



Universitat Autònoma
de Barcelona

TESIS DOCTORAL

**Personalidad, psicopatología y
rendimiento neuropsicológico de los
consumidores rituales de ayahuasca**

José Carlos Bouso Saiz

Director de Tesis:

Dr. Jordi Riba Serrano

Universitat Autònoma de Barcelona

Departament de Farmacologia, Terapèutica i Toxicologia

Barcelona, 2012



Universitat Autònoma
de Barcelona

Personalidad, psicopatología y rendimiento neuropsicológico de los consumidores rituales de ayahuasca

Memòria presentada per

José Carlos Bouso Saiz

per optar al Grau de

Doctor per la Universitat Autònoma de Barcelona

Treball realitzat sota la direcció del

Dr. Jordi Riba Serrano

El Dr. Jordi Riba Serrano, Professor Associat del Departament de Farmacologia, de Terapèutica i de Toxicologia de la Universitat Autònoma de Barcelona i Investigador Associat del Centre d'Investigació del Medicament, Institut de Recerca de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona

Certifica:

Que la memòria presentada per José Carlos Bouso Saiz amb el títol "Personalidad, psicopatología y rendimiento neuropsicológico de los consumidores rituales de ayahuasca" ha estat realitzada sota la seva direcció. La memòria reuneix les condicions per ser presentada per optar al grau de Doctor.

Per a que consti als efectes oportuns signo el present certificat a Barcelona, 1 d'Octubre de 2012.



Jordi Riba Serrano

**Para vosotrXs,
que estáis ahí,
porque la materia
cuando se expresa
es porque ha nacido.**

**Y lo que ha existido un instante
ha existido siempre
conteniéndolo todo.**

Y para la fuente de la que habéis manado.

AGRADECIMIENTOS

Gracias al Dr. Jordi Riba, director de esta tesis.

Gracias al Dr. Miguel Ángel Alcázar Córcoles.

Gracias a Débora González.

Gracias a Sabela Fondevila.

Gracias a Marta Cutchet, a Xavier Fernández (en memoria), al Dr. Paulo César Ribeiro Barbosa, a Wladimir Sena Araújo, al Dr. Manel J. Barbanoj (en memoria) y a Josep Maria Fábregas.

Gracias a todo el equipo del Centre d'Investigació de Medicaments (CIM-Sant Pau) y en especial a Yolanda Lillo, por cuidarme.

Gracias al Dr. Eduardo J. Pedrero, a Lucía Darín y al Dr. Antonio Verdejo.

Gracias al Dr. Gregorio Gómez-Jarabo y al Dr. José Luis Linaza.

Gracias al Dr. Rick Doblin y al Dr. Magí Farré.

Gracias al equipo de ICEERS (International Center for Ethnobotanical Education, Research and Service) y en especial a su Director Ejecutivo, Benjamin de Loenen.

Gracias a Manuel Díez y a Luis Magrinyà.

Gracias a todXs y a cada unX de mis amigXs, cercanXs o lejanXs en el espacio-tiempo, próximXs o distantes en el espacio íntimo. Me dais la vida.

Gracias a mi familia en todo su conjunto, esa especie de tribu. Con amor y gratitud.

Gracias, sin excepción, a todas las personas que se han cruzado en mi vida durante estos más de cuarenta y dos años. La habéis enriquecido con vuestra existencia.

Gracias a Luis Eduardo Aute y a Joaquín Sabina y a todXs lXs artistas que me hacen disfrutar con sus obras y me guían.

Gracias a la naturaleza. Gracias a la tecnología. Gracias a la vida.

Por último, y lo más importante, gracias a todXs lXs voluntariXs que tan amablemente consintieron participar en este estudio. VosotrXs sois los que hacéis posible que la ciencia avance.

Decir espera es un crimen,
decir mañana es igual que matar,
ayer de nada nos sirve,
las cicatrices no ayudan a andar.

Sólo morir permanece
como la más inmutable razón,
vivir es un accidente,
un ejercicio de gozo y dolor.

Que no, que no, que el pensamiento
no puede tomar asiento,
que el pensamiento es estar
siempre de paso, de paso, de paso...

Quien pone reglas al juego
se engaña si dice que es jugador,
lo que le mueve es el miedo
de que se sepa que nunca jugó.

La ciencia es una estrategia,
es una forma de atar la verdad
que es algo más que materia,
pues el misterio se oculta detrás.

Que no, que no, que el pensamiento
no puede tomar asiento,
que el pensamiento es estar
siempre de paso, de paso, de paso...

Hay demasiados profetas,
profesionales de la libertad,
que hacen del aire, bandera,
pretexto inútil para respirar.

En una noche infinita
que va meciendo a este gran ataúd
donde olvidamos que el día
sólo es un punto, un punto de luz.

Que no, que no, que el pensamiento
no puede tomar asiento,
que el pensamiento es estar
siempre de paso, de paso, de paso...

De Paso, L.E. Aute

Están en guerra el hombre y la mujer,
el tonto, el listo, el gordo y el flaco,
el negro, el blanco, el debe y el haber,
Mesalina y el tío del saco.

Están en guerra el mambo y el hip-hop,
el ying, el yang, el pibe y el viejo,
Jeckyll y Hide, monsieur de Sade, Masoc,
Pilatos, la razón y el pellejo.

Ven a la guerra, tumbate de una vez
en mitad de la vía.
Mientras la tierra gire y nade un pez
hay vida todavía.

En guerra están la baba y el carmín,
el duermevela y la pesadilla,
el Chevalier y el puercoespín,
la extremaunción y las espinillas.

Están en guerra el cojo y el ciempiés,
los ascensores y el purgatorio,
mañana es víspera del día después
pasado flores en velorio.

Desde la Cochinchina hasta el Magreb
en Rolss Royce o en camello.
En cada esquina te
hacen páginas web
o te sellan un sello.

Están en guerra el fresco y la calor,
la calma chicha y la marejada
el ten con ten, la dicha, el resquemor
el almacén del todo y la nada

En pie de guerra el mártir y el desertor,
el tibio y el kamikaze,
puestos a desangrarnos tú contra yo,
¿por qué no hacemos las paces?

Están en guerra la sota y el as,
el espejo y el disimulo,
el hospiciano, el niño de papá,
el Einstein y el tonto del culo.

Yahvé, Mefisto, Buda, Cristo, Alá,
las solteronas y los maridos,
Bin Laden, Che Guevara, Superman,
lo que iba a ser, la mierda que ha sido.

Ven a la guerra, tumbate de una vez
en mitad de la vía.
Mientras la tierra gire y nade un pez
hay vida todavía.

Desde la Conchinchina hasta el Magreb
en Rolss Royce o en camello.
En cada esquina te
hacen páginas web
o te sellan un sello.

En pie de guerra el mártir y el desertor,
el tibio y el kamikaze,
puestos a desangrarnos tú contra yo,
¿por qué no hacemos las paces?

Pie de guerra, J. Sabina.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.	
1. Historia natural y usos de la ayahuasca.	3
2. Evolución histórica del uso de ayahuasca.	10
3. Química y neuroquímica de la ayahuasca.	17
4. Neuropsicofarmacología Humana de la ayahuasca.	
<i>4.1. Efectos subjetivos de la ayahuasca.</i>	25
<i>4.2. Farmacocinética de la ayahuasca.</i>	29
<i>4.3. Efectos cardiovasculares y autonómicos de la ayahuasca.</i>	30
<i>4.4. Efectos neuroendocrinos de la ayahuasca.</i>	32
<i>4.5. Efectos de la ayahuasca sobre el sistema inmunitario.</i>	33
<i>4.6. Efectos psicofisiológicos de la ayahuasca.</i>	33
<i>4.7. Estudios de neuroimagen tras la administración aguda.</i>	36
<i>4.8. Reacciones adversas.</i>	37
<i>4.9. Otros efectos psicológicos a corto y medio plazo.</i>	39
5. Estudios de efectos a largo plazo de la ayahuasca.	40
HIPÓTESIS.	49
OBJETIVOS.	53
RESUMEN DEL DISEÑO EXPERIMENTAL.	57
RESULTADOS.	63
Publicaciones originales.	65
<i>Assessment of addiction severity among ritual users of ayahuasca</i> Drug and Alcohol Dependence 2010; 111:257-261	67
Apéndice. Material suplementario.	75
<i>Personality, psychopathology, life attitudes and neuropsychological</i> <i>performance among ritual users of ayahuasca: A longitudinal study.</i> PLOS ONE 2012 7:e42421	81
Resumen de los resultados.	97
DISCUSIÓN.	103
CONCLUSIONES.	117
REFERENCIAS.	121

INTRODUCCIÓN

1. Historia natural y usos de la ayahuasca

La *ayahuasca* es una bebida psicoactiva de origen vegetal que posee potentes propiedades alucinógenas o visionarias. El término *ayahuasca* es una palabra quechua compuesta por dos nombres: *Aya* que significa “cadáver, muerto, cuerpo humano muerto”, y *Waskha*, que significa “soga, laso (sic), cuerda, cable trenzado o retorcido de materiales como lana, cabuya, paja o cuero” (López-Pavillard, 2008). Botánicamente, ayahuasca hace referencia a una de las más de cien especies de lianas de la familia de las *Malpighiaceae*, oriunda de la selva amazónica y conocida con el nombre científico de *Banisteriopsis caapi*. Se trata de una liana gigante con pequeñas flores de color rosa (Schultes, 1976). Una investigación bibliográfica encontró que setenta y dos grupos indígenas pertenecientes a diferentes familias lingüísticas ingieren preparados de esta liana con diferentes fines (Luna, 1986a). De hecho, ayahuasca es solo uno de los al menos cuarenta y dos nombres vernáculos con que las diferentes etnias amazónicas se refieren a la planta (Luna, 1986b). Algunos de estos otros nombres son *caapi*, *yajé*, *natema*, *daime*, *vegetal*, etc. La razón por la que el nombre que más se ha popularizado para referirse a las preparaciones acuosas de dicha liana sea el de ayahuasca es desconocida. Una razón puede ser que el quechua es el idioma indígena más hablado de entre todos los idiomas de los grupos indígenas que tienen un nombre para referirse a la liana de *Banisteriopsis*.

La forma tradicional más habitual de ingerir ayahuasca consiste en triturar el tallo de *B. caapi* y hacer una infusión, generalmente en caliente, aunque hay grupos indígenas que simplemente la ponen en agua fría, esperan un tiempo y beben el líquido resultante. Incluso hay registros de grupos indígenas que mastican el tallo seco (Schultes, 1976). Sin embargo, es poco habitual encontrar como único ingrediente la liana de *Banisteriopsis* en los preparados de ayahuasca. De hecho, cocciones exclusivas de *Banisteriopsis* son la excepción, no la norma. Si bien la ayahuasca es una bebida de amplia extensión en toda la cuenca amazónica y algunas zonas del Orinoco, los diferentes aditivos que se le suelen añadir al preparado final varían en función de la región, de cada grupo indígena e incluso de cada chamán que la prepara. El conocimiento botánico de los indios amazónicos es tan versátil que se ha llegado a decir que la muerte de un chamán equivale al incendio de una biblioteca (Plotkin, 1993). De hecho, se ha sugerido que estos aditivos constituirían una auténtica “farmacopea

INTRODUCCIÓN

tradicional” (McKenna et al., 1986). Actualmente, se conocen unas 100 especies botánicas pertenecientes al menos a 39 familias que han sido citadas como aditivos de la ayahuasca (Ott, 2006). Estas plantas incluyen eventuales plantas medicinales de las cuales apenas se conocen sus potenciales aplicaciones ni principios activos, además de plantas estimulantes como la hoja de coca o el tabaco y plantas con principios activos que actúan como alucinógenos, principalmente ricas en triptaminas y/o en escopolamina. De hecho, lo habitual es que la poción de ayahuasca sea una mezcla de diferentes especies botánicas, cada una con su peculiar farmacología.

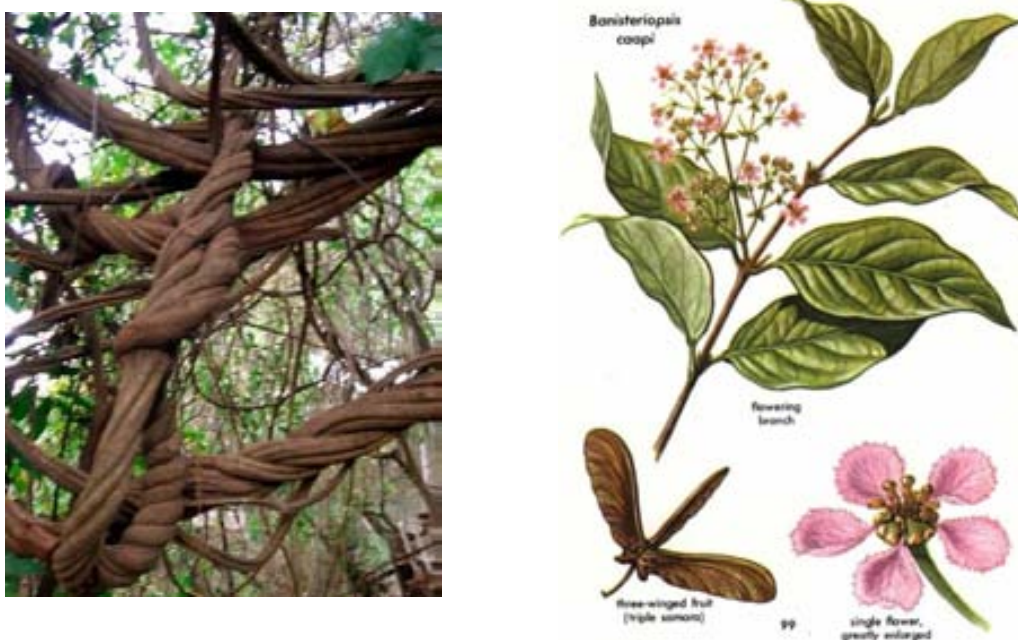


Figura 1. *Banisteriopsis caapi* (Schultes, 1976)

A pesar de lo dicho anteriormente, popularmente se conoce como ayahuasca a la decocción de *B. caapi* cuando lleva como aditivo otra planta que es rica en el alcaloide alucinógeno N,N-dimetiltriptamina (DMT). Las plantas ricas en DMT más habituales son, dependiendo de la zona, *Psychotria viridis* y *Diplopterys cabrerana*. *P. viridis* se emplea como aditivo en casi toda la cuenca amazónica en la que los indios potencian la *B. caapi* con plantas ricas en DMT y la *D. cabrerana* es más específica de la zona de la amazonía colombiana. Es interesante hacer notar que, a pesar de que *P. viridis* y *D. cabrerana* son plantas alejadas filogenéticamente (la primera es un arbusto de la familia del café y muy parecido a este, mientras que la segunda es una liana) ambas se utilizan con los mismos propósitos: aprovechar el efecto psicoactivo peculiar que aporta la DMT. De ambas especies vegetales los indígenas utilizan las hojas como aditivo a la *B.*

caapi, aunque, de nuevo, cada grupo indígena, en función de la región que habita, y cada chamán o curandero, adiciona a esta pócima tan peculiar de ayahuasca las plantas que considera adecuadas en función del uso que se vaya a hacer de la infusión.



