprender mejor la psique humana y como extraír los posibles usos de psicoterapia asistida con ayahuasca, a fin de dilucidar beneficios inexplorados a nivel neuropsíquico.

Finalmente, la ayahuasca como fuente natural de un psicoplastogeno, el DMT, debe ser estudiada con metodologías de investigación adecuada, colaborando con la construcción de conocimientos en un campo aún no bien claro y no explorado en su total magnitud. Construyendo e indagando nuestros conocimientos sobre la capacidad del cerebro de remodelar inducida y comprender mejor la fisiología y patologías neuropsiquiátricas.

REFERENCIAS

- Barker S. A. (2022). Administration of N,N-dimethyltryptamine (DMT) in psychedelic therapeutics and research and the study of endogenous DMT. *Psychopharmacology*, 239 (6), 1749-1763. <https://doi.org/10.1007/s00213-022-06065-0>
- Brito-da-Costa, A. M., Dias-da-Silva, D., Gomes, N., Dinis-Oliveira, R. J., y Madureira-Carvalho, Á. (2020). Toxicokinetics and Toxicodynamics of Ayahuasca Alkaloids N, N-Dimethyltryptamine (DMT), Harmine, Harmaline and Tetrahydroharmine: Clinical and Forensic Impact. *Pharmaceuticals* (Basel, Switzerland), 13(11), 1-34. <https://doi.org/10.3390/ph13110334>
- Berlowitz, I., Egger, K., y Cumming, P. (2022). Monoamine Oxidase Inhibition by Plant-Derived β -Carbolines; Implications for the Psychopharmacology of Tobacco and Ayahuasca. *Frontiers in pharmacology*, 13, 1-11. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.886408>
- Bouso, J. C., Palhano-Fontes, F., Rodríguez-Fornells, A., Ribeiro, S., Sanches, R., Crippa, J. A., Hallak, J. E., de Araujo, D. B., y Riba, J. (2015). Long-term use of psychedelic drugs is associated with differences in brain structure and personality in humans. *European neuropsychopharmacology : the journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 25(4), 483-492. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.01.008>
- Calder, A. E., y Hasler, G. (2022). Towards an understanding of psychedelic-induced neuroplasticity. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 10.1038/s41386-022-01389-z. Advance online publication. 1-9. <https://doi.org/10.1038/s41386-022-01389-z>
- Callaway, J. C., McKenna, D. J., Grob, C. S., Brito, G. S., Raymon, L. P., Poland, R. E., Andrade, E. N., Andrade, E. O., y Mash, D. C. (1999). Pharmacokinetics of Hoasca alkaloids in healthy humans. *Journal of ethnopharmacology*, 65(3), 243-256. [https://doi.org/10.1016/s0378-8741\(98\)00168-8](https://doi.org/10.1016/s0378-8741(98)00168-8)
- Cameron, L. P., y Olson, D. E. (2018). Dark Classics in Chemical Neuroscience: N, N-Dimethyltryptamine (DMT). *ACS chemical neuroscience*, 9(10), 2344-2357. <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.8b00101>
- Chambers, M. I., Appley, M. G., Longo, C. M., y Musah, R. A. (2020). Detection and Quantification of Psychoactive N,N-Dimethyltryptamine in Ayahuasca Brews by Ambient Ionization High-Resolution Mass Spectrometry. *ACS omega*, 5(44), 28547-28554. <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c03196>
- Dean, J. G., Liu, T., Huff, S., Sheler, B., Barker, S. A., Strassman, R. J., Wang, M. M., y Bor-

