

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ  
FACULTAD DE MEDICINA  
TRABAJO DE FIN DE GRADO EN MEDICINA



**Agonistas Serotoninérgicos: ¿Indicados en la Enfermedad Mental?**

**AUTOR:** NAVARRO LÓPEZ, MARIO

**TUTOR:** GARCÍA FERNÁNDEZ, LORENA

**Departamento:** Medicina Clínica. **Área:** Psiquiatría

**Curso académico:** 2021 – 2022

Convocatoria de Junio 2022

## **Agonistas Serotoninérgicos: ¿Indicados en la Enfermedad Mental?**

### **Resumen:**

Las enfermedades mentales suponen una causa de discapacidad cada vez más prevalente en nuestro medio. Ante los pequeños o moderados efectos terapéuticos que ofrecen los vigentes tratamientos psiquiátricos, es primordial buscar nuevos modelos de tratamiento que garanticen una mejor cobertura terapéutica de la salud mental de nuestra población. El nuevo modelo terapéutico realza la influencia que una transformación de nuestra psicología supone a la curación de enfermedades mentales; y las experiencias con agonistas serotoninérgicos facilitan una mayor interacción de los sujetos con su mente inconsciente, facilitando la intervención psicoterapéutica. La investigación con agonistas serotoninérgicos muestra resultados muy prometedores en cuanto a efectos neuronales, promoviendo neurogénesis, neuroplasticidad, cambios funcionales similares a los proporcionados por el entrenamiento en mindfulness y reducción de la inflamación a nivel neuronal. Los ensayos clínicos preliminares y meta-análisis sobre agonistas serotoninérgicos arrojan datos muy favorables en cuanto a respuesta al tratamiento incluso tras una sola dosis de éstos. Todo esto nos lleva a mostrar interés en el estudio con la N,N-DMT, un agonista serotoninérgico muy prometedor para el cuidado de la salud mental.

**Palabras clave:** Enfermedades mentales, DMT, 5-MeO-DMT, Ayahuasca, Psychotria Viridis, Banisteriopsis Caapi, Psilocibina.

**Abstract:**

Mental illnesses are an increasingly prevalent cause of disability in our environment. Given the small or moderate therapeutic effects offered by current psychiatric treatments, it is essential to seek new treatment models that guarantee better therapeutic coverage of the mental health of our population. The new therapeutic model highlights the influence that a transformation of our psychology has on the cure of mental illnesses; and experiences with serotonergic agonists facilitate a greater interaction of the subjects with their unconscious mind, facilitating psychotherapeutic intervention. Research with serotonergic agonists shows very promising results in terms of neuronal effects, promoting neurogenesis, neuroplasticity, functional changes similar to those provided by mindfulness training, and reduction of inflammation at the neuronal level. Preliminary clinical trials and meta-analyses on serotonergic agonists show very favorable data regarding response to treatment even after a single dose of these. All this leads us to show interest in the study with DMT, a very promising serotonergic agonist for mental health care.

**Key words:** Mental diseases, DMT, 5-MeO-DMT, Ayahuasca, Psychotria Viridis, Banisteriopsis Caapi, Psilocibin.

## INDICE

1. INTRODUCCION
  - a. Situación actual de las enfermedades mentales
  - b. El modelo biopsicosocial
  - c. El agonismo serotoninérgico
2. HIPOTESIS Y OJETIVOS
  - a. Hipótesis
  - b. Objetivos
3. METODOLOGIA
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN
  - a. ¿Qué son los agonistas serotoninérgicos?
  - b. Efectos neurológicos, inmunes y psicológicos
  - c. Usos Terapéuticos de la Ayahuasca
  - d. Discusión
5. CONCLUSIÓN



## **Agonistas Serotoninérgicos: ¿Indicados en la Enfermedad Mental?**

### 1. INTRODUCCIÓN

#### 1.1. Situación actual de las enfermedades mentales

La depresión y la ansiedad, las enfermedades mentales más prevalentes en nuestro medio, suponen actualmente una enorme carga tanto para el sistema asistencial como para la sociedad [1]. Los trastornos depresivos constituyen ya la tercera causa de discapacidad en el mundo y, la OMS prevé que en 2030 pasen a ocupar el primer lugar. Además del sufrimiento individual y familiar, de la sobrecarga del sistema sanitario y del elevado coste económico y social, la depresión lleva asociado un riesgo de muerte de 15 por 1000 en la población general [1]. Se han destinado alrededor de 8.5 trillones de dólares al tratamiento de la enfermedad mental, esperando que se duplique esta cifra para 2030 [1] y el presupuesto anual dedicado al tratamiento de la depresión y la ansiedad en USA es de 71,100,000,000 y 29,700,000,000 de dólares respectivamente [1].

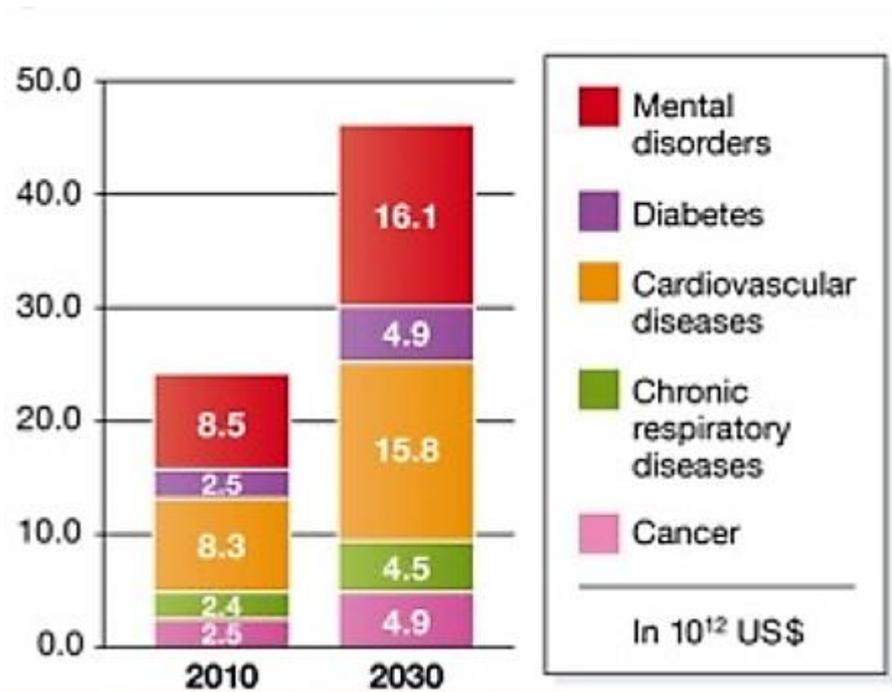


Figura 1. Costes económicos globales en trillones de US\$ respecto al Valor Estadístico de la Vida (VEV). Adaptado de Trautmann y colaboradores [1].

Además, en 2020 han fallecido por suicidio 3.941 personas en España, una media de casi 11 personas al día [2]. El suicidio es la principal causa externa de muerte en España, con una tasa de mortalidad del 10'28/100.000 habitantes, siendo de 3'61/100.000 habitantes las provocadas por accidentes de tráfico y 0'63/100.000 los homicidios [2]. Con 310 muertes por esta causa, el suicidio es, después de los tumores y los accidentes, la tercera causa de muerte entre la juventud española (15 a 29 años) [2].

Frente a estos datos nos encontramos con la respuesta sólo parcial que poseen algunos de los tratamientos actuales para las enfermedades comentadas, con efectos pequeños/moderados [3] frente a placebo. Esta situación nos insta a buscar alternativas más eficientes capaces de dar una respuesta más extensa e integrada a la incógnita que sigue generando la enfermedad mental en la medicina actual.