Figura 2. *Psychotria* spp. (Schultes, 1969)

La razón por la que esta combinación de *B. caapi* y *P. viridis* ha sido la que ha ganado más popularidad en Occidente y por la que comúnmente se refiere cuando se habla de ayahuasca, se deba probablemente a la expansión internacional de algunos grupos religiosos de origen brasileño. Estos grupos utilizan ayahuasca como sacramento en el contexto de sus rituales religiosos y la ayahuasca que ellos utilizan es una decocción realizada exclusivamente con las plantas *B. caapi* y *P. viridis*. El primero de estos grupos religiosos, y del que nacieron el resto, se llama *Santo Daime*. Otros grupos religiosos ayahuasqueros que cuentan con numerosos miembros en Brasil son el *Centro Espírita Beneficente União do Vegetal* (o UDV) y el *Centro Espírita Obras de Caridade Príncipe Espadarte* (conocido por *Barquinha*).



Figura 3. Decocción de ayahuasca (autor desconocido)

INTRODUCCIÓN

Originariamente, las iglesias ayahuasqueras se iniciaron cuando en los primeros años del siglo pasado, Raimundo Ireneu Serra, un *caboclo* negro de casi dos metros de altura, emigrado a los bosques selváticos de la frontera entre Brasil y Bolivia para recoger caucho, en el estado de Acre, tuvo contacto con pueblos indígenas cuyos chamanes le iniciaron en el uso de la ayahuasca. De ellos también aprendió a prepararla. Durante años, Ireneu Serra, hoy conocido como *Mestre* (Maestro) Ireneu, dedicó parte de su vida a recolectar las plantas para cocinar ayahuasca e ingerirla en solitario en el interior de la selva. En ese tiempo tuvo una serie de visiones y de revelaciones en las que la cosmovisión chamánica se hacía presente mediante entidades cristianas en lo que posteriormente terminaría siendo oficialmente la doctrina del Santo Daime. Todas las religiones ayahuasqueras brasileñas son cultos sincréticos que combinan distintos aspectos de la cosmovisión indígena con rituales cristianos, pero también incorporan tradiciones esotéricas y espirituales diversas, como pueden ser el *candomblé*, o hasta, últimamente, inspiraciones budistas. El Santo Daime ha sido siempre una doctrina rural, asentada en zonas agrícolas y empobrecidas de Brasil. A medida que la doctrina se fue expandiendo por la zona de Acre, el grupo de iniciados fue creciendo. La popularidad, tanto del Mestre Ireneu como del Santo Daime, se debe al uso concreto de la ayahuasca para realizar curaciones. Con la popularización de la doctrina y el aumento de seguidores de la misma, se fueron creando diferentes grupos, algunos de los cuales dieron lugar a su vez a otros nuevos, cada uno con sus líneas doctrinales peculiares. Hoy día es incalculable el número de grupos religiosos ayahuasqueros que puede haber en Brasil, si bien la mayoría son de alguna forma herederos del Santo Daime, aunque grupos como la UDV o Barquinha, a pesar de que sus respectivos fundadores se iniciaron con el Mestre Ireneu, tienen líneas doctrinales únicas. El Santo Daime y la UDV son los grupos que mayor proyección internacional tienen actualmente, mientras que de Barquinha, aun siendo una doctrina muy popular hoy día en la capital del estado de Acre, Rio Branco, apenas hay grupos fuera del estado que la practiquen.

Si desde el principio la UDV fue una religión urbana, el Santo Daime, a medida que fue avanzando el siglo pasado, también fue urbanizándose y asentándose en ciudades de todo Brasil (Labate, 2004). A pesar del proceso de colonización urbano que han tenido por todo Brasil tanto el Santo Daime como la UDV, de alguna forma el Santo Daime es una religión más de clases sociales desfavorecidas (con los procesos de modernización

que está experimentando Brasil durante la última década esto está cambiando), mientras que la UDV se ha consolidado como una religión solo para las elites, siendo muy difícil entrar en ella, al menos en Brasil, personas con poca influencia política o social. Sea como fuere, Barquinha es la única gran iglesia ayahuasquera brasileña hoy día presidida por una mujer, la *Madrinha* Chica Gabriel. Para profundizar en la biografía del Mestre Irineu ver de la Cal Ovejero (2007), en la historia de las religiones ayahuasqueras ver Labate y Araújo (2004) y en la doctrina del Santo Daime ver MacRae (1992) y Polari de Alberga (1994).



Figura 4. Ceremonia del Santo Daime (autor desconocido)

Estimaciones informales calculan que en vida del Mestre Irineu más de la mitad de la población del estado de Acre se había iniciado en el uso de ayahuasca, bien con el Mestre Irineu, bien con alguno de sus colaboradores cercanos (de la Cal Ovejero, 2007). Pero las iglesias ayahuasqueras no solamente experimentaron una expansión dentro de las áreas delimitadas por la ciudad de Rio Branco y por el estado de Acre, sino que se instalaron con el tiempo en casi cualquier mediano y gran centro urbano de Brasil. Como se menciona más arriba, las religiones ayahuasqueras hace décadas que cruzaron las fronteras brasileñas y hoy día están instaladas en medio planeta. Para un análisis

INTRODUCCIÓN

exhaustivo de la expansión internacional de este fenómeno religioso ver, por ejemplo, Labate y Jungaberle (2011), Labate y Feeney (2012) y Tupper (2008). Las iglesias ayahuasqueras, principalmente el Santo Daime, y en menor medida la UDV, se encuentran instaladas, la una, la otra, o las dos, en países como Argentina, Chile, Estados Unidos, Canadá, Holanda, Alemania, España e incluso en países tan aparentemente improbables como Japón. Algunas estimaciones calculan en unas 25.000 las personas afiliadas a alguna de estas iglesias en todo el mundo (Labate et al., 2008). El uso religioso de la ayahuasca en el contexto de las iglesias ayahuasqueras está además reconocido y protegido jurídicamente no solo en Brasil, sino también en los Estados Unidos, en Canadá y en Holanda, encontrándose en la mayoría de los países con un estatus legal impreciso. Incluso el gobierno de Perú, recientemente, ha declarado la ayahuasca Patrimonio Cultural del país, debido a la larga tradición curanderil asociada a la misma allí (Instituto Nacional de Cultura, 2008).

En este sentido, de hecho, existe cierta confusión con relación al carácter jurídico de la ayahuasca. Si bien la DMT es una sustancia fiscalizada por las Convenciones Internacionales, la JIFE (Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes), que es el órgano regulador de psicótrópos y estupefacientes a nivel internacional, en su informe de 2010 declaraba textualmente que “actualmente no hay ninguna planta fiscalizada de conformidad con ese Convenio ni con la Convención de 1988. Tampoco los preparados (por ejemplo, las decocciones para consumo oral) elaborados a partir de plantas que contienen esos ingredientes activos son objeto de fiscalización internacional (...). Algunos ejemplos de esas plantas o materiales vegetales son (...) la ayahuasca, un preparado de plantas originarias de la cuenca del Amazonas, principalmente la *Banisteriopsis caapi* (una enredadera de la selva) y otra planta rica en triptamina (*Psychotria viridis*) que contiene varios alcaloides psicoactivos como la DMT” (JIFE, 2010).

Pero no solo se ha expandido internacionalmente el uso religioso de la ayahuasca. Durante las últimas décadas, y gracias en buena medida al proceso de globalización que ha venido acompañado de Internet, numerosos chamanes y *vegetalistas* (los vegetalistas son curanderos mestizos) amazónicos han ido desplazando su actividad desde el interior de la selva hacia los grandes núcleos urbanos para, subsecuentemente, organizar

ceremonias de ayahuasca por todo el mundo. Así, no es raro encontrar en las áreas metropolitanas de las grandes ciudades europeas y entre los círculos de iniciados, seminarios, talleres, retiros y ceremonias de fin de semana, oficiadas por chamanes, neochamanes, curanderos, vegetalistas, ya no solo amazónicos, sino de iniciados que han aprendido en la selva a tomar ayahuasca y que luego a la vuelta a sus países de origen, se involucran en un modo peculiar de vida organizando ceremonias con fines tanto curativos como de crecimiento personal. Este fenómeno es especialmente intenso en España, y especialmente prolífico en Cataluña, donde, aparte de haber grupos del Santo Daime, se han instalado otros grupos brasileños religiosos (por ejemplo, *Comunindios – Irmandade de Comunindios Bandeira Branca*) y donde también es habitual que hagan paradas en sus giras internacionales chamanes amazónicos. Debido a lo oculto de estas poblaciones, es imposible hacer estimaciones acerca de cuántas personas en España pueden haber tomado ayahuasca alguna vez en la vida, ni cuántas mantienen un uso continuado, pero lo cierto es que, de acuerdo a nuestro trabajo de campo, podemos constatar que hay comunidades *daimistas* en casi todas las comunidades autónomas y que las sesiones de ayahuasca fuera o dentro del contexto religioso son abundantes en nuestra geografía. Para un estudio exhaustivo tanto de la recepción de la ayahuasca en España como de la expansión del fenómeno ver López-Pavillard (2008).

Por último, la ayahuasca ha tomado tanta popularidad hoy día que existen numerosas páginas web e incluso algún libro (véase Ott, 2006) donde se describen las diferentes plantas con las que se puede cocinar ayahuasca en la propia casa, bien recolectándolas en ecosistemas autóctonos sin necesidad de tener que desplazarse a la selva amazónica buscando las plantas originales y así elaborar anahuascas (o análogos de la ayahuasca), bien comprando por Internet las plantas amazónicas a precios costeables por casi cualquier bolsillo. Incluso en Internet se pueden encontrar descritos con precisión los métodos de aislamiento de dichas plantas de los distintos alcaloides con la idea de poder elaborar farmahuascas (o análogos de la ayahuasca utilizando únicamente sus principios activos puros).

Un fenómeno de aparición también relativamente reciente y en expansión es el denominado turismo ayahuasquero (Winkelman, 2005). Numerosos turistas que viajan por Sudamérica visitan las regiones de uso tradicional de ayahuasca para experimentar

INTRODUCCIÓN

sus efectos. En algunos de estos países existen incluso agencias de viajes que, entre sus servicios de turismo selvático, ofrecen la posibilidad de visitar aldeas indígenas y/o mestizas donde se ofrecen sesiones de ayahuasca. También en los mercados de países como Perú se puede comprar ayahuasca o contratar los servicios de un *ayahuasquero*. Muchos de estos servicios terminan siendo oficiados por falsos chamanes que solo pretenden aprovecharse del tirón de este tipo de turismo para hacer dinero. El fenómeno ha llegado a tal nivel de expansión que, a modo de anécdota, incluso la compañía aérea nacional chilena promocionaba entre sus destinos la visita a Pucallpa, una ciudad amazónica peruana donde viven etnias como los *shipibo-conibo*, famosos por el empleo de ayahuasca en su medicina y rituales tradicionales. El artículo en cuestión incluía una entrevista a un chamán *shipibo* en un claro acto promocional del atractivo turístico de la experimentación con ayahuasca en un marco de consumo tradicional (Valdivia, 2012). Un excelente y lúcido análisis de lo que implica culturalmente este nuevo fenómeno de turismo ayahuasquero en términos de relaciones entre occidentales e indígenas puede encontrarse en Suárez (2011).

2. Evolución histórica del uso de ayahuasca

No se conoce con exactitud cuándo los indios amazónicos empezaron a hacer uso, primero, de la liana *Banisteriopsis caapi* y, después, de su combinación con *Psychotria viridis* para obtener una pócima de potentes efectos alucinatorios. Como se puede desprender de lo explicado en el apartado anterior, el fenómeno de la ayahuasca se ha ido convirtiendo con los años en todo un fenómeno social en expansión, con su propia subcultura, su propia jerga interna y su propia narrativa acerca de la evolución histórica de su uso. Así, en la cultura popular en torno a la ayahuasca, se ha ensalzado hasta la saciedad el eventual misterio de cómo los indios amazónicos fueron capaces de mezclar dos especies de plantas diferentes, inactivas cada una por separado, para obtener una fórmula que, como se explicará en el apartado siguiente, supone un preparado psicoactivo farmacológicamente muy sofisticado. Hay explicaciones para todos los gustos. La más aceptada por la contracultura, y repetida de texto en texto tanto fuera como dentro de los ámbitos científicos, es la que proviene de un reputado científico que, más que aportar una explicación del problema, ofrece una eventual descripción del

mismo y que dice que, debido a la inabarcable cantidad de especies botánicas de la Amazonía, es improbable que simplemente por ensayo y error los indios acertaran a descubrir tal cosa (p. ej. McKenna, 1999). El autor concluye, la ayahuasca en algún momento de la historia no fue descubierta, sino “inventada”. En esta misma línea, probablemente derivada de la idea generalizada de que todo lo antiguo es auténtico y lo moderno de alguna manera está corrompido por la tecnología, es habitual encontrarse en textos de divulgación popular la referencia a la antigüedad de la “invención” de la ayahuasca en más 5.000 años o más (p. ej. Fericgla, 1997; Narbi, 1997). Pero lo cierto es que se desconoce en buena parte tanto el origen geográfico como la antigüedad de tal eventual “invención”.