- jigin, J. (2019). Biosynthesis and Extracellular Concentrations of N, N-dimethyltryptamine (DMT) in Mammalian Brain. *Scientific reports*, 9(1), 1-11. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-45812-w>
- Domínguez-Clavé, E., Soler, J., Elices, M., Pascual, J. C., Álvarez, E., de la Fuente Revenga, M., Friedlander, P., Feilding, A., y Riba, J. (2016). Ayahuasca: Pharmacology, neuroscience and therapeutic potential. *Brain research bulletin*, 126(Pt 1), 89-101. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2016.03.002>
- Dos Santos, R. G., Balthazar, F. M., Bouso, J. C., y Hallak, J. E. (2016). The current state of research on ayahuasca: A systematic review of human studies assessing psychiatric symptoms, neuropsychological functioning, and neuroimaging. *Journal of psychopharmacology (Oxford, England)*, 30(12), 1230-1247. <https://doi.org/10.1177/0269881116652578>
- Dunlap, L. E., Azinfar, A., Ly, C., Cameron, L. P., Viswanathan, J., Tombari, R. J., Myers-Turnbull, D., Taylor, J. C., Grodzki, A. C., Lein, P. J., Kokel, D., y Olson, D. E. (2020). Identification of Psychoplastogenic N,N-Dimethylaminoisotryptamine (isoDMT) Analogues through Structure-Activity Relationship Studies. *Journal of medicinal chemistry*, 63(3), 1142-1155. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.9b01404>
- Estrella-Parra, E. A., Almanza-Pérez, J. C., y Alarcón-Aguilar, F. J. (2019). Ayahuasca: Uses, Phytochemical and Biological Activities. *Natural products and bioprospecting*, 9(4), 251-265. <https://doi.org/10.1007/s13659-019-0210-5>
- James, E., Keppler, J., L Robertshaw, T., y Sessa, B. (2022). N,N-dimethyltryptamine and Amazonian ayahuasca plant medicine. *Human psychopharmacology*, 37(3), 1-35. <https://doi.org/10.1002/hup.2835>
- Katchborian-Neto, A., Santos, W. T., Nicácio, K. J., Corrêa, J., Murgu, M., Martins, T., Gomes, D. A., Goes, A. M., Soares, M. G., Dias, D. F., Chagas-Paula, D. A., y Paula, A. (2020). Neuroprotective potential of Ayahuasca and untargeted metabolomics analyses: applicability to Parkinson's disease. *Journal of ethnopharmacology*, 255, 1-16. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2020.112743>
- Liester, M. B., y Prickett, J. I. (2012). Hypotheses regarding the mechanisms of ayahuasca in the treatment of addictions. *Journal of psychoactive drugs*, 44(3), 200-208. <https://doi.org/10.1080/02791072.2012.704590>
- Ly, C., Greb, A. C., Cameron, L. P., Wong, J. M., Barragan, E. V., Wilson, P. C., Burbach, K. F., Soltanzadeh Zarandi, S., Sood, A., Paddy, M. R., Duim, W. C., Dennis, M. Y., McAllister, A. K., Ori-McKenney, K. M., Gray, J. A., y Olson, D. E. (2018). Psychedelics Promote Structural and Functional Neural Plasticity. *Cell reports*, 23(11), 3169-3182. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.05.022>
- McClure-Begley, T. D., y Roth, B. L. (2022). The promises and perils of psychedelic pharmacology for psychiatry. *Nature reviews. Drug discovery*, 21(6), 463-473. <https://doi.org/10.1038/s41573-022-00421-7>
- McKenna D. J. (2004). Clinical investigations of the therapeutic potential of ayahuasca: rationale and regulatory challenges. *Pharmacology y therapeutics*, 102(2), 111-129. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2004.03.002>
- Morales-García, J. A., de la Fuente Revenga, M., Alonso-Gil, S., Rodríguez-Franco, M. I., Feilding, A., Perez-Castillo, A., y Riba, J. (2017). The alkaloids of Banisteriopsis caapi, the plant source of the Amazonian hallucinogen Ayahuasca, stimulate adult neurogenesis in vitro. *Scientific reports*, 7(1), 1-13. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-05407-9>
- Olson D. E. (2018). Psychoplastogens: A Promising Class of Plasticity-Promoting Neurotherapeutics. *Journal of experimental neuroscience*, 12, 1-4. <https://doi.org/10.1177/1179069518800508>
- Riba, J., McIlhenny, E. H., Valle, M., Bouso, J. C., y Barker, S. A. (2012). Metabolism and disposition of N,N-dimethyltryptamine and harmala alkaloids after oral administration of ayahuasca. *Drug testing and analysis*, 4(7-8), 610-616. <https://doi.org/10.1002/dta.1344>
- Rodríguez, L., López, A., Moyna, G., Seoane, G. A., Davyt, D., Vázquez, Á., Hernández, G., y Carrera, I. (2022). New Insights into the Chemical Composition of Ayahuasca. *ACS omega*, 7(14), 12307-12317. <https://doi.org/10.1021/acsomega.2c00795>
- Sub Laban, T. y Saadabadi, A. (2022). Monoamine Oxidase Inhibitors (MAOI). In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Tupper K. W. (2008). The globalization of ayahuasca: harm reduction or benefit maximization?. *The International journal on drug policy*, 19(4), 297-303. <https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2006.11.001>
- Tupper, K. W., Wood, E., Yensen, R., y Johnson,

M. W. (2015). Psychedelic medicine: a re-emerging therapeutic paradigm. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*, 187(14), 1054–1059. <https://doi.org/10.1503/cmaj.141124>

Vargas, M. V., Meyer, R., Avanes, A. A., Rus, M., y Olson, D. E. (2021). Psychedelics and Other Psychoplastogens for Treating Mental Illness. *Frontiers in psychiatry*, 12. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.727117>

BIOGRAFÍA

Fernando Alcino da Silva Ponciano

Estudiante de la Carrera de Medicina. Universidad Privada María Serrana, Ciudad del Este. Paraguay

 <https://orcid.org/0000-0002-7784-2703>

Heulália Teodora Cerqueira Gonçalves

Estudiante de la Carrera de Medicina. Universidad Privada María Serrana, Ciudad del Este. Paraguay.

 <https://orcid.org/0000-0003-0002-0645>