## 1.2. El modelo biopsicosocial

Uno de los principales avances de la psiquiatría ha sido el paso del modelo biomédico, un modelo que se centra en las alteraciones químicas que pueda sufrir el cerebro humano, sin atender a las causas psicosociales de estas, hacia un modelo biopsicosocial, que incorpora dimensiones sociales, culturales, psicológicas o comportamentales en la génesis y mantenimiento de las enfermedades mentales [4].

## 1.3. El agonismo serotoninérgico

Si enfocamos la enfermedad mental desde una visión biopsicosocial, es necesario abordar la curación de enfermedades mentales como un proceso de transformación a nivel psicológico, no solo bioquímico. Como se ha demostrado, un evento traumático puede desencadenar tanto estados de estrés post-traumático como una evolución positiva y maduración psicológica posteriores [5]. Tal y como se argumenta en el estudio sobre los estados mentales pivotantes (PiMS) [6], los periodos de crisis psicológicas llevan a nuestro cerebro a estados de hiperplasticidad cortical, gran capacidad de aprendizaje y evolución psicológica mediados por aumentos de la transmisión serotoninérgica principalmente a partir de los receptores serotoninérgicos (5HT2A) [6].

Podemos relacionar estos datos con la hipótesis que se propone en el modelo neurocognitivo de los sueños [7], en el cual la mayoría de los sueños reflejan emociones negativas; siendo la más predominante el miedo. Los sueños, se postula, son una simulación de situaciones potencialmente peligrosas que favorecen el aprendizaje y una mejora de la gestión de emociones negativas. Dadas las similitudes

existentes entre los sueños y las experiencias resultantes de la psicoterapia facilitada por agonistas serotoninérgicos, encontramos varios estudios que proponen a éstos como inductores de estados oníricos en los que se mantiene la lucidez propia del estado de vigilia, favoreciendo un mayor aprendizaje de estas experiencias, al ofrecer una mayor interacción con la mente consciente de los sujetos, que las experiencias oníricas [8], facilitando así la intervención psicoterapéutica.

Todo esto nos lleva a preguntarnos cual es papel que pueden ejercer los agonistas serotoninérgicos en el desarrollo de las enfermedades mentales y en su resolución, proponiendo en el presente estudio que la DMT, un agonista serotoninérgico presente en la Ayahuasca, podría ser aplicada en el tratamiento de diversas enfermedades mentales, como la depresión, la ansiedad, los trastornos relacionados con traumas y el abuso de sustancias, entre otros.

## 2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

### 2.1. Hipótesis

La DMT puede actuar como un psicofármaco efectivo en el manejo de diferentes trastornos mentales de manera aguda y crónica.

### 2.2. Objetivos

2.2.1. Conceptualizar el concepto de sustancias agonistas serotoninérgicos.

2.2.2. Describir qué efectos ejercen estos fármacos en el sistema nervioso, el sistema inmune y en la psicología individual.

2.2.3. Describir en qué poblaciones podrían ser de utilidad clínica.

### 3. METODOLOGIA

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica encaminada a identificar estudios publicados sobre las aplicaciones terapéuticas de la Ayahuasca y otros agonistas serotoninérgicos, para ello se consultó las siguientes bases bibliográficas; Pubmed, Embase, Medline durante los meses de Enero a Mayo de 2022.

Para poder llevar a cabo la búsqueda se utilizaron los términos "Ayahuasca" y "mental disease", obteniendo un total de 55 publicaciones en Pubmed, 48 en Embase y 2 en Medline. En las búsquedas realizadas en las bases de datos anteriormente nombradas no se acoto fecha de publicación, ni tipo de artículos, debido al escaso número de publicaciones.

De los artículos seleccionados se excluyeron 33 por los siguientes motivos:

- No evalúan cuantitativamente las características terapéuticas de los agonistas serotoninérgicos (n=13)
- Analizan la perspectiva antropológica y cultural de los fármacos (n=5)
- No incluyen ningún estudio con Ayahuasca (n=5)
- No tenían relación con los psicodélicos (n=2)
- Ausencia de resultados esclarecedores (n=8)

Tras eliminar los resultados repetidos se seleccionaron un total de 68 trabajos de las diferentes bases de datos. Todos ellos se han revisado de manera rigurosa para extraer información en relación a las siguientes variables:

- Definición de agonistas serotoninérgicos.
- Acción de los agonistas serotoninérgicos sobre el sistema nervioso.
- Acción de los agonistas serotoninérgicos sobre el sistema inmune.
- Acción de los agonistas serotoninérgicos a nivel psicológico.
- Indicaciones clínicas.

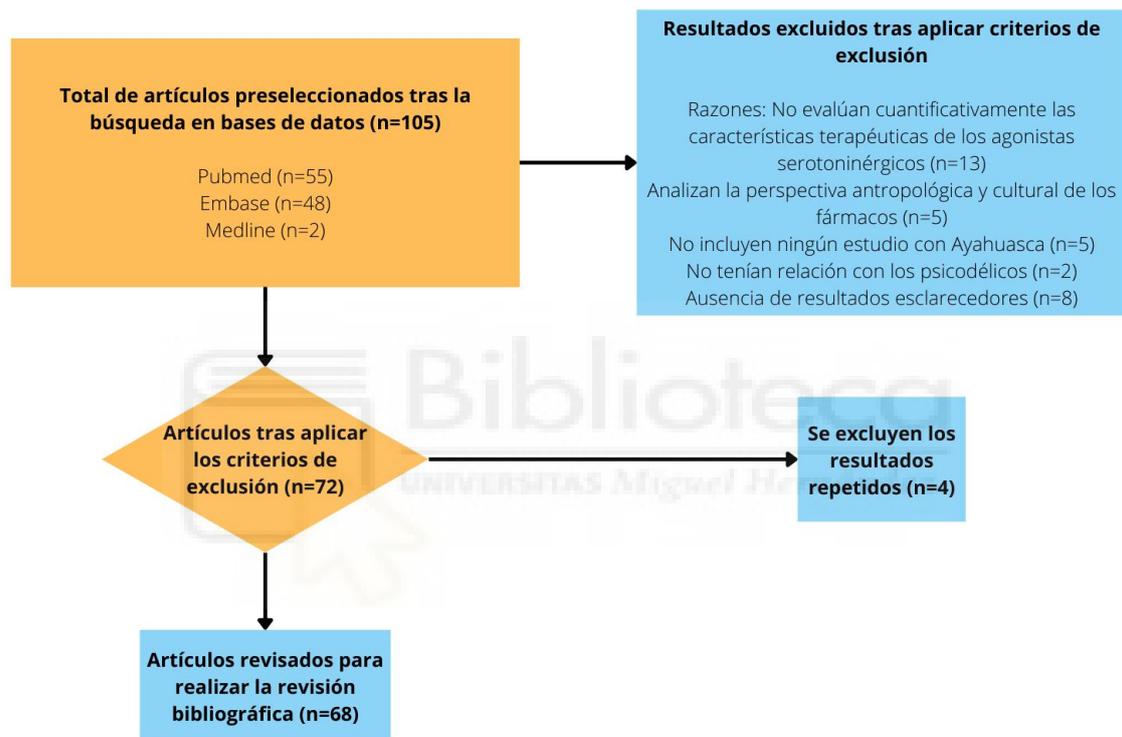


Figura 2. Diagrama de los estudios incluidos.