A diferencia de lo que ocurre con la evolución del uso de otras drogas provenientes del Nuevo Mundo, no existen restos arqueológicos que prueben la existencia pasada del uso de ayahuasca. De la misma forma que durante el siglo XX se fueron descubriendo estatuillas que representaban hongos alucinógenos (Wasson, 1993), se tienen representaciones pictóricas en códices precolombinos que ilustran drogas como el peyote (Schultes y Hofmann, 1982), e incluso se ha desenterrado parafernalia relacionada con el uso milenario de rapés chamánicos (Llagostera *et al.*, 1988); de la ayahuasca apenas se dispone de registros materiales que prueben su invención ancestral. La referencia al uso milenario de la ayahuasca la popularizó el Dr. Plutarco Naranjo, un erudito ecuatoriano recientemente fallecido, en un artículo publicado en la revista *América Indígena* en el que se presentaban fotografías de recipientes de cerámica destinados, supuestamente, a servir ayahuasca, así como otros utensilios supuestamente también relacionados con el uso de ayahuasca, datados todos entre los años 1.500 y 200 a.C. que se guardan conservados en el Museo Arqueológico del Banco Central de Quito (Naranjo, 1986). En este mismo artículo, el venerado Dr. Naranjo también ofrece las primeras referencias escritas en las que aparece la ayahuasca. Se trata de relatos de viajes de dos curas jesuitas por la zona del Río Napo: Pablo Maroni, en 1737, y Jean Magnín, en 1740, mencionando ambos explícitamente la palabra ayahuasca, el primero como utilización “para adivinar” y “muy eficaz para privar los sentidos”, y el segundo como planta medicinal. Ott (2006) sitúa la referencia más antigua en el jesuita José Chante y Herrera quien, a finales del siglo XVII, aludió a un “brebaje diabólico”, sin mencionar explícitamente el nombre de tal brebaje.

INTRODUCCIÓN

El primer contacto de un científico con la ayahuasca se produce en 1851, cuando el botánico inglés Richard Spruce, siguiendo el curso bajo del Río Vaupés, en Brasil, es invitado por un indio tucano a participar en una ceremonia de *caapi*. Spruce llega a probar el, según sus palabras, “nauseabundo brebaje”, pero en tan poca cantidad que no siente efecto alguno, si bien en el texto que publicaría en 1873 explicando lo acaecido veintidós años antes, narra los efectos portentosos que tuvo sobre sus anfitriones indios (Spruce, 1908). Spruce también recogió especímenes de la planta para su identificación botánica, asignándola al género *Banisteria* y nombrándola *Banisteria caapi*. Morton la reclasificaría años después en el género *Banisteriopsis*, dándole su nombre actual de *Banisteriopsis caapi*. Spruce ya había tenido conocimiento previo de la existencia de tan misteriosa poción, ya que había oído hablar de ella a caboclos brasileños que la denominaban *yajé*. En 1854 Spruce también había observado el empleo de *caapi* mascado “como tabaco” por indios guajibo itinerantes rumbo a las cascadas de Maipures, en la cuenca venezolana del río Orinoco, y en 1859 comprobó el uso de ayahuasca entre los indios záparo ecuatorianos, práctica que registró también, como se explicará a continuación, el geógrafo ecuatoriano Manuel Villavicencio en 1858.

Aunque el primer encuentro entre un foráneo y una ceremonia con ayahuasca fue el de Spruce en 1851, el primer registro escrito en el que se describen los diversos usos de la ayahuasca, así como la primera experiencia subjetiva narrada en primera persona, se debe a Manuel Villavicencio (1858). Villavicencio, 7 años después del encuentro entre Spruce y los indios tucano que le ofrecen *caapi* y adelantándose 15 años al texto donde Spruce narra dicho encuentro, explica el uso no solo con fines adivinatorios y diagnósticos, sino también recreativos (“el salvaje toma el Ayahuasca muchas veces por placer”) que hacen de la ayahuasca los indios angatro, mazán y záparo. También relató los efectos que a él mismo le produjo la ingestión del brebaje: “Yo, por mi, sé decir que cuando he tomado el Ayahuasca he sentido rodeos de cabeza, luego un viaje aéreo en el que recuerdo percibía las perspectivas más deliciosas, grandes ciudades, elevadas torres, hermosos parques y otros objetos bellísimos; luego me figuraba abandonado en un bosque i acometido de algunas fieras, de las que me defendía; en seguida tenía sensación fuerte de sueño del que recordaba con dolor i pesadez de cabeza i algunas veces mal estar general”. Esto acontece en las cercanías del Río Napo, el mismo lugar

en el que los primeros jesuitas habían documentado también el uso de ayahuasca por parte de tribus indígenas.

Según Ott (2006), Spruce, en un libro póstumo publicado en 1908 donde relataba detalladamente sus viajes por la Amazonía, había dejado escrito que la ayahuasca era una poción psicoactiva panamazónica, cuya extensión él había establecido por el este hasta el alto río Negro de Brasil, en el oeste hasta la cordillera de los Andes en el Ecuador amazónico, y en el norte en la cuenca venezolana del río Orinoco. En los 140 años a partir de los primeros relatos de Spruce y Villavicencio, el uso indígena de pócimas tipo ayahuasca se ha extendido al oeste hasta zonas litorales del Pacífico de Colombia y Ecuador, donde los indios emberá y noanamá las emplean bajo los nombres de *pildé* y *dapa*, respectivamente. Tal uso se encuentra también más hacia el norte, en zonas litorales de Panamá. Además, esta gran difusión se ha extendido más al sur, y ha sido ampliamente documentada en la Amazonía de Perú y Bolivia. Se dispone además de detallados informes etnográficos del uso chamánico de la ayahuasca en Colombia, en Ecuador y en Brasil. Como se ha explicado en el apartado anterior, Luna (1986a,b) ha documentado setenta y dos grupos indígenas que la consumen así como cuarenta y dos nombres vernáculos. Parece pues que nos encontramos, tal y como atestiguó Spruce póstumamente, ante una pócima panamazónica.

Gracias a las más de 400 referencias bibliográficas etnográficas (Luna, 1986a) aparecidas desde las primeras de Spruce y Villavicencio en las que se recogen los usos y costumbres relacionadas con la ayahuasca entre los indios amazónicos (ver, por ejemplo, para dos interesantes referencias españolas Fericgla 1994 y Fericgla 1997), ha quedado atestiguado que la ayahuasca es un brebaje panamazónico. Lo que está menos claro es la antigüedad de su uso. Sorprende que, mientras para otras drogas del Nuevo Mundo como las setas alucinógenas (*teonanacatl*) y el peyote (*peyotl*) mexicanos, existen descripciones de su uso realizadas por los curas que participaron en la conquista del continente americano, para la ayahuasca aparezcan los primeros relatos en una fecha tan tardía como fue finales del siglo XVII. Por ejemplo, Francisco de Orellana, en una fecha tan reciente tras el primer viaje de Colón a América como fue el año 1542, viajó desde los Andes hasta la desembocadura del Amazonas, recorriendo 4.800 kilómetros en los que atravesó los ríos Napo, Negro, Juruá y descubrió el río Amazonas. En las crónicas del Padre Gaspar de Carvajal (1542), cronista de Orellana, no se documenta el

INTRODUCCIÓN

conocimiento indígena de la ayahuasca, a pesar de que el maltrecho grupo liderado por Orellana atravesara, como ya se ha comentado, el río Napo, lugar, como ya se ha explicado también, en el que los jesuitas Maroni y Magnín realizaron los primeros registros del uso indígena del bejuco (para una versión actualizada del viaje de Orellana realizado por dos exploradores modernos ver de la Cal Ovejero y de la Cal Ovejero, 2009).

Por otra parte, naturalistas ilustres que recorrieron ampliamente la Amazonía como C. M. de la Condamine (1701-1774), F. H. A. von Humboldt (1769-1835) o C. F. P. von Martiu (1794-1868) antes de que lo hicieran Richard Spruce y Manuel Villavicencio, no documentaron en ninguno de sus extensos trabajos el uso de ayahuasca entre las tribus con las que establecieron contacto. De hecho, el propio Spruce, en los 8 años que transcurrieron desde que tuvo el primer encuentro con la tribu tucano que le invitó a participar en ese primer ritual ayahuasquero al que por primera vez asistió un foráneo, en 1851, hasta 1859, año en que confirmó lo atestiguado por Villavicencio en 1858, solo tuvo un contacto directo más con el uso de ayahuasca, el que ocurrió en 1854 cuando observó a los indios guajiro mascar *caapi* como si fuera tabaco, tal y como se explicó más arriba. Esto es, 3 encuentros en el lapso de 8 años, a pesar de haber recorrido amplias extensiones amazónicas en los 14 años que invirtió en expediciones en las que recolectó más de 30.000 especies botánicas diferentes.

Tomando todos estos indicios en su conjunto, se podría concluir que el uso panamazónico de la ayahuasca, al menos tal y como se la conoce hoy día, esto es, a la mezcla de *B. caapi* y de *P. viridis*, lejos de ser milenario, sería más bien centenario. Uno de los mejores análisis sobre el tema publicados hasta la fecha incluso estima en 60 años el uso de ayahuasca por parte de algunos grupos indígenas para los que se estimaba también un uso ancestral del brebaje (Brabec de Mori, 2011). Se sabe que, efectivamente, *B. caapi* es una planta que crece en todos los lugares de la selva baja amazónica (Ott, 2006): se encuentra desde el sur de Bolivia hasta el norte de Panamá, en la Amazonía de Colombia, Ecuador, Perú y Brasil. Los efectos más inmediatos de la bebida preparada con la planta producen profusión de vómitos, por lo que no es raro especular que distintos pueblos amazónicos la conociesen y utilizarasen con fines purgativos y de limpieza intestinal, por ejemplo para desprenderse de parásitos

(Rodríguez et al., 1982). Tampoco sería descabellado especular que, en función de cada pueblo, se le añadieran a la cocción otras plantas, por lo que, en definitiva, su “invención”, tal y como se conoce hoy día tanto en toda la Amazonía como en Occidente, es perfectamente factible dentro del método de ensayo y error, y que posteriormente, gracias al prolífico intercambio indígena amazónico, y debido también a la aculturación y consiguiente contacto entre pueblos amazónicos más estrecho que acompañó al establecimiento de las misiones cristianas, la receta final se fuese popularizando entre las diferentes tribus amazónicas y pueblos mestizos. De hecho, hoy día, en ocho años de viaje por la zona por la que Spruce documentó sus dos primeros contactos con el uso de la planta, seguramente estos contactos serían más que frecuentes. Brabec de Mori (2011), en su excelente tratado sobre el tema, traza un mapa migratorio de las distintas oleadas en las que el uso de ayahuasca, tal y como la conocemos hoy día, se habría expandido iniciándose en algún lugar indeterminado de las tierras bajas de la Amazonía occidental, en las cercanías del Río Napo, probablemente por gentes pertenecientes al pueblo tucano en fechas relativamente recientes. Una prueba muy convincente que presenta Brabec de Mori para considerar la “invención” de la ayahuasca un hecho relativamente reciente se basa en el análisis de los cánticos que los chamanes de diferentes partes de la Amazonía realizan en sus rituales, conocidos popularmente como *ícaros*. Según Brabec de Mori (2011), la estructura de estos cánticos es idéntica a pesar de las distancias geográficas que presentan los diferentes pueblos que los practican, mientras que las estructuras musicales de sus respectivos cánticos tradicionales tienen diferencias notables.

Esto, en cualquier caso, no está en contradicción con un posible uso milenario de *B. caapi*, ya sea para usos médicos o de otra índole. De hecho, excavaciones recientes realizadas en el valle de Azapa, al norte de Chile, han encontrado restos de harmina, un alcaloide contenido en *B. caapi*, en los análisis de pelo realizados a dos momias del período Tiwanaku entre los 500 y 1000 d.C. (Ogalde et al., 2009). En el valle de Azapa no crece la *B. caapi*, que es una planta exclusivamente amazónica, lo cual sugiere un intenso comercio intercultural milenario entre pueblos amazónicos y pueblos del otro lado de los Andes. Los pueblos del norte de Chile, como los que habitaban el valle de Azapa y los habitantes del desierto de Atacama, son conocidos por su constatado consumo en la prehistoria de un rapé alucinógeno que tiene como principio activo 5-metoxi-dimetiltriptamina (5-MeO-DMT), un alcaloide similar a la DMT, el alcaloide de

INTRODUCCIÓN

la planta *P. viridis*, y están ampliamente documentados los registros arqueológicos de parafernalia relacionada con dicho consumo. En el desierto de Atacama es donde se han encontrado los restos arqueológicos más antiguos de todos los conocidos hasta hoy día de parafernalia para esnifar rapés visionarios, datados con radiocarbono en 480 ± 60 años d.C. (Llagostera *et al.*, 1988). De nuevo, la especie vegetal que se utiliza para preparar dichos rapés es también exclusiva de la Amazonía, por lo que su uso en la Atacama prehistórica solo puede obedecer a un intenso intercambio comercial ancestral. Sin embargo, se desconoce que existan pócimas de ayahuasca que se preparen con plantas que contengan 5-MeO-DMT en cantidades suficientes como para producir efectos psicoactivos (Callaway *et al.*, 2006). Así mismo, en las momias en las que se encontraron restos de harmina no se detectaron restos de 5-MeO-DMT, por lo que los investigadores concluyen que los análisis confirmarían un uso exclusivo de *B. caapi*, probablemente con fines medicinales. Aunque puede que ocurriera también que no encontrarán evidencias del uso de dichos rapés por no buscar los metabolitos en los que eventualmente se metabolizaría la 5-MeO-DMT. De nuevo, también se sabe que la combinación entre 5-MeO-DMT y plantas tipo *B. caapi*, es potencialmente muy peligrosa por su elevada toxicidad (Shen *et al.*, 2010), por lo que raramente constituiría dicha combinación un preparado tradicional. En cualquier caso, no hay evidencias de que las plantas con las que se obtienen los rapés chamánicos formen parte de las pócimas de ayahuasca de ningún pueblo, por lo que, de haberse encontrado dichos metabolitos, seguiría siendo dudoso pensar que su presencia en restos biológicos se debiera a la ingesta combinada de ambos tipos de plantas en forma de ayahuasca.

Si el hilo de estas evidencias, sin duda incompletas, conduce finalmente a que, efectivamente, el uso de ayahuasca entendido como la combinación de *B. caapi* y *P. viridis* es un hecho amazónico relativamente reciente, lo sorprendente no es tanto que tal “invención” se haya producido, sino que en unos pocos cientos de años su uso haya pasado de ser marginal y exclusivo de alguna etnia amazónica del interior de la selva, a expandirse internacionalmente hasta instalarse en lugares a priori tan improbables por su distancia cultural como son los Estados Unidos, España o Japón, por poner tan solo algunos de los muchos ejemplos posibles. Para un reciente abordaje exhaustivo de la etnofarmacología de la ayahuasca ver dos Santos (2011a).

3. Química y neuroquímica de la ayahuasca

Como se ha explicado, la ayahuasca, hablando en términos estrictos, simplemente es un preparado acuoso de la liana amazónica *Banisteriopsis caapi*. Solo recientemente se ha expandido, tanto por la Amazonía como por Occidente, el preparado con la adición de, bien *Psychotria viridis*, bien *Diplopterys cabrerana*, de tal forma que, popularmente, por ayahuasca se entiende ya casi exclusivamente a la infusión resultante de la decocción conjunta de ambas plantas.

El tallo de la liana *B. caapi* es rica en los alcaloides betacarbolínicos harmina, harmalina y tetrahydroharmina (THH) (ver figuras 7, 8 y 9), que ejercen un efecto específico como inhibidores reversibles de la monoaminoxidasa-A (MAO-A). Las hojas del arbusto *P. viridis* y de la liana *D. cabrerana* son ricas en el alcaloide alucinógeno DMT (ver figura 6). Estos compuestos son estructuralmente muy similares a la serotonina (ver figura 5). La eventual “invención” que supone esta peculiar combinación de principios activos y por lo que dicha “invención” es considerada farmacológicamente sofisticada, es debido a que la DMT, cuando es ingerida por vía oral, es destruida por la MAO presente en el tracto gastrointestinal. Al combinarla con un IMAO, como ocurre en el caso de la ayahuasca, la DMT no es destruida pudiendo llegar al cerebro y desplegar allí sus efectos psicológicos (McKenna et al., 1986).

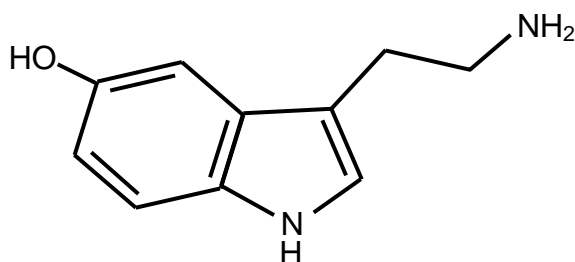


Figura 5. Estructura química de la serotonina

INTRODUCCIÓN

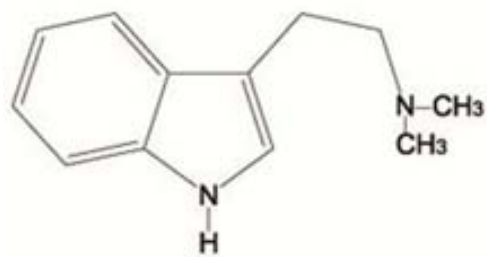


Figura 6.

Estructura química de la DMT

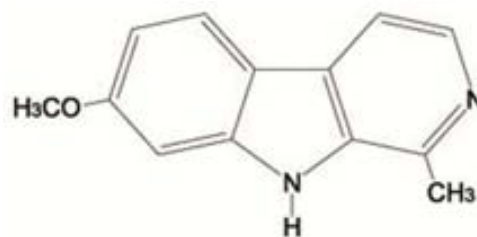


Figura 7.

Estructura química de la harmina

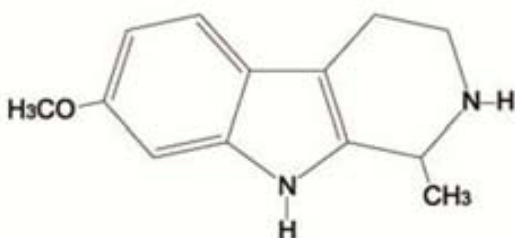


Figura 8.

Estructura química de la THH

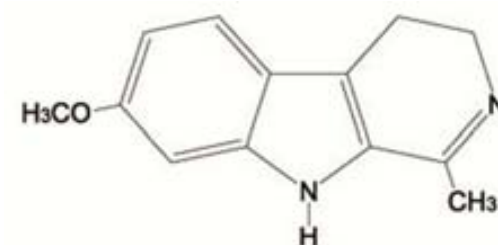


Figura 9.

Estructura química de la harmalina

Las betacarbolinas son alcaloides indólicos tricíclicos muy parecidos biosintéticamente triptaminas. Se sintetizan fácilmente mediante la condensación de indolaminas con aldehídos o alfa-cetoácidos y su biosíntesis se produce probablemente también vía reacciones similares (Callaway et al., 1994). Las betacarbolinas se han identificado en tejido de mamíferos, incluyendo las plaquetas, cerebro, prosencéfalo, núcleo acumbens y glándulas adrenales de la rata y el plasma humano (Airaksinen y Kari, 1981).

Las betacarbolinas son compuestos altamente selectivos como inhibidores de la MAO-A, el subtipo de enzima del cual la serotonina y presumiblemente otras triptaminas, incluyendo la DMT, son sustratos preferentes (Yasuhara et al., 1972; Yasuhara, 1974). Esta selectividad de las betacarbolinas por la MAO-A sobre la MAO-B, puede explicar la ausencia de referencias a crisis hipertensivas o de estimulación autónoma periférica asociadas con la ingestión de ayahuasca en combinación con comidas que contienen tiramina (Callaway et al., 1999). Por otra parte, la DMT puede

ser oxidada por ambas isoenzimas, mostrando mayor afinidad por la MAO-B a concentraciones elevadas (Suzuki et al., 1981). Es por tanto posible que a altas concentraciones, la DMT pueda ser metabolizada por la MAO-B.

Puede que las betacarbolinas tengan por ellas mismas algún tipo de efecto psicoactivo y quizás puedan contribuir al efecto global psicotrópico de la ayahuasca. Sin embargo, sería inapropiado caracterizar las propiedades psicotrópicas de las betacarbolinas como “alucinógenas” o “psiquedélicas” (Shulgin y Shulgin, 1997). Como IMAOs, las betacarbolinas pueden incrementar los niveles cerebrales de serotonina y los efectos principalmente sedantes de dosis altas de betacarbolinas se piensa que son el resultado de bloquear la desaminación de la serotonina (McKenna, 2004). La principal acción de las betacarbolinas en la ayahuasca es inhibir la MAO periférica para así proteger a la DMT de la degradación gastrointestinal y hepática y poder permitir que sea activa al ser ingerida por vía oral. Además, hay alguna evidencia de que la THH, una betacarbolina muy abundante en los brebajes de ayahuasca, actúa como un inhibidor débil de la recaptación de serotonina, además de como IMAO (Buckholtz y Boggan, 1976; 1977). De este modo, la THH puede prolongar la vida media de la DMT bloqueando su recaptación intraneuronal (Cozzi et al., 2009) y por tanto su desactivación por la MAO localizada en la mitocondria de la neurona. A su vez, la THH puede bloquear la recaptación de serotonina dentro de la neurona resultando en unos mayores niveles de serotonina en la sinapsis. Estos mayores niveles de serotonina pueden atenuar los efectos subjetivos de la DMT oral al competir con esta por los receptores postsinápticos (Callaway et al., 1999). Por último, las betacarbolinas son compuestos relacionados con la serotonina teniendo, especialmente la harmina, de modesta a alta afinidad por receptores serotoninérgicos, especialmente los del subtipo 2A (5-HT_{2A/C}), aunque no parece que esa afinidad se acompañe de una activación de dichos receptores (Glennon et al., 2000; dos Santos, 2011b).

Estas acciones neuroquímicas de las betacarbolinas contenidas en los brebajes de ayahuasca no parece que ejerzan pues efectos subjetivos apreciables. Aunque existen algunas referencias a brebajes que han resultado ser psicoactivos estando constituidos solamente por betacarbolinas supuestamente provenientes exclusivamente de plantas de *B. caapi* (Davis, 2004; Serrano-Dueñas et al., 2001; Rodd, 2008), la capacidad de las betacarbolinas para elicitar efectos psiquedélicos en humanos ha sido repetidamente

INTRODUCCIÓN

contestada (ver, por ejemplo McKenna et al., 1998; Ott, 1999, 2004; 2006). La investigación, en este sentido, con modelos animales, es escasa y poco concluyente. Estudios tempranos encontraron que la harmalina y la harmina indujeron en perros y gatos comportamientos que fueron interpretados por los investigadores como consistentes con efectos alucinatorios (Sanchez-Ramos, 1991). Villablanca y Riobó (1970) refirieron que “los gatos bajo los efectos de la harmalina parecían coger objetos imaginarios con sus patas o saltar para evitar algo”.

Hay algunos estudios en humanos realizados con betacarbolinas. Por ejemplo, autoexperimentos en los que se administraron 40 mg de harmina oral y 30 mg de harmina subcutánea produjeron excitación y otros efectos psicoactivos (Sanchez-Ramos, 1991). Otro estudio refirió efectos psiquedélicos con dosis de harmina superiores a los 150-200 mg i.v., pero resultó ser inactiva por vía subcutánea y también a dosis orales de hasta 960 mg (Pennes y Hoch, 1957). Un estudio en el que se administró harmina i.v. (0,5 mg/kg, 35-45 mg) a cinco voluntarios sanos tampoco encontró efectos psiquedélicos (Slotkin et al., 1970). Primero Plutarco Naranjo (1959) y después Claudio Naranjo (1967, 1987) han sido quienes más repetidamente han encontrado efectos psicoactivos de la harmina y de la harmalina en voluntarios sanos y pacientes tanto administrada oralmente como por vía intravenosa a diferentes dosis. Sin embargo, los resultados de sus estudios han sido duramente contestados (Ott, 2004). Shulgin y Shulgin (1997) no encontraron efectos psiquedélicos cuando se autoadministraron dosis variables de harmina y harmalina por diferentes rutas (s.c., i.v. y oral), pero dosis de harmina de entre 150-200 mg i.v. y de por encima de 900 mg por vía oral produjeron alucinaciones visuales, así como dosis de harmalina de entre 200-500 mg por vía oral produjeron modificaciones perceptivas. En cualquier caso, estos efectos referidos seguirían sin estar encuadrados dentro de los efectos de los alucinógenos clásicos tipo DMT. Ott (2006), tras una serie de autoexperimentos ingiriendo distintos preparados de betacarbolinas, bien extraídas de las plantas, bien en forma de infusión con plantas que las contienen, concluye que las betacarbolinas presentes en la ayahuasca tienen un efecto meramente “sedante, tipo Valium”, sin ningún efecto visionario.

En conclusión, parece que existe acuerdo en considerar que las betacarbolinas presentes en los brebajes de ayahuasca puede que aporten algún tipo de efecto al efecto global de la ayahuasca, pero parece que el efecto prototípico del brebaje, esto es, el psiquedélico, se debe exclusivamente a la acción de la DMT (McKenna, 2004).

La DMT es una triptamina alucinógena que se encuentra presente de manera natural en más de 50 plantas (Ott, 2006), y es posible que se encuentre presente en el sistema nervioso de los mamíferos, incluyendo el cerebro humano (Barker et al., 2012; Shulgin y Shulgin, 1997). La estructura química de la DMT es similar a la de otras triptaminas alucinógenas como la psilocibina, y se clasifica en el grupo de las aminas indólicas junto con sustancias como las betacarbolinas, la ibogaína y la LSD, siendo la DMT 1000 veces menos potente que esta última (Smith et al., 1998). La DMT, como todos los psiquedélicos clásicos, ejerce su acción actuando como agonista de los receptores 5-HT_{2A} (Glennon et al., 2000). Recientemente se ha descubierto que este tipo de sustancias en realidad se unen a un heterocomplejo formado por el receptor de la serotonina 5-HT_{2A} y el receptor metabotrópico del glutamato mGlu₂, de tal forma que los fármacos que activan el receptor 5-HT_{2A} son alucinógenos y los que activan el mGlu₂ son antipsicóticos (González-Maeso et al., 2008). Un estudio reciente realizado con ratones *knockout* (KO) para el receptor mGlu₂ no encontró los efectos prototípicos que se encuentran en animales tras la administración de un alucinógeno (DOI; 2,5-dimetoxi-4-yodoanfetamina): el comportamiento de contracción de la cabeza fue abolido en ratones KO mGlu₂ y la alta afinidad que produce la DOI evidenciada por desplazamiento de la [(3)H]ketanserina no se encontró en ratones KO para el receptor mGlu₂. La DOI indujo activación del gen *c-fos*, tanto en los ratones de tipo salvaje como en los KO para mGlu₂. Sin embargo, la inducción de la *egr-2* por la DOI fue abolida en los KO. Estos hallazgos sugieren que el complejo de 5HT_{2A}-mGlu₂ es necesario para las respuestas comportamentales y neuroquímicas inducidas por alucinógenos (Moreno et al., 2011).