## 4. RESULTADOS Y DISCUSION

### 4.1. ¿QUÉ SON LOS AGONISTAS SEROTONINÉRGICOS?

Los agonistas serotoninérgicos son una serie de psicofármacos que, como su nombre indica se unen selectivamente a los receptores de serotonina 5HT, más específicamente al 5HT2A [8,9,10]. Entre los testimonios de aquellos que han

participado en alguna experiencia o ensayo clínico con estas sustancias se relatan alteraciones profundas de la percepción, emoción y cognición, que llevan a reflexionar sobre la propia experiencia vital, cómo uno se percibe a sí mismo (conciencia de uno mismo) y al mundo que le rodea; llegando a conclusiones nuevas sobre el sentido que le dan a su vida. Los participantes afirman que es una de las experiencias más significativas y poderosas experimentadas, llegando a ser comparadas con el nacimiento de un hijo, experiencias cercanas a la muerte o a enamorarse [11].

Sin embargo, la investigación con estos fármacos se detuvo en Estados Unidos al ser asociados a la contracultura, opuesta a los intereses nacionales para con la guerra en Vietnam [12]. Intereses políticos y culturales fueron los que determinaron la inclusión de estas sustancias en el apéndice 1 (drogas) de la FDA, prohibiendo así la investigación de potenciales usos terapéuticos en 1970 en Estados Unidos [13] e Internacionalmente en las Naciones Unidas en 1971 [14].

Este parón en la investigación, como hemos dicho, no tuvo fundamento científico alguno, ya que triptaminas pertenecientes a este grupo de fármacos forman parte de la familia de los alcaloides indólicos. Los alcaloides conforman el grupo más diverso y común de metabolitos secundarios en todos los organismos vivos; el subgrupo de indólicos, aquellos derivados del triptófano, conforman la cuarta parte de todos ellos [15]. Prueba de ello es el hallazgo de DMT y bufotenina, el producto metabólico del 5-MeO-DMT en sangre, orina, líquido cefalorraquídeo, intestino y otros tejidos tanto en humanos como en otros animales. Esto nos puede llevar a pensar que estos

compuestos tienen papeles biológicos mucho más allá de la neuromodulación y de sus propiedades psicotrópicas [16].

Dentro de estos compuestos cabe destacar la Ayahuasca, que, aunque cuenta con un reducido número de estudios, es una de las sustancias que mayor popularidad está ganando en los últimos años por la gran capacidad terapéutica en relación al estado de ánimo y la motivación asociada a la experimentación con esta sustancia. No únicamente entre los pueblos de los que proviene esta tradición, sino también en individuos ajenos a estas culturas que buscaban una solución a una enfermedad mental, una mayor motivación vital, mejorar su estado de ánimo o incluso una curiosidad innata por conocer más sobre su propia psicología y emociones. Ayahuasca es el nombre Quechua para un té obtenido a través de la cocción de la liana *Banisteriopsis caapi*, que contiene DMT, junto a  $\beta$ -carbolicinas (un grupo de alcaloides) presentes en el arbusto *Psychotria viridis*. El conocimiento científico sobre esta cocción, asociada en las culturas indígenas a ritos de sanación, no deja de crecer tras las últimas investigaciones, que revelan propiedades terapéuticas aplicables a diferentes enfermedades mentales (depresión, ansiedad y abuso de sustancias entre otros). [17]

#### 4.2. EFECTOS NEUROLÓGICOS, INMUNES Y PSICOLÓGICOS

El DMT es un agonista serotoninérgico clásico que ejerce sus efectos a través del receptor de la serotonina 5HT<sub>2A</sub>, lo que genera cambios a nivel neurometabólico y conectivo en el sistema nervioso central que inducen a corto plazo un estado caracterizado por profundas pero transitorias (horas) alteraciones de la percepción, emoción y cognición [18]. A nivel neurohormonal, la estimulación del receptor de la

serotonina produce una serie de procesos en cascada con un aumento de la transmisión glutamatérgica y estimulación de la vía de la rapamicina (mTOR) lo cual se relaciona con un aumento de la neuroplasticidad cerebral a través del crecimiento dendrítico, axonal, y del número de sinapsis en la corteza prefrontal (PFC). [19,20,21]

A nivel funcional, mediante estudios neurofisiológicos [18], se ha observado una disminución del ritmo alfa en la corteza cingulada posterior (PCC), cuya activación está relacionada con la dispersión mental, la cognición social y el abuso de sustancias [22].

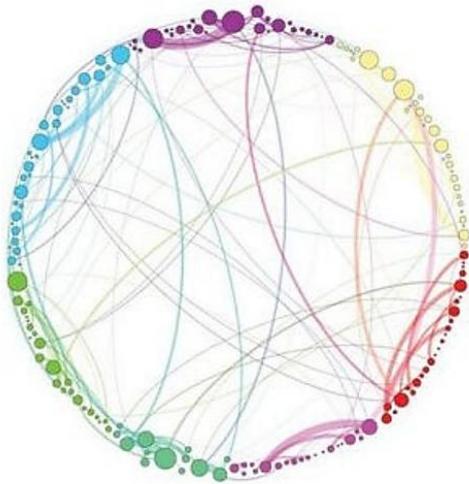
También se objetiva una menor actividad del modo neuronal por defecto (DMN), relacionado con los pensamientos referenciales y autoconciencia [23]. Por otro lado, el

flujo sanguíneo se incrementa en áreas como la corteza cingulada anterior (ACC), la ínsula, amígdala e hipocampo; áreas relacionadas con la conexión cognitivo-emocional, la gestión de las emociones desagradables y la memoria. Estos cambios mejoran la capacidad de observar los propios pensamientos y emociones, características cultivadas en diferentes escuelas de meditación y que suelen estar descalibradas en las diferentes afecciones psicopatológicas [18,22,24]. En la figura 3 podemos observar los

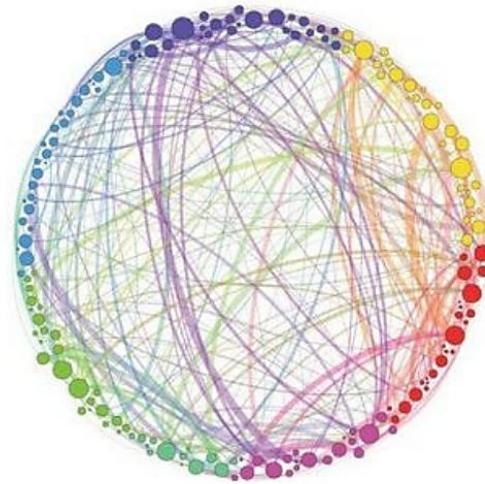
cambios a nivel conectivo en la actividad cerebral tras la administración de una dosis de estos agonistas, en este caso psilocibina. Podemos observar como aumentan las conexiones entre grupos neuronales más distantes y éstas a su vez son más robustas, lo que evidencia una mayor integración entre las diferentes partes del cerebro. [25]

Lógicamente, esto nos lleva a considerar el uso de la ayahuasca en contextos terapéuticos para el reprocesamiento de pensamientos y emociones traumáticas, los cuales juegan un rol esencial en el desarrollo de la depresión, la ansiedad, el estrés post-traumático [5].

Placebo



Psilocybin



*Figura 3. Conexiones neuronales entre las diferentes áreas cerebrales (Homolgical scaffolds) en cerebro bajo placebo y psilocibina. Adaptado de Petri y colaboradores [25].*

En el estudio publicado por Morales-García y colaboradores [26] podemos observar cómo diferentes alcaloides presentes en la Ayahuasca estimulan la migración, la diferenciación celular y la neurogénesis en neuroesferas procedentes del hipocampo de ratones adultos. [26]

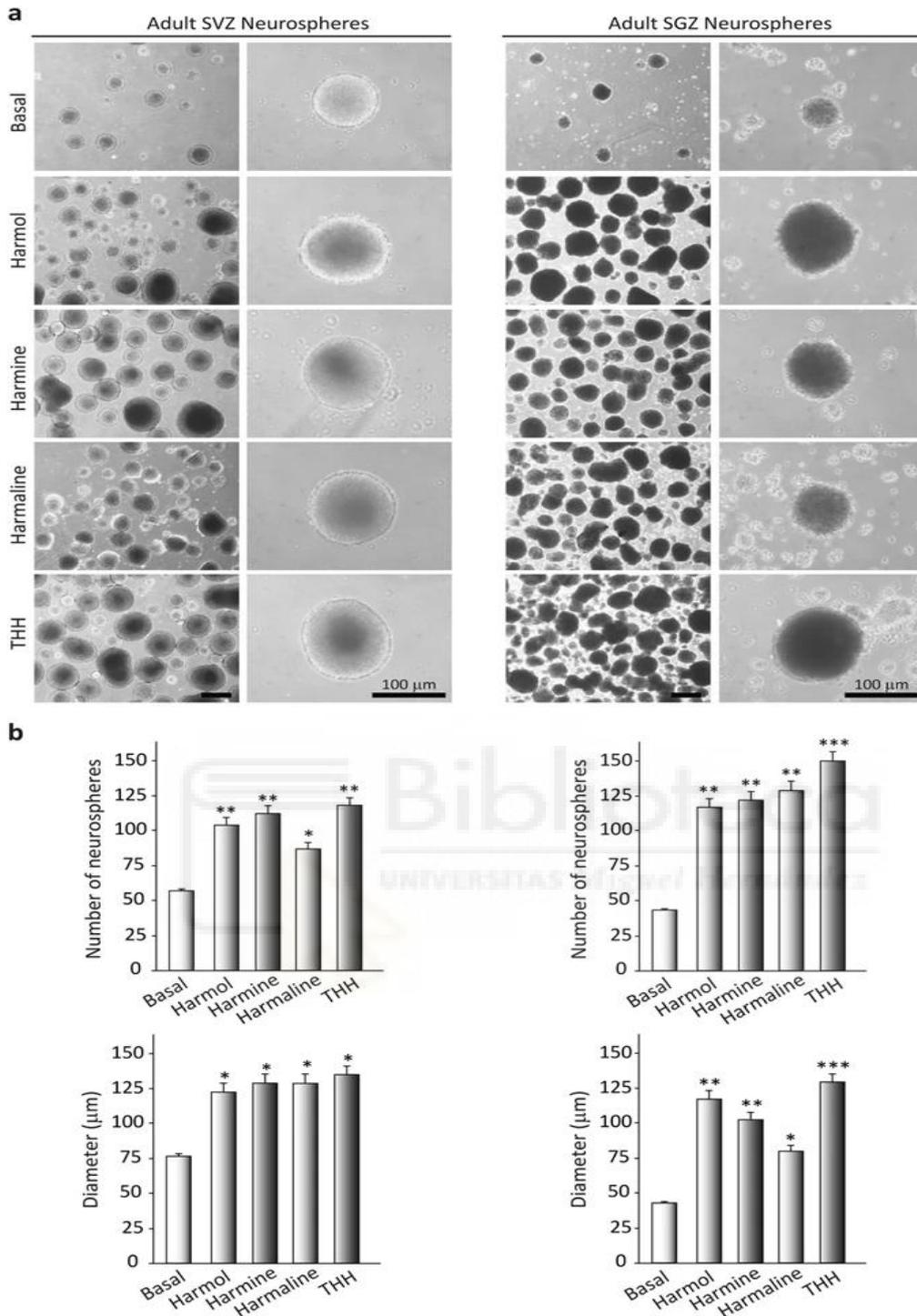


Figura 4. Efectos de la DMT sobre el hipocampo de ratones adultos *in vitro*. Adaptado de Morales-García y colaboradores [26].

En la misma línea, Dakic y colaboradores [27] descubrieron a su vez qué propiedades antiinflamatorias poseen estos compuestos, cambiando el proteoma de los organoides

cerebrales humanos tras una sola dosis. Se observó una regulación a la baja de las vías NFAT y NF- $\kappa$ B a través de receptores Toll-like y receptores unidos a proteínas G. [27]

Por otra parte, Szabo [28] y colaboradores comprobaron la función moduladora que poseen la NN-DMT y la 5-MeO-DMT tanto de la respuesta inmune innata como la adaptativa en células dendríticas humanas. Reduciendo los niveles de las citoquinas proinflamatorias (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF $\alpha$  and IL-8) mientras incrementa la producción de la citoquina antiinflamatoria IL-10. También se observa que el tratamiento con NN-DMT y 5-MeO-DMT sobre las células dendríticas impedía a estas iniciar la respuesta inmune adaptativa mediada por los linfocitos Th1 y Th17 [28]. Estos hallazgos nos vuelven a indicar cómo, más allá de sus propiedades psicodélicas, estos compuestos están profundamente implicados en la regulación de la respuesta inmune y la inflamación, ésta última relacionada en un estudio reciente con los efectos antidepresivos que poseen estas sustancias, al detectar una relación inversamente proporcional entre la reducción de los niveles de proteína C reactiva y la puntuación obtenida en la escala Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) [29], indicando que a menores niveles de inflamación los pacientes muestran una reducción de sus síntomas depresivos [30].

Estos efectos no solo se limitan al DMT, pues en estudios con psilocibina asociada a tratamiento psicoterapéutico, otro agonista del mismo receptor, observamos resultados similares [31]. En todos los casos en los que el receptor de la serotonina 5HT2A es estimulado observamos una clara diferencia temporal entre los efectos agudos, la “embriaguez”, cuya duración se extiende a unas horas; y los efectos

terapéuticos a largo plazo, la fase post-aguda, que fue bautizada recientemente por un grupo de investigadores como “after-glow” (resplandor) [32]. Esta fase, caracterizada por una remisión de los efectos psicodélicos y mantenimiento de los terapéuticos, mejoría del estado de ánimo, mayor motivación y apertura, tanto mental como emocional, es la fase idónea para la intervención terapéutica, y se ha observado que se puede extender entre 6 y 8 semanas [33], siendo la intensidad de la experiencia psicodélica el mejor predictor para la posterior respuesta al tratamiento [34].

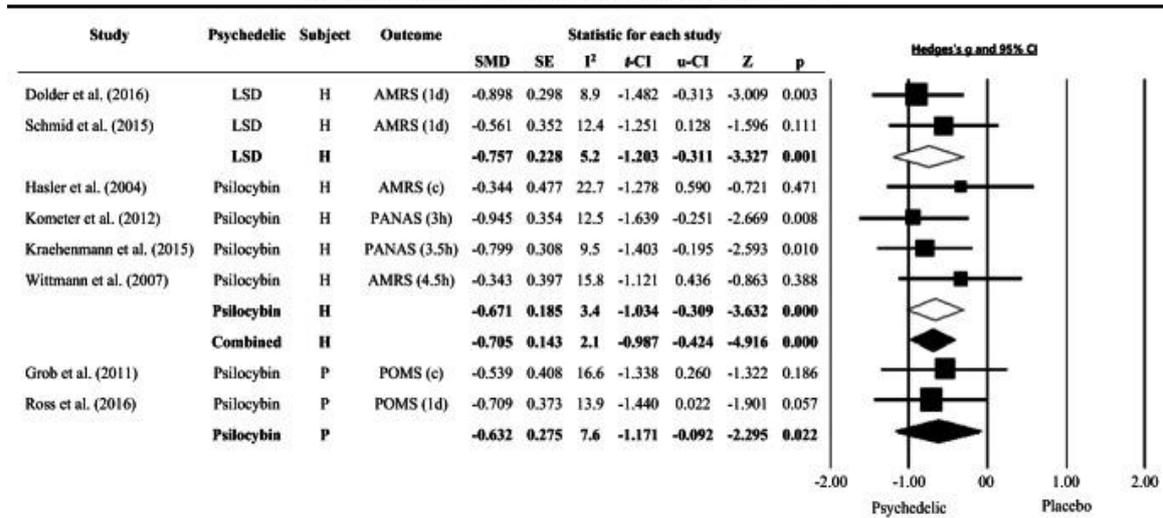
### 4.3. USOS TERAPÉUTICOS DE LA AYAHUASCA

Ahora bien, ¿cuáles son las propiedades terapéuticas de estos compuestos? ¿Cómo reaccionan los pacientes psiquiátricos cuando aplicamos la Ayahuasca en sus tratamientos?