Algunos estudios han referido que la DMT tiene propiedades IMAO (Barker et al., 1981) y que ese efecto es similar al de la THH (McKenna et al., 1984). También hay evidencias de que la DMT, aparte de actuar como agonista de los receptores 5-HT_{2A}, también lo hace como agonista de los receptores 5-HT_{1A} (Strassman, 1996) y 5-HT_{2C}, y afecta al sistema dopaminérgico, noradrenérgico, adrenérgico y colinérgico (para una

INTRODUCCIÓN

revisión ver Riba, 2003). Recientemente se ha descubierto también que la DMT actúa como agonista de los receptores sigma-1, donde podría estar actuando como regulador endógeno (Fontanilla et al., 2009; Su et al., 2009). También existen evidencias recientes de que la DMT se acopla a los TAAR1 (receptores asociados a aminas en trazas) (Bunzow et al., 2001; Wallach, 2009) y que es sustrato del transportador de serotonina (SERT) (Cozzi et al., 2009). Sin embargo, la contribución a día de hoy de la implicación de estos efectos de la DMT como IMAO y de su acción sobre los TAAR1, los SERT y los receptores sigma-1 se desconoce.

La DMT radiomarcada muestra en el cerebro de la rata *in vivo* su mayor acumulación en el córtex cerebral, caudado, putamen y amígdala (Yanai et al., 1986). También, tras la inyección intraperitoneal, en el cerebro de rata se une en el córtex, cerebelo, tálamo, ganglios basales y médula (Barker et al., 2001). Se ha demostrado que el cerebro transporta activamente DMT a través de la barrera hematoencefálica (Yanai et al., 1986). En estudios realizados con alucinógenos agonistas de los 5-HT_{2A} se ha demostrado también que induce un incremento en la excitabilidad de membrana en las neuronas piramidales de la capa V del neocórtex (Araneda y Andrade, 1991). La activación de estos receptores conduce a un incremento de la amplitud y la frecuencia de los potenciales y corrientes postsinápticos excitatorios. Este efecto ha sido observado en láminas de tejido procedente de áreas cerebrales de transición y del neocórtex, como son el cíngulo, el córtex prefrontal medial y el córtex fronto-parietal (Aghajanian y Marek, 1997). Estos potenciales y corrientes se ven bloqueados por antagonistas selectivos de los receptores 5-HT₂ y por antagonistas del receptor AMPA/kainato, hecho que indicaría la liberación del neurotransmisor excitatorio glutamato. Se ha observado así mismo que el agonista 5-HT_{2A} DOI induce dichos efectos electrofisiológicos en el córtex frontomedial de los ratones, así como una respuesta conductual característica en el animal vivo. Ambos efectos se ven suprimidos con la administración de LY379268, un agonista selectivo de los receptores metabotrópicos presinápticos del grupo II/III (Klodzinska et al., 2002), cuya activación conduce a una disminución en la liberación de glutamato. En resumen, la activación de los receptores serotoninérgicos 5-HT_{2A} parece inducir en última instancia un incremento de la liberación de glutamato (Marek et al., 2001).

Se han obtenido pruebas adicionales de la implicación del glutamato en los efectos de los alucinógenos a partir de estudios de expresión del gen c-fos. La inducción de este gen es rápida y transitoria y codifica factores de transcripción que modifican a su vez la expresión de otros genes diana. La LSD y la DOI estimulan la expresión cortical del gen c-fos en ratas (Frankel y Cunningham, 2002; Zhai et al., 2003). La LSD incrementa los niveles de la proteína Fos en el córtex frontomedial y en el córtex cingulado anterior (Frankel y Cunningham, 2002; Gresch et al., 2002). La expresión del gen c-fos se ve inhibida por la administración previa de antagonistas postsinápticos del receptor AMPA del glutamato (Scruggs et al., 2000) y por el agonista del receptor metabotrópico II/III LY379268 (Zhai et al., 2003).

Finalmente, la administración de DOI a roedores provoca un aumento en los niveles de “Brain Derived Neurotrophic Factor” (BDNF), una proteína perteneciente al grupo de las neurotrofinas. Estas proteínas no sólo juegan un papel importante en la diferenciación de las neuronas durante el desarrollo, sino que también influyen en la función y plasticidad de las poblaciones neuronales en el cerebro adulto mediante el mecanismo de la potenciación a largo plazo (Levine y Black, 1997; Thomas y Davies, 2005). Se ha observado que los niveles de BDNF son máximos en la corteza cerebral y en el hipocampo (Ernfors et al., 1990; Hofer et al., 1990) y que los incrementos en los niveles de BDNF inducidos por alucinógenos están directamente relacionados con aumentos en la neurotransmisión glutamatérgica (Gewirtz et al., 2002; Vaidya et al., 1997).

A diferencia de lo ocurrido con las betacarbolinas, esto es, que su perfil psicoactivo está poco caracterizado aún, no ocurre lo mismo para la DMT. La DMT se ha mostrado inactiva a dosis orales de hasta 1000 mg (13 mg/kg), a dosis intranasales de hasta 20 mg (0,28 mg/kg) y a dosis por vía rectal de hasta 125 mg (1,7 mg/kg) (Riba, 2003). Durante los años 50, el psiquiatra Stephen Szára inició una serie de experimentos sistemáticos sobre la farmacología de la DMT (Szára, 1956; 1957; 2007). Tanto estos estudios pioneros como estudios más recientes, efectivamente encuadraron a la DMT como una sustancia con un perfil de efectos subjetivos cualitativamente similares a los de otros compuestos psiquedélicos mejor conocidos, como son la mescalina o la LSD (Strassman y Qualls, 1994; Strassman et al, 1994; Strassman et al., 1996). Estos efectos consisten en producir alteraciones significativas respecto a un placebo en variables

INTRODUCCIÓN

operativizadas de efectos subjetivos que reflejaban las alteraciones perceptivas, emocionales y cognitivas típicas de los alucinógenos (Grinspoon y Bakalar, 1997).

Por último, los análisis que se han realizado de distintas muestras de ayahuasca arrojan concentraciones para los distintos alcaloides presentes en el brebaje que van de entre 0,07-22,85 mg/ml para la harmina, de entre 0,05-23,80 mg/ml para la THH, de entre 0,00-1,72 mg/ml para la harmalina y de entre 0,00-14.15 mg/ml para la DMT (dos Santos, 2011b). Normalmente, en las ceremonias de ayahuasca, tanto las ofrendadas por iglesias como la del Santo Daime, como en rituales de chamanes y/o neochamanes, se suelen hacer hasta 3 tomas, cada una de entre 50 y 100 mililitros. Esto representaría un abanico de dosis totales para cada toma de 50 ml de entre 6 y 2318 mg de IMAOs y de entre 0 y 708 mg de DMT. Estas dosis, tanto para las betacarbolinas como para la DMT, están por encima del umbral de los efectos psicoactivos. En el caso de las betacarbolinas superan ampliamente el umbral para actuar como IMAOs (Brierley y Davidson, 2012) y en el caso de la DMT están también sobradamente por encima del umbral por el que, por otras vías, la DMT es psicoactiva (Mckenna, 2004).

En resumen, la ayahuasca es un brebaje singular debido a la combinación de especies vegetales que por separado parecen no tener efecto psicológico alguno pero que al cocinarlas juntas dan como resultado un té psicoactivo de potentes efectos alucinógenos. Este efecto se consigue gracias a los principios activos de una de las plantas utilizadas para elaborar ayahuasca, la *B. caapi*, que actúan como IMAOs de tal forma que bloquean la MAO periférica presente en el tracto gastrointestinal e hígado permitiendo así que la DMT, una sustancia de perfil psiquedélico presente en la otra planta que normalmente se utiliza para elaborar ayahuasca, esto es, la *P. viridis*, llegue al cerebro, desplegando allí su acción.

4. Neuropsicofarmacología humana de la ayahuasca

4.1. Efectos subjetivos de la ayahuasca

En los diferentes estudios en los que se han pretendido caracterizar los efectos subjetivos de la ayahuasca se han utilizado dos tipos de instrumentos: cuestionarios de autoinforme y Escalas Analógicas Visuales (EAVs).

El primer estudio que se realizó de este tipo consistió en un estudio abierto (Grob et al., 1996). Quince miembros de la iglesia de la União do Vegetal de Manaus, Brasil, participaron en este estudio. Cada sujeto recibió un volumen de té equivalente a 2ml por kg de peso corporal, que fue ingerido de un solo trago. El té contenía 1,7 mg/ml de harmina, 0,2 mg/ml de harmalina, 1,07 mg/ml de THH y 0,24 mg/ml de DMT. Basado en la media de peso corporal (74,2+/- 11,3 kg), la dosis media de alcaloides del té fue de 148,4 +/- 22,6 ml, conteniendo una media de 35,5 mg de DMT, 158,8 mg de THH, 29,7 mg de harmalina y 252,3 mg de harmina (Grob et al., 1996; Callaway et al., 1996; 1999). Para evaluar los efectos subjetivos de la ayahuasca se utilizó la Hallucinogen Rating Scale (HRS; Strassmann et al., 1994; Riba et al., 2001a). La HRS fue originalmente construida para evaluar los efectos subjetivos de la DMT administrada por vía intravenosa (Strassman et al., 1994). Se trata de una escala que tiene 99 ítems, de los cuales solo se computan 71 y el resto son ítems de valoración clínica. Consta de 6 subescalas que son: *Somatoestesia*, que refleja efectos somáticos interioceptivos, viscerales y cutáneos y táctiles; *Afecto*, sensible a la respuesta emocional y afectiva; *Volición*, indicando el grado de incapacitación que el fármaco le induce al voluntario; *Cognición*, describe las modificaciones en el proceso y contenido del pensamiento; *Percepción*, mide experiencias visuales, auditivas, gustativas y olfativas; e *Intensidad*, que refleja la fuerza de la experiencia en general. En el HRS cada ítem se responde en una escala tipo Lickert de 0 a 4 (0 = En absoluto; 1 = Ligeramente; 2 = Moderadamente; 3 = Mucho; 4 = Extremadamente). En este primer estudio sobre los efectos subjetivos de la ayahuasca se recogieron las respuestas una hora después del final de la ceremonia en una versión no definitiva del HRS consistente en 126 ítems. El análisis de las respuestas situó a la experiencia con ayahuasca en “el extremo más moderado del espectro comparada con la altamente rápida y potente (DMT) intravenosa” (Grob et al., 1996). Mientras que para la DMT la duración total de la experiencia es menos de media

INTRODUCCIÓN

hora (Strassman et al., 1994), la experiencia completa con ayahuasca, en este estudio, se prolongó durante 4 horas. Las subescalas de Intensidad, Afecto, Cognición y Volición se mostraron similares a las dosis intravenosas de DMT de entre 1 y 2 mg/kg, mientras que la subescala de Percepción fue similar a la dosis de DMT de 1 mg/kg y la subescala de Somatoestesia fue menos apreciable que la dosis intravenosa más baja de DMT administrada en los estudios de Strassman et al. (1994).

Estudios posteriores realizados en condiciones de laboratorio siguiendo metodologías doble ciego y controlados con placebo han confirmado el perfil psiquedélico de este primer estudio piloto realizado en condiciones de campo. En esta serie de estudios, realizados en el Centre d'Investigació de Medicaments del Institut de Recerca del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, en los que, aparte de evaluar efectos subjetivos de la ayahuasca, se evaluaron otras variables fisiológicas y psicofisiológicas, además de utilizar la versión española del HRS (Riba et al., 2001a) para evaluar los efectos subjetivos de la ayahuasca, se utilizó también la versión española del ARCI (Addiction Research Centre Inventory; Lamas et al., 1994), así como escalas analógicas visuales (EAVs) con las categorías "Algún efecto", "Buenos efectos", "Visiones", "Me gusta el fármaco", "Borracho", "Estimulado" y "Colocado". El ARCI consta de 5 subescalas: la escala MBG o "Morphine-Benzedrine Group" es sobre todo una escala de euforia; la escala PCAG o "Pentobarbital-Chlorpromazine-Alcohol Group" que mide sedación; la escala LSD que evalúa efectos disfóricos y psicotomiméticos; la escala BG o "Benzedrine Group" que mide eficiencia intelectual y la escala A o "Amphetamine" sensible a fármacos de tipo anfetamínico. Las dos últimas escalas son sensibles a los efectos de los psicoestimulantes.