Comencemos comentando el meta-análisis de Galvão-Coelho y colaboradores [35], un meta-análisis que engloba todos los psicodélicos que incluye 12 estudios con una muestra de 257 participantes que utilizan psilocibina, LSD y Ayahuasca como agonistas serotoninérgicos tanto en personas sanas como en personas diagnosticadas de trastornos afectivos. El análisis muestra un efecto moderado a corto plazo en el estado de ánimo sobre voluntarios sanos, junto a un efecto significativo sobre las personas con trastornos afectivos a corto y largo plazo, ambos en comparación con placebo. Sobre los síntomas depresivos los psicodélicos ejercen un efecto significativo sobre el estado de ánimo de los pacientes a medio plazo; y moderado a corto y largo plazo. Un dato muy interesante que podemos extraer de estos datos es un nuevo modelo de

antidepresivos de acción rápida, ya que sus efectos muestran cambios significativos ya a corto plazo, al contrario que los antidepresivos clásicos [35].

### Acute Effects of Psychedelics for Negative Mood State



### Effects of Psychedelics on Depressive Symptoms

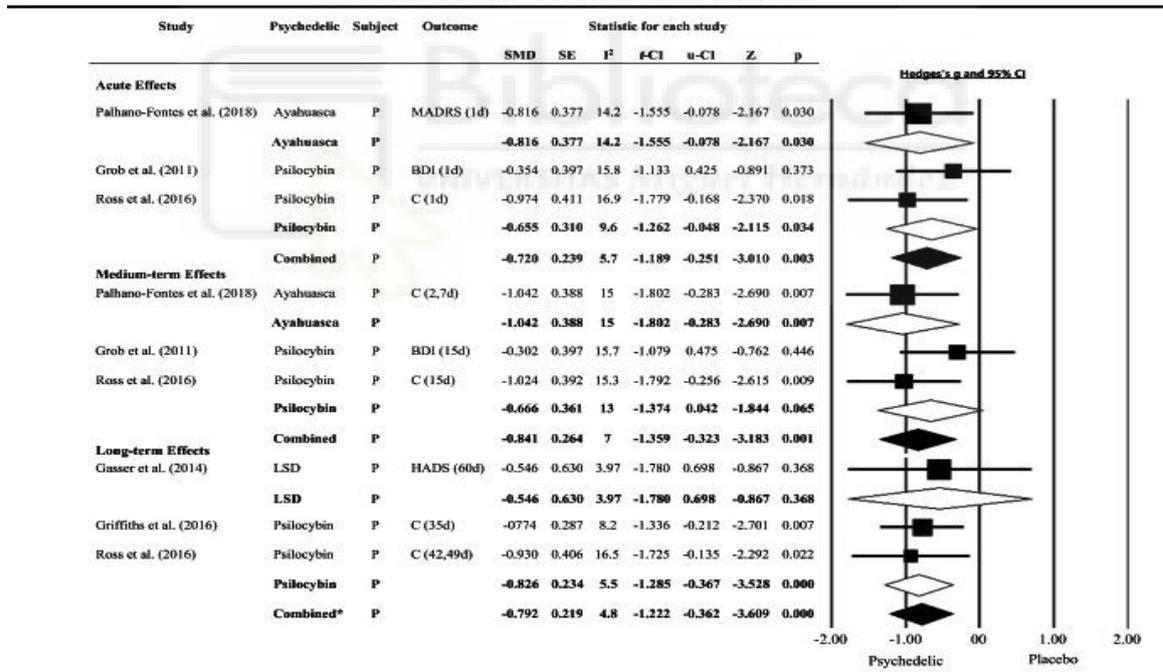


Figura 5. Datos y Forest Plot del metaanálisis. Adaptado de Galvão-Coelho y colaboradores [35].

El segundo meta-análisis, firmado por Simon Goldberg y colaboradores [36] incluye 34 estudios con una población de 549 participantes. Sus resultados tras la aplicación de la terapia psicodélica, orientan hacia un gran efecto terapéutico y estadísticamente significativo para los síntomas psiquiátricos seleccionados respecto a placebo, con

efectos iguales o superiores a los proporcionados por psicoterapia comparado con la lista de espera o antidepresivos clásicos comparado con placebo. [36]

El siguiente estudio, firmado por Sanches y colaboradores [37] evaluó las características terapéuticas de la Ayahuasca en 17 pacientes diagnosticados de depresión mayor recurrente, sin respuesta a diferentes tratamientos. La intervención consistió en una sola dosis de ayahuasca, sin preparación o intervención psicológica previa, concurrente o posterior, con el fin de evaluar los efectos farmacológicos de la Ayahuasca excluyendo influencias externas. Los resultados fueron estadísticamente significativos, con reducciones de hasta un 82% de los síntomas afectivos medidos con las escalas: Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D) [38] y MADRS [29] para la depresión, Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) [39] para síntomas psiquiátricos generales. Las puntuaciones disminuyeron rápidamente (horas tras la ingestión) y se mantuvieron a largo plazo (hasta 21 días tras la intervención). También se hicieron mediciones del flujo cerebral durante el episodio mediante SPECT y se objetivó un aumento del flujo cerebral al núcleo accumbens izquierdo, ínsula derecha y área subgenual izquierda, regiones implicadas en el procesamiento de emociones y zonas diana de los antidepresivos clásicos.

En el siguiente trabajo firmado por Palhano-Fontes y colaboradores [40], se midieron las propiedades antidepresivas de la Ayahuasca en un estudio doble ciego controlado con placebo en 29 pacientes con diagnóstico de depresión mayor resistente al tratamiento. Los resultados se midieron utilizando las escalas MADRS y HAM-D de

manera previa a la intervención y hasta 7 días después. La figura 6 representa gráficamente mediante barras de error los resultados del estudio.

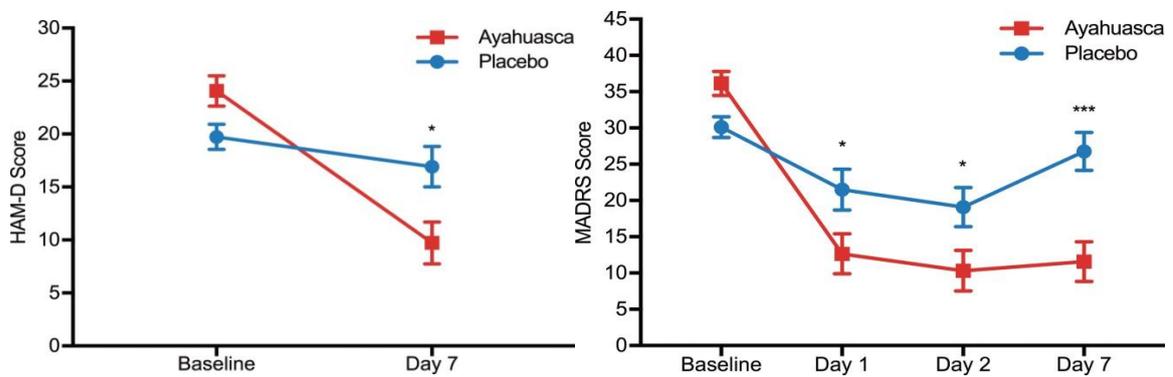


Figura 6. Variación de las puntuaciones en las escalas HAM-D y MADRS tras una sola dosis de Ayahuasca. Adaptado de Palhano-Fontes y colaboradores [40].