En un estudio piloto en el que se administraron un placebo y dosis escaladas de ayahuasca liofilizada y encapsulada a dosis de 0,5, 0,75, y 1 mg de DMT/kg de peso en un estudio piloto a simple ciego a seis voluntarios sanos, se recogieron los efectos subjetivos mediante los cuestionarios y EAVs ya mencionados (Riba et al., 2001b). Se observó un efecto significativo general de la ayahuasca en las siete EAVs, en todas las escalas del HRS, excepto en Volición; y en las escalas A y LSD del ARCI (Riba et al., 2001b). La dosis de 0,5 mg DMT/kg, la más baja administrada en este estudio, resultó ser psicoactiva en cinco de los seis voluntarios, quedando por debajo del límite del

efecto para el sexto voluntario, que la confundió con el placebo. A esa dosis, todas las EAVs, excepto la de “colocado”, fueron significativamente mayores que el placebo. A esa dosis también la escala de Somatoestesia del HRS se diferenció del placebo. La escala MBG del ARCI también mostró un incremento significativo. Para las dosis de 0,75 y 1,0 mg DMT/kg, la ayahuasca fue identificada correctamente como un fármaco psicoactivo por todos los participantes. Todas las EAVS y todas las escalas del HRS, a excepción de *Volición*, se diferenciaron significativamente del placebo para las dosis media y alta. La dosis media solo incrementó en el ARCI las escalas MBG y A, no incrementando, sorprendentemente, la subescala LSD. La dosis más alta, sí incrementó significativamente respecto a placebo la escala LSD, además de las escalas MGB y A, como ocurrió con la dosis media. En cuanto a la discriminación entre las dosis, cinco de siete EAVs y la escala Cognición del HRS discriminaron entre la dosis baja y la dosis alta. Ninguna de las variables de las EAVs fueron capaces de discriminar entre la dosis media y la dosis alta. Tres EAVs “algún efecto”, “borracho” y “colocado” discriminaron entre la dosis baja y la media. La discriminación entre estas dos dosis se encontró también en las subescalas del HRS de Somatoestesia, Afecto e Intensidad. Los primeros efectos somáticos de la ayahuasca aparecieron entre los 15-30 minutos, seguidos por una aparición de efectos psicológicos en torno a los 30-60 minutos. Los efectos somáticos y psíquicos alcanzaron su punto máximo entre los 60 y 120 minutos después de la ingesta, reduciéndose los niveles a las condiciones basales aproximadamente a los 240 minutos postingesta. Las variables “buenos efectos” y “me gusta el fármaco” permanecieron elevadas durante toda la sesión hasta los 240 minutos postingesta, momento en que la mayoría de los efectos perceptivos, cognitivos y afectivos habían desaparecido. Los voluntarios describieron verbalmente la experiencia como una sensación persistente de bienestar después de la resolución de los efectos psicotrpicos más intensos.

Un estudio siguiente de este mismo grupo de investigación administró dosis de 0,6 y 0,85 mg DMT/kg a 18 voluntarios sanos (15 hombres y 3 mujeres) (Riba et al., 2003). Esta vez, para el HRS, todas las subescalas, excepto *Volición*, se incrementaron respecto al placebo para la dosis baja y para la dosis alta incluso *Volición* se diferenció del placebo. En el ARCI, para la dosis baja, aumentaron en relación al placebo las escalas A y LSD y a su vez lo hizo también la escala MBG para la dosis alta. En cuanto a las EAVs, todas las variables, excepto “borracho”, se diferenciaron del placebo para la

INTRODUCCIÓN

dosis baja y para la dosis alta todas las EAVs fueron significativamente superiores al placebo. La razón por la que en este estudio la subescala de Volición del HRS se diferenció del placebo aun a una dosis más baja (0,85 mg DMT/kg) que la más alta administrada en el estudio piloto (1 mg DMT/kg) probablemente se debiera al mayor tamaño de la muestra de este segundo estudio. Estudios posteriores de este mismo grupo han replicado este perfil de efectos subjetivos para la ayahuasca (Barabanoj et al., 2008; Riba et al., 2002a; Riba et al., 2002b; Riba et al., 2004; Riba et al., 2006; dos Santos et al., 2011; dos Santos et al., 2012).

Como se ha visto, la ayahuasca aumenta significativamente, respecto a placebo, la escala A del ARCI. En un estudio en el que se comparó con placebo una dosis de 1 mg DMT/kg de ayahuasca con 20 mg de *d*-anfetamina en una muestra de 10 voluntarios sanos, de hecho no se encontraron diferencias entre ambos fármacos para dicha escala. Tampoco se encontraron diferencias significativas entre ayahuasca y la *d*-anfetamina en las escalas de Somatoestesia y Afecto del HRS, ni en la escala MBG del ARCI. La ayahuasca aumentó significativamente, en comparación con la *d*-anfetamina, las puntuaciones en las escalas de Percepción, Cognición, Volición e Intensidad del HRS, así como se encontraron diferencias significativas en la escala BG del ARCI, con decrementos para la ayahuasca y aumentos para la *d*-anfetamina; en la escala PCAG la ayahuasca mostró incrementos y la *d*-anfetamina decrementos. La escala LSD solo aumentó significativamente para la ayahuasca tanto con relación al placebo como a la *d*-anfetamina (dos Santos et al., 2001).

Un último estudio de este grupo en el que se administraron dos dosis de ayahuasca conteniendo 0,75 mg DMT/kg separadas por un intervalo de 4 horas, no encontró que la ayahuasca indujera tolerancia en ninguna de las medidas de efectos subjetivos estudiadas (dos Santos et al., 2012). Por el contrario, tras la segunda dosis, los voluntarios experimentaron efectos subjetivos más intensos, así como mayores efectos somáticos.

Es interesante señalar, además, que en esta serie de estudios los efectos subjetivos evaluados se comportaron de manera dosis-dependiente.

4.2. Farmacocinética de la ayahuasca

En el estudio arriba citado de Grob et al. (1996) también se extrajeron muestras de sangre de los voluntarios para estudiar la farmacocinética de las dosis de 2 ml/kg de peso que se administraron a los 15 voluntarios que participaron en el estudio (Callaway et al., 1999). Solo 12 de los 15 sujetos tuvieron concentraciones medibles de DMT y 14 de 15 de THH, debido a que 3 sujetos vomitaron. La C_{max} de DMT (expresada como media +/- desviación estándar) fue de 15,8 +/- 4,4 ng/ml, la T_{max} fue de 107,5 +/- 32,5 min. Para las betacarbolinas, los valores de harmina fueron de C_{max} 114,8 +/- 61,7 ng/ml y de T_{max} 174,0 +/- 39,6 min; los de THH fueron de C_{max} 91,0 +/- 22,0 y de T_{max} de 174,0 +/- 39,6; y solo 5 voluntarios tuvieron valores para harmalina que fueron de C_{max} 6,3 +/- 3,1 ng/ml y de T_{max} de 145,0 +/- 66,9 min. A las 24 hs solamente se detectaron ya niveles bajos de THH en 3 de los 15 voluntarios.

En los estudios realizados por el equipo de Sant Pau, se cuantificaron los cuatro principales alcaloides presentes en la ayahuasca administrada (DMT, harmina, harmalina y THH), más dos metabolitos: harmol y harmalol, productos *O*-desmetilados de la harmina y la harmalina, respectivamente. Además, se encontró que la curva de concentraciones plasmáticas de DMT se correspondía con los efectos subjetivos referidos por los voluntarios (Riba et al., 2003; Yritia et al., 2002). Un hallazgo interesante de estos estudios fue que, a diferencia de lo encontrado por Callaway et al. (1999), no se encontraron restos de harmina en plasma, lo cual sugiere un intenso metabolismo periférico (en el tracto gastrointestinal y en el hígado) que impide que ni siquiera llegue a la circulación sistémica. Una explicación para esta discrepancia entre estos estudios se ha pretendido explicar alegando que los sujetos de Callaway et al. (1999) eran usuarios experimentados de ayahuasca, mientras que los de Riba et al. (2003) eran predominantemente naïve y que quizás no tenían por ello restos de harmina en plasma (McKenna, 2004). Una explicación alternativa sugerida por Riba y Barbanoj (2005) especula acerca de la posibilidad de la existencia de diferencias individuales en el metabolismo de la harmina de tal forma que diferencias en los citocromos CYP2D6 y CYP1A1, eventuales responsables del metabolismo de la harmina, podrían explicar estas discrepancias.

INTRODUCCIÓN

Riba et al. (2003) refirió niveles plasmáticos cuantificables para DMT y THH. Los valores de C_{max} para la dosis baja (0,6 mg/kg de DMT) y alta (0,85 mg/kg de DMT) administradas fueron, respectivamente, de 12,14 ng/ml y de 17,44 ng/ml. La T_{max} se registró a las 1,5 hs postadministración para ambas dosis, coincidieron con los valores máximos en efectos subjetivos y fueron similares a las encontradas por Callaway et al. (1999). La C_{max} (media +/- DS) referida por Callaway para la DMT fue de 15,8 +/- 4,4 ng/ml y la T_{max} (media +/- DS) de 107,5 +/- 32,5 min. Los cocientes entre el volumen de distribución y la biodisponibilidad (V_z/F) y el aclaramiento y la biodisponibilidad (CL/F) calculados para la DMT por Riba y colaboradores disminuyeron en función de la dosis administrada, lo cual sugiere un incremento no lineal para los niveles de DMT tras la administración de dosis altas. Los valores V_z/F fueron similares a los referidos por Callaway et al. (1999), los valores $t_{1/2}$ mayores y los CL/F menores. Riba et al. (2003) explican estas discrepancias en estos valores como debidas probablemente a las menores concentraciones de betacarbolinas presentes en las muestras administradas por ellos.

En un siguiente estudio del grupo de Sant Pau (dos Santos et al., 2011), en el que se administraron dos dosis de ayahuasca de 0,75 mg DMT/kg de peso, se encontró que los valores plasmáticos de DMT tras la segunda dosis eran mayores que tras la administración de la primera. Los autores explican que en la administración de la segunda dosis aún había niveles plasmáticos de DMT remanentes de la primera dosis, de tal forma que se superpusieron, de ahí quizás, como se señaló en el apartado anterior, los mayores efectos subjetivos y disfóricos experimentados por los sujetos tras la segunda dosis. En cualquier caso, la superposición de los niveles plasmáticos de DMT resultó ser lineal.

4.3. Efectos cardiovasculares y autonómicos de la ayahuasca

En el estudio de Callaway et al. (1999) la frecuencia cardíaca aumentó desde una media de 71,9 latidos por minuto a nivel basal hasta un máximo de 79,3 a los 20 minutos postingesta, disminuyendo a 64,5 a los 120 min y retornando gradualmente a valores basales a los 240 min. Se encontró también un incremento concomitante en la presión arterial, llegando a niveles máximos en la presión arterial sistólica y en la

diastólica de 137,3 y 92,0 mm Hg, respectivamente, a los 40 min, retornando a la línea base (126,3 y 82 mm Hg, respectivamente) a los 240 min.

El diámetro pupilar en el estudio de Callaway et al. (1999) se incrementó respecto a la línea base, manteniéndose dichos incrementos en la última medición, que fue a los 240 min. La frecuencia respiratoria también aumentó ligeramente con relación a los niveles basales, fluctuando a lo largo del estudio y encontrándose el mayor incremento a los 240 min. La temperatura oral se incrementó ligeramente con respecto a niveles basales (37,0 +/- 0,1 °C), alcanzando una temperatura máxima media de 37,3 +/- 0,1 °C a los 240 min, si bien la temperatura ambiente también fue aumentando a lo largo de la sesión (33-38 °C entre las 10 y las 16 hs, que fue el intervalo horario en el que se desarrolló la sesión).

En el estudio piloto de Riba et al. (2001b), se encontraron incrementos moderados en las mediciones de presión arterial sistólica, diastólica y en la frecuencia cardiaca, aunque los aumentos no fueron estadísticamente significativos para las 3 dosis administradas (0,5, 0,75 y 1 mg DMT/kg) con relación al placebo. Se encontró, no obstante, una tendencia robusta hacia el aumento de la presión arterial sistólica para la dosis más alta. La frecuencia cardíaca apenas se vio afectada por ninguna de las 3 dosis activas administradas y solo se encontraron incrementos no significativos a los 45 minutos postadministración para las dosis media y baja. En este estudio en ningún momento se alcanzaron valores de presión arterial sistólica superiores a los 140 mm Hg ni se sobrepasaron las 100 pulsaciones por minuto para ningún voluntario. Por otra parte, dos de los seis voluntarios experimentaron esporádicamente valores de entre 91-93 mm Hg con las dosis media y alta, que duraron entre 15 y 30 min. En el estudio siguiente de Riba et al. (2003) con 18 voluntarios, la ayahuasca solo produjo elevaciones moderadas en las variables cardiovasculares. Cambios significativos con relación al placebo se encontraron solamente para la presión arterial diastólica con la dosis alta (un incremento de 9 mm Hg a los 75 min), mientras que la presión arterial sistólica y la frecuencia cardiaca se incrementaron de manera no significativa.

Un estudio en el que se compararon los efectos de la ayahuasca (1 mg DMT/kg) con los de la *d*-anfetamina (20 mg) (dos Santos et al., 2011) encontró que ambos fármacos incrementaron significativamente el diámetro pupilar con relación al placebo. La

INTRODUCCIÓN

frecuencia respiratoria mostró un decremento significativo a las 1,5 hs para la *d*-anfetamina con relación a la ayahuasca y al placebo. La ayahuasca no indujo alteraciones en la frecuencia respiratoria. La temperatura mostró una respuesta bifásica tras ambos tratamientos activos. Tras la ayahuasca, esta variable disminuyó significativamente por debajo de los niveles del placebo durante la primera hora postadministración, para posteriormente ir aumentando de manera no significativa. La *d*-anfetamina, por su parte, disminuyó de manera no significativa la temperatura corporal, para después aumentar, alcanzando la significación estadística a las 2 hs. Tanto la *d*-anfetamina como la ayahuasca indujeron un efecto midriático. Sin embargo, mientras que la *d*-anfetamina mantuvo incrementos significativos en el diámetro pupilar con relación al placebo durante las 24 hs postadministración, la ayahuasca solo alcanzó incrementos significativos a las 2 hs postadministración. Siendo la ayahuasca un fármaco serotoninérgico, los autores explican los incrementos en el diámetro pupilar como mediados por una inhibición noradrenérgica parasimpática en el núcleo Edinger-Westphal, el núcleo del SNC que controla la constricción del iris, reflejando así un potencial efecto noradrenérgico de la ayahuasca. En un último estudio en el que se administraron dos dosis de 0,75 mg DMT/kg separadas por un intervalo de tiempo de 4 hs, se observó una tendencia no significativa a la tolerancia para la presión arterial sistólica y para la tasa cardíaca (dos Santos et al, 2012).

4.4. Efectos neuroendocrinos de la ayahuasca

Callaway et al. (1999) encontraron incrementos en los niveles sanguíneos de prolactina, cortisol y hormona del crecimiento (GH) con relación a los valores basales a los 120, 60 y 90 min, respectivamente. Por su parte, dos Santos et al. (2011), en su estudio en el que compararon los efectos de la ayahuasca con los de la *d*-anfetamina, encontraron incrementos significativos de prolactina solo para ayahuasca, pero no para la *d*-anfetamina, mientras que ambos fármacos incrementaron significativamente y en magnitud similar los niveles de cortisol. Ninguno de los fármacos incrementó las concentraciones en la GH. Sin embargo, en el estudio de dosis repetida de dos Santos et al. (2012), además de encontrarse aumentos en los valores de cortisol y de prolactina tras la administración de ayahuasca, y que estos aumentos fueran aún mayores tras la administración de la segunda dosis, también se encontró un incremento de la GH para la

primera dosis con relación al placebo. La segunda dosis de ayahuasca, por el contrario, disminuyó los niveles de GH respecto a la primera administración, lo cual sugiere un fenómeno de tolerancia para esta hormona tras la administración repetida de ayahuasca. Los autores especulan acerca de que este fenómeno de tolerancia probablemente esté mediado por un cambio en los receptores 5-HT_{1A} como consecuencia de la administración repetida de ayahuasca. Con relación a los aumentos de prolactina, su explicación se basa seguramente en que el incremento de prolactina es un efecto directo de los fármacos serotoninérgicos. Por su parte, el incremento de cortisol, tanto para la *d*-anfetamina como para la ayahuasca, probablemente esté mediado, de acuerdo a los autores de estos trabajos, por un efecto inespecífico de ambos fármacos sobre el eje hipotálamico-hipofisiario-adrenal. Esta acción se debe probablemente al efecto activante del SNC que tienen ambos fármacos, tal y como se refleja en las escalas de efectos subjetivos en los incrementos comunes sobre la escala A del ARCI.

4.5. Efectos de la ayahuasca sobre el sistema inmunitario

La ayahuasca, tras su administración a dosis única (1 mg DMT/kg) disminuyó de manera tiempo-dependiente las subpoblaciones de linfocitos CD4 y CD3, y aumentó las de *Natural Killers* (NK) (dos Santos et al., 2011). Los cambios máximos ocurrieron a las 2 hs postadministración, volviendo a niveles basales a las 24 hs. Los autores explican estas modificaciones en el sistema inmunitario como consecuencia probable de los aumentos de cortisol, ya que este efecto es común tras la administración de otras sustancias como MDMA (3,4-metilendioximetanfetamina), cocaína, cannabis, alcohol, nicotina y opiáceos. De hecho, en este mismo estudio, la anfetamina también produjo cambios análogos a los inducidos por la ayahuasca. En el estudio de dosis repetida de estos mismos autores se replicaron estos hallazgos, no encontrándose que existiera un fenómeno de tolerancia para esas variables (dos Santos et al., 2012).

4.6. Efectos psicofisiológicos de la ayahuasca

Riba et al. (2002a) han estudiado la biodisponibilidad y el curso temporal de los efectos de la ayahuasca a nivel cerebral utilizando farmacoelectroencefalografía cuantitativa (q-EEG), una técnica psicofisiológica que ofrece una medida objetiva de los efectos de los fármacos sobre el sistema nervioso central. De nuevo, la ayahuasca indujo

INTRODUCCIÓN

modificaciones significativas dosis y tiempo dependientes de la actividad cerebral, que fueron más intensas y duraderas en función de la dosis (0,6 mg DMT/kg y 0,85 mg DMT/kg). La dosis baja solo se diferenció del placebo de manera significativa en algunos electrodos aislados, pero los cambios tras la administración de la dosis alta se localizaron en todo el cráneo. La potencia absoluta disminuyó en todas las bandas de frecuencia, siendo más prominente en la banda teta. La potencia relativa disminuyó en las bandas delta y teta, y aumentó en la banda beta. Estos efectos alcanzaron diferencias significativas a la 1 h postadministración, mostrando un pico máximo entre las 1,5 y 2 hs, para luego ir disminuyendo progresivamente, siguiendo un curso temporal similar al de los efectos subjetivos. Cuando se administraron dos dosis repetidas de ayahuasca (dos Santos et al., 2012), el efecto sobre la actividad espontánea registrada por el EEG fue más pronunciado para la segunda dosis que para la primera. Sin embargo, este efecto fue debido a los mayores niveles de DMT en plasma, por lo que no se apreció ni tolerancia ni sensibilización.

Como ya se ha visto, la ayahuasca y la anfetamina comparten efectos tanto en el plano subjetivo (ambas sustancias aumentan la escala A del ARCI) como en el autonómico (ambos fármacos aumentan la presión arterial y producen midriasis). En el estudio comparativo entre ayahuasca y *d*-anfetamina dos Santos et al. (2011) replicaron los resultados encontrados en otros estudios previos del mismo grupo (Riba et al., 2002a; dos Santos et al., 2012) confirmándose el aumento de la potencia absoluta en la banda beta, un efecto que no produjo la anfetamina, por lo que este efecto específico encontrado en la banda beta parece ser específico de los alucinógenos.

En otro estudio psicofisiológico, Riba et al. (2002b) estudiaron si la ayahuasca podría tener, como uno de sus efectos, el alterar temporalmente los mecanismos inhibitorios de filtrado de información sensorial utilizando la técnica de supresión del potencial evocado P50 y la inhibición del reflejo de sobresalto por un preestímulo o "prepulse inhibition" (PPI). La ayahuasca produjo reducciones significativas dosis dependientes de la supresión de la P50, pero no indujo cambios ni en la tasa de habituación del reflejo de sobresalto, ni en la PPI a ninguno de los intervalos estudiados prepulso-pulso. Estos resultados podrían interpretarse como que la ayahuasca produce

decrementos en el filtrado o "gating" sensorial medido por la onda P50, pero no en el filtrado o "gating" sensoriomotor medido por la PPI.

Por su parte, Frecksa et al. (2003), en un estudio abierto en el que participaron 10 sujetos y en el que no se comparó la situación experimental con placebo, sino con condiciones basales y con un amplio grupo de estudiantes como grupo normativo de comparación, encontraron, tras la administración de 50 ml de ayahuasca (conteniendo 1,36 mg/ml de harmina, 1,05 mg/ml de THH y 0,73 mg/ml de DMT), un decremento en las tasas de alteración de rivalidad en un test de rivalidad binocular, una medida de integridad interhemisférica. Este resultado lo interpretaron los autores como que la ayahuasca produjo una mayor fusión interhemisférica. En un estudio posterior del mismo grupo utilizando una metodología similar (Frecksa et al., 2004), los sujetos mantuvieron durante más tiempo la dominancia horizontal o vertical respecto a condiciones basales, a pesar de que en la condición ayahuasca las tasas de alternancia eran hasta 2 órdenes de magnitud más rápidas que su tasa de rivalidad endógena. Este resultado es similar al encontrado en esquizofrénicos, lo cual sugiere una semejanza psicofisiológica entre la experiencia con ayahuasca y los estados psicóticos.

Riba et al. (2004) evaluaron la implicación diferencial de las distintas áreas de la corteza cerebral en los efectos de la ayahuasca utilizando la técnica LORETA (tomografía electromagnética de baja resolución). De nuevo, se encontraron efectos dosis y tiempo dependientes. El análisis estadístico mostró una disminución de la densidad de potencia predominantemente en la unión temporo-parieto-occipital, en el córtex temporomedial y en regiones frontales. En estas áreas se encuentran las zonas de asociación visual, auditiva y somatosensorial, la corteza de asociación multimodal temporo-parietal y también estructuras paralímbicas relevantes en el procesamiento de memoria y emociones. Los autores especulan acerca de la posibilidad de que las alteraciones encontradas en las áreas de asociación sensorial pudieran ser las responsables de los efectos perceptivos inducidos por la ayahuasca. Las observadas en la corteza de asociación frontomedial y tempo-parietal y las cortezas temporomedial cingulada pudieran explicar las modificaciones cognitivas más complejas inducidas por la ayahuasca, ya que todas estas áreas juegan un papel relevante en la neurobiología de la atención, la emoción y la memoria (Riba et al., 2004).

INTRODUCCIÓN

El grupo de Sant Pau también ha investigado los efectos que tiene una dosis de ayahuasca administrada durante el día en parámetros de sueño nocturno (Barbanoj et al., 2008), comparada con placebo y con *d*-anfetamina. En dicho estudio, 18 sujetos recibieron una dosis de 1 mg DMT/kg de ayahuasca, 20 mg de *d*-anfetamina y un placebo. A diferencia de la anfetamina, la ayahuasca no produjo percepción subjetiva de deterioro de la calidad del sueño ni alteraciones en los registros polisomnográficos ni en el inicio del sueño ni en su mantenimiento. Por el contrario, ambas, la ayahuasca y anfetamina, disminuyeron la duración total del sueño REM. En cuanto al sueño lento, la *d*-anfetamina disminuyó la potencia de las ondas lentas durante el primer periodo de sueño no-REM mientras que la ayahuasca lo aumentó.

4.7. Estudios de neuroimagen tras la administración aguda

Un estudio en el que se utilizó la técnica de imagen cerebral denominada SPECT (tomografía por emisión de fotones) tras la administración de una dosis de ayahuasca equivalente a 1 mg DMT/kg a 15 voluntarios sanos para estudiar la perfusión sanguínea cerebral, encontró activaciones, con relación al placebo, en áreas corticales y paralímbicas (Riba et al., 2006). Concretamente, se encontraron incrementos bilaterales de perfusión cerebral en la circunvolución frontal inferior y en la ínsula anterior, siendo más intensa la activación en el hemisferio derecho. También encontraron activaciones en el cíngulo anterior y en el córtex frontomedial del hemisferio derecho, áreas implicadas en la toma de conciencia de los procesos interoceptivos y emocionales, así como en la activación emocional. También se registró mayor flujo cerebral en el cíngulo anterior ventral y en la circunvolución subcallosa, estructuras relacionadas con la toma de decisiones y las emociones. La amígdala izquierda, una estructura implicada en el procesamiento de los estímulos potencialmente amenazantes y la circunvolución parahipocámpica, una estructura íntimamente asociada al hipocampo e implicada en el procesamiento de la memoria, también mostraron mayor perfusión sanguínea respecto al placebo. No se encontraron diferencias respecto a placebo en ninguna otra área cerebral. Este patrón de activación, explican los autores, puede estar en la base de los procesos introspectivos, de recuerdo de experiencias del pasado cargado de connotaciones emocionales y de los complejos procesos cognitivos tan prototípicos de la experiencia con ayahuasca (Shanon, 2002).

En contraposición al estudio anterior, una investigación reciente con resonancia magnética funcional (fMRI) ha observado activación en áreas visuales primarias tras la administración de ayahuasca. Según los autores, estos hallazgos explicarían por qué las experiencias con ayahuasca son vividas por los iniciados como experiencias tan *reales* como las experiencias ordinarias. En este estudio, realizado en Brasil, utilizando un diseño abierto (de Araujo et al., 2011) se administraron entre 120–200 ml de ayahuasca (2.2 ml/kg conteniendo 0.8 mg/ml de DMT y 0.21 mg/ml de harmina) a 10 voluntarios experimentados en su consumo y se compararon las mediciones con sus respectivas condiciones basales. A cada voluntario se le presentaron varias condiciones experimentales consistentes en mirar fotografías y luego recordarlas tanto en condiciones normales como bajo los efectos de la ayahuasca. Se encontró que la ayahuasca produjo fuertes incrementos en la activación de diversas áreas occipitales, temporales y frontales. El efecto más interesante se encontró en las áreas visuales primarias, siendo su magnitud en condiciones de recuerdo estando los sujetos bajo los efectos de la ayahuasca, comparable a los niveles de activación registrados tras la presentación de la imagen natural con los ojos abiertos en condiciones basales. Según los autores, este efecto hace que los cerebros de los voluntarios interpreten la experiencia con ayahuasca como si fuera real. Además, el efecto sobre las áreas visuales primarias correlacionó con las puntuaciones de las escalas psiquiátricas administradas para evaluar efectos subjetivos. La razón por la que en este estudio se encontraron activaciones en áreas de procesamiento visual, a diferencia de Riba et al. (2006), donde no se encontraron efectos en dichas áreas, podría ser que en el estudio de de Araujo et al. (2011) se implementó una tarea que requería precisamente de la activación de áreas visuales.

4.8. *Reacciones adversas*

Los efectos adversos más comunes referidos en los estudios publicados han sido fundamentalmente vómitos y náuseas (Callaway et al., 1999; Riba et al., 2001b; Riba et al., 2003). La menor aparición de vómitos en los estudios realizados en condiciones de laboratorio por el grupo de Sant Pau pueden deberse al proceso de encapsulamiento que se realiza tras el liofilizado, lo cual evita todas las propiedades organolépticas desagradables propias de la ayahuasca que, como vimos en el primer epígrafe, fue calificado por Spruce como “líquido nauseabundo”. La acción IMAO del té y su efecto

INTRODUCCIÓN

pro-serotoninérgico probablemente también estimula el vómito al aumentar la estimulación vagal, mientras que el aumento de serotonina periférica puede estimular la motilidad intestinal y producir diarrea, otro de las reacciones adversas típicas de la ayahuasca (Callaway et al., 1999). Otros efectos colaterales referidos en la literatura son principalmente alteraciones en las sensaciones corporales, cambios subjetivos en la temperatura corporal, sensaciones de electricidad y de hormigueo por el cuerpo y molestias estomacales, entre otros (Riba et al., 2001b; Riba et al., 2003).