Se observaron importantes efectos antidepresivos, con unas puntuaciones estadísticamente significativas tanto para los primeros (D1, D2) como para el último día (D7).

La ayahuasca, además de haber sido estudiada por sus efectos terapéuticos sobre la depresión, también ha sido evaluada con éxito para el tratamiento de otras enfermedades mentales como el trastorno de ansiedad y el trastorno de pánico [41], también mejora la percepción de la capacidad de discurso en el trastorno por ansiedad social [42], la ansiedad y depresión en programas de tratamiento del abuso de sustancias [43] y en trastornos alimenticios [44]. Además, como podemos ir observando en los diferentes estudios, la Ayahuasca ha mostrado beneficios a nivel psicológico no solo en los pacientes diagnosticados de alguna enfermedad mental, sino también en los voluntarios sanos, que mejoraron sus puntuaciones en las diferentes escalas diagnósticas. Además, se ha comprobado a nivel observacional cómo mejora la

capacidad de autocompasión y disminuye los pensamientos críticos [45]. Por otra parte, se han dado casos de reacciones psicóticas prolongadas para pacientes con historia familiar o personal de psicosis, por lo que no se recomienda el uso de estas medicinas en estos pacientes hasta tener un mayor entendimiento de su funcionamiento en condiciones seguras [46].

#### 4.4. DISCUSIÓN

Con esta investigación sobre los agonistas serotoninérgicos damos un paso al frente en cuanto al descubrimiento de nuevos tratamientos para las enfermedades mentales. Es imperativa la búsqueda de nuevos modelos de tratamiento, pues la OMS prevé un gran crecimiento de las tasas de depresión y enfermedad mental de cara al 2030. Los resultados obtenidos, arrojan luz sobre un tipo de fármacos que han sido obviados durante muchos años por la ciencia médica, dejando un vacío sobre los usos terapéuticos que estas sustancias podrían, o no, ofrecer a la medicina [1].

Los resultados tempranos en la investigación sobre estas sustancias arrojan datos prometedores sobre las posibles aplicaciones terapéuticas; ya que los psicodélicos, se ha observado producen cambios a nivel neurohormonal que derivan en un aumento de la neuroplasticidad cerebral [19,20,21]; cambios funcionales que favorecen una mejor comprensión y procesamiento de los pensamientos y emociones [18,22,23]. Aplicadas sobre tejido neuronal se observa cómo favorecen la neurogénesis en el hipocampo de ratones adultos [26]; y en estudios electrofisiológicos observamos cómo aumentan la comunicación entre diferentes partes de nuestro sistema nervioso central [25,37].

No sólo afectan sistema nervioso propiamente dicho, sino que también intervienen en el funcionamiento del sistema inmune y afectan al proteoma de los organoides cerebrales; con propiedades antiinflamatorias [27,28], lo cual puede ser aplicado de manera muy beneficiosa a enfermedades tanto neuronales como psiquiátricas, como el Alzheimer o la depresión [30].

Estos resultados evidencian que estas sustancias, más que ser tóxicas para nuestro cerebro, como suelen ser los fármacos que usualmente utilizamos para tratar las diferentes enfermedades, favorecen el buen desarrollo y funcionamiento de nuestro sistema nervioso central. Sin embargo, es preciso tener en cuenta que algunos de estos estudios se han dado en ratones y los que se han realizado en humanos aún mantienen muestras pequeñas.

En los estudios recientes sobre su uso en enfermedades mentales los psicodélicos [35,36] y, más concretamente la Ayahuasca [37,38], han mostrado efectos significativos en personas con depresión y trastornos del tipo afectivo que se dan tanto a corto (horas) como a largo plazo (semanas). Estos pueden ser datos tremendamente significativos, al tratarse de intervenciones basadas únicamente en la administración de una sola dosis y bajar las puntuaciones de las distintas escalas de valoración a las horas de la ingesta, con efectos duraderos hasta semanas. Al contrario que los antidepresivos clásicos, en los que se necesita estar administrando una, o varias, dosis diarias y el efecto no comienza a ser notable hasta semanas tras el inicio del tratamiento. De confirmarse estos datos, podríamos disponer de tratamientos para diferentes enfermedades mentales que podrían ser administrados de manera

esporádica, en lugar de necesitar de una administración diaria para funcionar, lo que podría mejorar la adherencia terapéutica y la independencia de los pacientes hacia un tratamiento de otra forma diario y que no deja de suponer un estrés metabólico para el organismo.

Cuando se realizan pruebas funcionales mediante SPECT, se observa un aumento del flujo cerebral a zonas del cerebro que suelen ser la diana de los antidepresivos clásicos [37] y están relacionadas con el procesamiento de las emociones [18,22,23,24]. Este hallazgo nos da pistas sobre su mecanismo de acción, que más que consistir únicamente en elevar los niveles de serotonina en el cerebro, permite el procesamiento y la solución de las emociones que limitan la vida de los pacientes psiquiátricos, llevándolos a extraer nuevas conclusiones que refuercen una actitud positiva hacia sus vidas.

La Ayahuasca ha sido testada en enfermedades como el trastorno de ansiedad [39], el trastorno de pánico [39], el trastorno por ansiedad social [40], en síntomas depresivos y ansiosos durante programas de tratamiento del abuso de sustancias [41] y en trastornos alimenticios [42]. Los datos extraídos de estos estudios indican desenlaces positivos y son datos que, aunque preliminares, son prometedores.

Igual que en los estudios funcionales, estos estudios sobre la aplicación de la Ayahuasca u otros psicodélicos sobre diferentes poblaciones contienen muestras pequeñas, por lo que estos resultados han de motivar a un aumento de la investigación en éste ámbito.

## 5. CONCLUSIÓN

Los datos preliminares sobre los agonistas serotoninérgicos arrojan resultados muy prometedores sobre los beneficios que éstas sustancias poseen sobre el sistema neurológico, tanto a nivel orgánico como funcional, favoreciendo la neurogénesis en zonas clave de nuestro cerebro y la comunicación entre éstas. Los beneficios se extienden también a la inmunidad y la respuesta inflamatoria, limitándola y favoreciendo la producción de citoquinas antiinflamatorias. La aplicación de sustancias con éstos efectos podría tener repercusiones en diferentes enfermedades neurológicas y psiquiátricas, ya que no son fármacos tóxicos, si no que favorecen el buen funcionamiento y desarrollo del sistema nervioso.

A nivel psicológico, el uso de estas sustancias muestra datos favorables y estadísticamente significativos en gran cantidad de los estudios realizados, pudiendo ser utilizados para mejorar el estado de ánimo y la autopercepción tanto en diferentes enfermedades mentales como la depresión, la ansiedad, el abuso de sustancias o los trastornos alimenticios; como en individuos sanos, los cuales se favorecen de las características terapéuticas de estas sustancias.

Sin embargo, no hemos de obviar que, aunque estadísticamente significativos, estamos hablando de estudios preliminares y, la mayoría, con pequeñas muestras, por lo que hemos de tener en cuenta que la investigación de estos compuestos está en una fase inicial y aunque podamos observar datos muy prometedores hemos de utilizarlos para motivar una investigación de mayor calibre y alcance, en la cual podamos conocer

sus efectos en muestras más grandes, para así esclarecer con mayor precisión los perfiles de seguridad, en qué poblaciones pueden ser utilizadas y qué circunstancias respecto al modo de administración y acompañamiento psicoterapéutico son óptimos para así garantizar la seguridad de nuestros pacientes.

## 6.REFERENCIAS

1. Trautmann S, Rehm J, Wittchen HU. The economic costs of mental disorders: Do our societies react appropriately to the burden of mental disorders? *EMBO Rep.* 2016 Sep;17(9):1245-9. doi: 10.15252/embr.201642951. Epub 2016 Aug 4. PMID: 27491723; PMCID: PMC5007565.

2. INE, 2020

3. Kamenov K, Twomey C, Cabello M, Prina AM, Ayuso-Mateos JL. The efficacy of psychotherapy, pharmacotherapy and their combination on functioning and quality of life in depression: a meta-analysis. *Psychol Med.* 2017 Feb;47(3):414-425. doi: 10.1017/S0033291716002774. Epub 2016 Oct 26. PMID: 27780478; PMCID: PMC5244449.

4. Engel GL. The need for a new medical model: a challenge for biomedicine. *Science.* 1977 Apr 8;196(4286):129-36. doi: 10.1126/science.847460. PMID: 847460.

5. Tedeschi RG. Violence transformed: Posttraumatic growth in survivors and their societies. *Aggress Violent Behav* [Internet]. 1999 March;4(3):319–41.
6. Brouwer A, Carhart-Harris RL. Pivotal mental states. *J Psychopharmacol*. 2021 Apr;35(4):319-352. doi: 10.1177/0269881120959637. Epub 2020 Nov 11. PMID: 33174492; PMCID: PMC8054165.
7. Domhoff GW. A new neurocognitive theory of dreams. *Dreaming* [Internet]. 2001;11(1):13–33.
8. Andersen KAA, Carhart-Harris R, Nutt DJ, Erritzoe D. Therapeutic effects of classic serotonergic psychedelics: A systematic review of modern-era clinical studies. *Acta Psychiatr Scand*. 2021 Feb;143(2):101-118. doi: 10.1111/acps.13249. Epub 2020 Dec 1. PMID: 33125716.
9. Goldberg SB, Shechet B, Nicholas CR, Ng CW, Deole G, Chen Z, Raison CL. Post-acute psychological effects of classical serotonergic psychedelics: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med*. 2020 Dec;50(16):2655-2666. doi: 10.1017/S003329172000389X. Epub 2020 Nov 4. PMID: 33143790; PMCID: PMC7855004.
10. Luoma JB, Chwyl C, Bathje GJ, Davis AK, Lancelotta R. A Meta-Analysis of Placebo-Controlled Trials of Psychedelic-Assisted Therapy. *J Psychoactive Drugs*. 2020 Sep-

Oct;52(4):289-299. doi: 10.1080/02791072.2020.1769878. Epub 2020 Jun 12. PMID: 32529966; PMCID: PMC7736164.

11. Breeksema JJ, Niemeijer AR, Krediet E, Vermetten E, Schoevers RA. Psychedelic Treatments for Psychiatric Disorders: A Systematic Review and Thematic Synthesis of Patient Experiences in Qualitative Studies. *CNS Drugs*. 2020 Sep;34(9):925-946. doi: 10.1007/s40263-020-00748-y. PMID: 32803732; PMCID: PMC7447679.

12. Nutt D, Carhart-Harris R. The Current Status of Psychedelics in Psychiatry. *JAMA Psychiatry*. 2021 Feb 1;78(2):121-122. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2020.2171. PMID: 32725172.

13. Controlled Substances Act (1970) Comprehensive Drug Abuse Prevention and Control Act of 1970, 21 U.S.C. ch. 13 § 801 et seq.

14. UN General Assembly (1971) Convention on Psychotropic Substances. New York, NY: United Nations.

15. Gutiérrez, Luis C., Sánchez, Patricia, Galaz, Rosa M., Canto, Blondy, Moreno, Oscar y Loyola, Víctor M. Biosíntesis de los alcaloides indólicos. Una revisión crítica. *Journal of the Mexican Chemical Society*. 2004;48(1):67-94.[fecha de Consulta 2 de Mayo de 2022]. ISSN: 1870-249X.

16. Szabo A, Kovacs A, Frecska E, Rajnavolgyi E. Psychedelic N,N-dimethyltryptamine and 5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine modulate innate and adaptive inflammatory responses through the sigma-1 receptor of human monocyte-derived dendritic cells. *PLoS One*. 2014 Aug 29;9(8):e106533. doi: 10.1371/journal.pone.0106533. PMID: 25171370; PMCID: PMC4149582.

17. Dos Santos RG, Hallak JEC. Ayahuasca, an ancient substance with traditional and contemporary use in neuropsychiatry and neuroscience. *Epilepsy Behav*. 2021 Aug;121(Pt B):106300. doi: 10.1016/j.yebeh.2019.04.053. Epub 2019 Jun 7. PMID: 31182391.

18. Sampedro F, de la Fuente Revenga M, Valle M, Roberto N, Domínguez-Clavé E, Elices M, Luna LE, Crippa JAS, Hallak JEC, de Araujo DB, Friedlander P, Barker SA, Álvarez E, Soler J, Pascual JC, Feilding A, Riba J. Assessing the Psychedelic "After-Glow" in Ayahuasca Users: Post-Acute Neurometabolic and Functional Connectivity Changes Are Associated with Enhanced Mindfulness Capacities. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2017 Sep 1;20(9):698-711. doi: 10.1093/ijnp/pyx036. PMID: 28525587; PMCID: PMC5581489.

19. Carbonaro TM, Eshleman AJ, Forster MJ, Cheng K, Rice KC, Gatch MB. The role of 5-HT<sub>2A</sub>, 5-HT<sub>2C</sub> and mGlu<sub>2</sub> receptors in the behavioral effects of tryptamine hallucinogens N,N-dimethyltryptamine and N,N-diisopropyltryptamine in rats and mice. *Psychopharmacology (Berl)*. 2015 Jan;232(1):275-84. doi: 10.1007/s00213-014-3658-3. Epub 2014 Jul 3. PMID: 24985890; PMCID: PMC4282596.

20. Kłodzinska A, Bijak M, Tokarski K, Pilc A. Group II mGlu receptor agonists inhibit behavioural and electrophysiological effects of DOI in mice. *Pharmacol Biochem Behav.* 2002 Sep;73(2):327-32. doi: 10.1016/s0091-3057(02)00845-6. PMID: 12117586.

21. Muschamp JW, Regina MJ, Hull EM, Winter JC, Rabin RA. Lysergic acid diethylamide and [-]-2,5-dimethoxy-4-methylamphetamine increase extracellular glutamate in rat prefrontal cortex. *Brain Res.* 2004 Oct 8;1023(1):134-40. doi: 10.1016/j.brainres.2004.07.044. PMID: 15364028.

22. Brewer JA, Garrison KA, Whitfield-Gabrieli S. What about the "Self" is Processed in the Posterior Cingulate Cortex? *Front Hum Neurosci.* 2013 Oct 2;7:647. doi: 10.3389/fnhum.2013.00647. PMID: 24106472; PMCID: PMC3788347.

23. Vogt BA, Laureys S. Posterior cingulate, precuneal and retrosplenial cortices: cytology and components of the neural network correlates of consciousness. *Prog Brain Res.* 2005;150:205-17. doi: 10.1016/S0079-6123(05)50015-3. PMID: 16186025; PMCID: PMC2679949.

24. Soler J, Elices M, Franquesa A, Barker S, Friedlander P, Feilding A, Pascual JC, Riba J. Exploring the therapeutic potential of Ayahuasca: acute intake increases mindfulness-related capacities. *Psychopharmacology (Berl).* 2016 Mar;233(5):823-9. doi: 10.1007/s00213-015-4162-0. Epub 2015 Nov 27. PMID: 26612618.

25. Petri G, Expert P, Turkheimer F, Carhart-Harris R, Nutt D, Hellyer PJ, Vaccarino F. Homological scaffolds of brain functional networks. *J R Soc Interface*. 2014 Dec 6;11(101):20140873. doi: 10.1098/rsif.2014.0873. PMID: 25401177; PMCID: PMC4223908.

26. Morales-García, J.A., 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* 7, 5309 (2017). <https://doi.org/10.1038/s41598-017-05407-9>

27. Dakic V, Minardi Nascimento J, Costa Sartore R, Maciel RM, de Araujo DB, Ribeiro S, Martins-de-Souza D, Rehen SK. Short term changes in the proteome of human cerebral organoids induced by 5-MeO-DMT. *Sci Rep*. 2017 Oct 9;7(1):12863. doi: 10.1038/s41598-017-12779-5. PMID: 28993683; PMCID: PMC5634411.

28. Szabo A, Kovacs A, Frecska E, Rajnavolgyi E. Psychedelic N,N-dimethyltryptamine and 5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine modulate innate and adaptive inflammatory responses through the sigma-1 receptor of human monocyte-derived dendritic cells. *PLoS One*. 2014 Aug 29;9(8):e106533. doi: 10.1371/journal.pone.0106533. PMID: 25171370; PMCID: PMC4149582.

29. Escala de Depresión de Montgomery-Asberg (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS)). A.S. Montgomery y M.A. Asberg (1979)

30. Galvão-Coelho NL, de Menezes Galvão AC, de Almeida RN, Palhano-Fontes F, Campos Braga I, Lobão Soares B, Maia-de-Oliveira JP, Perkins D, Sarris J, de Araujo DB. Changes in inflammatory biomarkers are related to the antidepressant effects of Ayahuasca. *J Psychopharmacol.* 2020 Oct;34(10):1125-1133. doi: 10.1177/0269881120936486. Epub 2020 Jul 10. PMID: 32648790.

31. Carhart-Harris RL, Bolstridge M, Day CMJ, Rucker J, Watts R, Erritzoe DE, Kaelen M, Giribaldi B, Bloomfield M, Pilling S, Rickard JA, Forbes B, Feilding A, Taylor D, Curran HV, Nutt DJ. Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: six-month follow-up. *Psychopharmacology (Berl).* 2018 Feb;235(2):399-408. doi: 10.1007/s00213-017-4771-x. Epub 2017 Nov 8. PMID: 29119217; PMCID: PMC5813086.

32. Pahnke WN, Kurland AA, Unger S, Savage C, Grof S. The experimental use of psychedelic (LSD) psychotherapy. *JAMA.* 1970 Jun 15;212(11):1856-63. PMID: 5467681.

33. Winkelman M. Psychedelics as medicines for substance abuse rehabilitation: evaluating treatments with LSD, Peyote, Ibogaine and Ayahuasca. *Curr Drug Abuse Rev.* 2014;7(2):101-16. doi: 10.2174/1874473708666150107120011. PMID: 25563446.

34. Romeo B, Hermand M, Pétilion A, Karila L, Benyamina A. Clinical and biological predictors of psychedelic response in the treatment of psychiatric and addictive disorders: A systematic review. *J Psychiatr Res.* 2021 May;137:273-282. doi: 10.1016/j.jpsychires.2021.03.002. Epub 2021 Mar 7. PMID: 33730602.

35. Galvão-Coelho NL, Marx W, Gonzalez M, Sinclair J, de Manincor M, Perkins D, et al. Classic serotonergic psychedelics for mood and depressive symptoms: a meta-analysis of mood disorder patients and healthy participants. *Psychopharmacology (Berl)* [Internet]. 2021;238(2):341–54.

36. Goldberg SB, Shechet B, Nicholas CR, Ng CW, Deole G, Chen Z, Raison CL. Post-acute psychological effects of classical serotonergic psychedelics: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med*. 2020 Dec;50(16):2655-2666. doi: 10.1017/S003329172000389X. Epub 2020 Nov 4. PMID: 33143790; PMCID: PMC7855004.

37. Sanches RF, de Lima Osório F, Dos Santos RG, Macedo LR, Maia-de-Oliveira JP, Wichert-Ana L, de Araujo DB, Riba J, Crippa JA, Hallak JE. Antidepressant Effects of a Single Dose of Ayahuasca in Patients With Recurrent Depression: A SPECT Study. *J Clin Psychopharmacol*. 2016 Feb;36(1):77-81. doi: 10.1097/JCP.0000000000000436. PMID: 26650973.

38. HAMILTON M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960 Feb;23(1):56-62. doi: 10.1136/jnnp.23.1.56. PMID: 14399272; PMCID: PMC495331.

39. Overall J, Gorham D. The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychological Reports*. 1962;10(3):799-812.

40. Palhano-Fontes F, Barreto D, Onias H, Andrade KC, Novaes MM, Pessoa JA, Mota-Rolim SA, Osório FL, Sanches R, Dos Santos RG, Tófoli LF, de Oliveira Silveira G, Yonamine M, Riba J, Santos FR, Silva-Junior AA, Alchieri JC, Galvão-Coelho NL, Lobão-Soares B, Hallak JEC, Arcoverde E, Maia-de-Oliveira JP, Araújo DB. Rapid antidepressant effects of the psychedelic ayahuasca in treatment-resistant depression: a randomized placebo-controlled trial. *Psychol Med.* 2019 Mar;49(4):655-663. doi: 10.1017/S0033291718001356. Epub 2018 Jun 15. PMID: 29903051; PMCID: PMC6378413.

41. Santos RG, Landeira-Fernandez J, Strassman RJ, Motta V, Cruz AP. Effects of ayahuasca on psychometric measures of anxiety, panic-like and hopelessness in Santo Daime members. *J Ethnopharmacol.* 2007 Jul 25;112(3):507-13. doi: 10.1016/j.jep.2007.04.012. Epub 2007 Apr 25. PMID: 17532158.

42. Dos Santos RG, Osório FL, Rocha JM, Rossi GN, Bouso JC, Rodrigues LS, de Oliveira Silveira G, Yonamine M, Hallak JEC. Ayahuasca Improves Self-perception of Speech Performance in Subjects With Social Anxiety Disorder: A Pilot, Proof-of-Concept, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *J Clin Psychopharmacol.* 2021 Sep-Oct 01;41(5):540-550. doi: 10.1097/JCP.0000000000001428. PMID: 34166299.

43. Giovannetti C, Garcia Arce S, Rush B, Mendive F. Pilot Evaluation of a Residential Drug Addiction Treatment Combining Traditional Amazonian Medicine, Ayahuasca and Psychotherapy on Depression and Anxiety. *J Psychoactive Drugs.* 2020 Nov-

Dec;52(5):472-481. doi: 10.1080/02791072.2020.1789247. Epub 2020 Aug 4. PMID: 32748709.

44. Renelli M, Fletcher J, Tupper KW, Files N, Loizaga-Velder A, Lafrance A. An exploratory study of experiences with conventional eating disorder treatment and ceremonial ayahuasca for the healing of eating disorders. *Eat Weight Disord.* 2020 Apr;25(2):437-444. doi: 10.1007/s40519-018-0619-6. Epub 2018 Nov 24. PMID: 30474794.

45. Domínguez-Clavé E, Soler J, Elices M, Franquesa A, Álvarez E, Pascual JC. Ayahuasca may help to improve self-compassion and self-criticism capacities. *Hum Psychopharmacol.* 2022 Jan;37(1):e2807. doi: 10.1002/hup.2807. Epub 2021 Aug 19. PMID: 34411343.

46. Dos Santos RG, Bouso JC, Hallak JEC. Ayahuasca, dimethyltryptamine, and psychosis: a systematic review of human studies. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2017 Apr;7(4):141-157. doi: 10.1177/2045125316689030. Epub 2017 Feb 23. PMID: 28540034; PMCID: PMC5433617.