En general, los efectos colaterales somáticos inducidos por la ayahuasca son transitorios y no producen excesivas molestias. Incluso, como hemos visto más arriba, personas con poca o ninguna experiencia en el consumo de ayahuasca califica los efectos como “me gusta el fármaco” y “buenos efectos”. Aún así, las reacciones psicológicas adversas, siendo raras y pasajeras, cuando se presentan en individuos concretos se pueden tornar en graves. Por ejemplo, un voluntario de Riba et al. (2001b) se retiró voluntariamente del estudio después de que la dosis de 0,75 mg DMT/kg le produjera una reacción transitoria disfórica de desorientación y ansiedad que se prolongó unos 20 min. Riba y Barbanoj (2005) también informaron de un voluntario de sus estudios que experimentó sentimientos de suspicacia y amenaza tras la toma de ayahuasca. Si bien los efectos psicológicos adversos puntuales referidos en los estudios fueron transitorios y no dejaron secuelas, también se han documentado episodios de brotes psicóticos tras el consumo agudo de ayahuasca que solo remitieron con tratamiento psiquiátrico prolongado (Santos y Strassman, 2008). Si bien popularmente se piensa que las reacciones psicológicas adversas graves solamente se dan en contextos en los que las sesiones no están bien estructuradas y en las que no hay un guía lo suficientemente experimentado como para reconducir la experiencia en el eventual caso de que aparezcan complicaciones, la realidad es que los casos que hay registrados se han producido todos en contextos controlados de iglesias ayahuasqueras (Lima et al., 2002; Santos y Strassman, 2008).

4.9. Otros efectos psicológicos a corto y medio plazo

Hay una serie de estudios de tipo observacional en los que se han recogido datos de diversos tipos de efectos psicológicos tras la participación de voluntarios en sesiones de ayahuasca en contextos religiosos. Así, por ejemplo, Barbosa et al. (2005) realizaron evaluaciones psicológicas a 28 personas que acudieron por primera vez a un ritual de ayahuasca: 19 a un ritual del Santo Daime y 9 a un ritual de la UDV, todos en Brasil. Se administraron una serie de pruebas psicológicas (entrevistas psiquiátricas semiestructuradas y escalas psiquiátricas de autoinforme) en los 4 días previos a la sesión y en los 14 días posteriores a la misma. Se encontró una reducción significativa de la intensidad de síntomas psiquiátricos menores en el grupo que asistió a la ceremonia del Santo Daime, si bien ambos grupos experimentaron cambios conductuales en asertividad, serenidad y vitalidad/alegría. Este estudio no contó con un grupo de control al que se le administrara un placebo ni se determinaron las concentraciones de alcaloides presentes en la ayahuasca que tomaron los participantes de las ceremonias.

Este mismo grupo de investigación hizo un seguimiento de 6 meses a un grupo de 23 sujetos después de su primera experiencia con ayahuasca (15 con el Santo Daime y 8 con la UDV) (Barbosa et al., 2009). Replicaron en el corto plazo los resultados encontrados en su estudio previo en el que refirieron una disminución de síntomas psicopatológicos menores en el grupo del Santo Daime. No se encontraron efectos negativos 6 meses después de la primera experiencia con ayahuasca en ninguna de las escalas utilizadas (calidad de vida, psicopatología y personalidad), a pesar de que muchos de los participantes siguieron tomando ayahuasca irregularmente durante ese tiempo. Llama la atención de este estudio que a los 6 meses se encontraron cambios evaluados con el TCI-R (Inventario de Temperamento y Carácter Revisado) en dos de las subescalas que teóricamente son más resistentes al cambio, las de Temperamento (concretamente Dependencia de la Recompensa y Evitación del Daño) pero solamente en los sujetos que siguieron tomando ayahuasca, mientras que no se encontraron modificaciones en las subescalas de Carácter. De nuevo, la muestra era pequeña y se carecía de grupo de control.

INTRODUCCIÓN

En un estudio similar realizado con 47 participantes (33 en Canadá y 14 en California) que acudieron por primera vez a una ceremonia de ayahuasca, se administraron diversas escalas de misticismo y de bienestar espiritual, así como otra escala (el Peak Experience Profile; PEP) que mide intensidad espiritual de la experiencia (Trichter et al., 2009). Si bien no hubo cambios significativos después de la experiencia con relación a condiciones basales, hubo una tendencia a puntuar más alto en las escalas de bienestar espiritual y de misticismo cuando se puntuaba alto a su vez en el PEP. En este estudio tampoco se ofrecen datos analíticos de las ayahuasas administradas.

Santos et al. (2007), por su parte, en un estudio realizado con miembros que tenían una amplia experiencia en el uso de ayahuasca (un mínimo de 10 años), estudiaron los efectos agudos de la ayahuasca, en comparación con un placebo, sobre medidas psicométricas de ansiedad, pánico y desesperanza en 9 miembros (6 hombres y 3 mujeres) de una iglesia brasileña del Santo Daime. El estudio fue doble ciego y si bien no se hicieron análisis cuantitativos de las muestras de ayahuasca administradas, sí se determinó la presencia de harmina, THH, harmalina, harmol y DMT. Los cuestionarios se administraron una hora postingesta y se encontró una disminución significativa respecto a placebo para las escalas de pánico y desesperanza, no viéndose modificadas las medidas de ansiedad en ninguna de las versiones estado/rasgo.

5. Estudios de efectos a largo plazo de la ayahuasca

Aunque la farmacología humana de la ayahuasca, así como los efectos fisiológicos tras su administración aguda, tal y como se desprende del apartado anterior, están bastante bien caracterizados, los estudios de efectos a largo plazo son escasos, contienen tamaños muestrales pequeños o los diseños adolecen de limitaciones importantes. Los pocos estudios que hay están realizados con miembros de iglesias ayahuasqueras. Primero, porque es donde más fácilmente se encuentran personas con consumos continuados en el tiempo y, segundo, porque son poblaciones que no suelen tomar otras drogas aparte de ayahuasca, por lo que se evitan los factores de confusión típicos de la mayoría de estudios sobre los efectos del consumo de cualquier droga: el

policonsumo, algo que, lejos de ser la excepción, es la norma, dificultando notoriamente la interpretación de los resultados encontrados en la mayor parte de estudios neuropsicológicos de efectos a largo plazo (Yücel et al., 2007).

En el primer estudio publicado sobre los efectos a largo plazo del consumo de ayahuasca (Grob et al., 1996) se reclutó a 15 voluntarios pertenecientes a la iglesia de la UDV en Manaus, Brasil. Los 15 participantes se seleccionaron aleatoriamente de entre un amplio grupo de personas que se presentaron como voluntarias al estudio. El principal criterio de inclusión fue haber estado tomando regularmente ayahuasca al menos 2 veces por mes durante un mínimo de 10 años. Como grupo de control se reclutó a 15 personas que nunca habían tomado ayahuasca. Todos los sujetos de ambos grupos fueron hombres. Los grupos fueron emparejados en variables sociodemográficas de edad, raza, estado civil y nivel educativo. El grupo de control tenía unos ingresos económicos mayores que el grupo ayahuasca. En este estudio, aparte de evaluar los efectos subjetivos de una toma de ayahuasca, tal y como ya se discutió en el apartado anterior, también se realizaron a ambos grupos entrevistas psiquiátricas estructuradas (la Entrevista Diagnóstica Internacional Compuesta; CIDI), se les administró una prueba psicométrica de personalidad (el Cuestionario Tridimensional de la Personalidad; TPQ) y se les realizó una evaluación neuropsicológica utilizando el test WHO/UCLA de aprendizaje auditivo verbal. Además, a cada miembro del grupo ayahuasca se le realizó una entrevista semiestructurada diseñada para registrar sus historias de vida.

La CIDI es una entrevista diagnóstica estandarizada para la evaluación de los trastornos mentales de acuerdo a los criterios diagnósticos ICD-10 de la OMS (Organización Mundial de la Salud) y DSM-III-R de la APA. (Asociación Psiquiátrica Americana) (Cottler et al., 1991). El TPQ es un cuestionario de autoinforme de 100 ítems con dos opciones de respuesta (Verdadero/Falso) que evalúa tres dimensiones de la personalidad: Búsqueda de Novedades, Evitación del Daño y Dependencia de la Recompensa. Cada una de estas dimensiones se compone a su vez de cuatro subdimensiones diferentes y la puntuación total para cada dimensión es la suma de sus correspondientes subdimensiones. El TPQ está fundamentado en un modelo unificado biosocial de la personalidad que pretende integrar conceptos centrados en las bases neuroanatómicas y neurofisiológicas de las diferentes tendencias conductuales (Cloninger et al., 1991). El test WHO/UCLA de aprendizaje auditivo verbal (Maj et al.,

INTRODUCCIÓN

1993) es una tarea de aprendizaje que consiste en la presentación de dos listas de palabras, cada una conteniendo 15 palabras con 5 categorías interculturalmente relevantes: partes del cuerpo, animales, herramientas, objetos del hogar y vehículos de transporte. La tarea está diseñada para poder ser aplicada en investigación transcultural. A los sujetos se les lee una lista de 15 palabras a un ritmo de 1 por segundo y después se les pide que repitan tantas palabras como recuerden. La misma lista se les lee a los sujetos un total de 5 veces y cada vez los sujetos deben repetir tantas palabras como recuerden. Después se les administra un test de interferencia donde a los sujetos se les leen 15 palabras de una segunda lista para seguidamente pedirles que reciten la mayor cantidad de palabras que recuerden de la primera lista. La prueba termina con la lectura de una lista 30 palabras compuesta por las 15 palabras de cada lista pero leídas de manera aleatoria. Los sujetos tienen que decir, tras la lectura de cada palabra, a qué lista pertenecía. El test WHO/UCLA de aprendizaje auditivo verbal es sensible a deterioros leves de las funciones cognitivas. Por último, a cada sujeto del grupo ayahuasca se le realizó una entrevista de aproximadamente 1 hora de duración en la que se registró su historia de vida tras darle como inicio: “cuénteme la historia de su vida desde antes de tomar por primera vez el té de hoasca [ayahuasca]... cómo se familiarizó por primera vez con la UDV y con los efectos de la hoasca... cómo se ha desarrollado su vida desde el tiempo en que usted se convirtió en miembro de la UDV”.

Con la entrevista psiquiátrica CIDI se encontró que ninguno de los sujetos del grupo ayahuasca tenía en el momento de la entrevista un diagnóstico psiquiátrico y que dos sujetos del grupo de control sí cumplían criterios diagnósticos para trastorno por abuso de alcohol e hipocondría. Respecto al grupo ayahuasca, cinco sujetos habían tenido en el pasado trastornos por abuso de alcohol, dos habían tenido trastorno depresivo mayor, y tres habían tenido trastorno de ansiedad fóbica de acuerdo a criterios ICD-10 y DSM-III. Dentro del grupo de control, solo un sujeto había padecido anteriormente un trastorno psiquiátrico que ya no estaba presente –un trastorno por abuso de alcohol que había remitido 2 años antes del estudio. En el TPQ el grupo ayahuasca obtuvo puntuaciones significativamente más bajas que el grupo de control en Búsqueda de Novedades y en Evitación del Daño, no encontrándose diferencias entre ambos grupos para la escala de Dependencia de la Recompensa. Respecto al rendimiento neuropsicológico, el grupo ayahuasca puntuó significativamente mejor que el grupo de

control en el recuerdo de palabras en la quinta prueba de aprendizaje. También desempeñó mejor, aunque sin mostrar diferencias significativas, en las pruebas de cantidad de palabras recordadas, recuerdo demorado, y palabras recordadas después de la interferencia. No hubo diferencia entre ambos grupos en la prueba final de reconocimiento.

Respecto a las entrevistas de historia de vida, que, como ya se ha dicho, solo se realizaron en el grupo ayahuasca, el rango de edades en el momento del estudio resultó ser de 26 a 48 años, con una edad media de 37. Dos de los sujetos habían nacido dentro de la UDV, mientras que otros 13 habían sido formalmente miembros de la iglesia durante un período de entre 10 y 18 años, con una duración media de 14 años. Muchos de los sujetos informaron de una variedad de comportamientos disfuncionales arraigados antes de su entrada en la UDV. Once sujetos informaron haber tenido una historia de uso de moderado a severo de alcohol antes de entrar en la UDV, declarando cinco de ellos episodios asociados de comportamiento violento. Dos habían sido encarcelados debido a su violencia. Cuatro sujetos también relataron haber estado involucrados en el consumo de otras drogas de abuso, incluyendo cocaína y anfetaminas. Ocho de los once sujetos con historias previas de uso y abuso de alcohol y otras drogas eran adictos a la nicotina en el momento de su primer encuentro con la UDV y el uso ritual de ayahuasca. Estas personas se autodescribieron con adjetivos como “impulsivo”, “irrespetuoso”, “enojado”, “agresivo”, “confrontacional”, “rebelde”, “irresponsable”, “alienado” y “fracasado” con relación a su forma de autoconsiderarse antes de su ingreso en la UDV. Por último, los 15 sujetos de la UDV informaron que su experiencia con el uso ritual de ayahuasca como un sacramento ritual psicoactivo había tenido un profundo impacto en el curso de sus vidas y para muchos de ellos el momento crítico de cambio fue su primera experiencia con ayahuasca.

El otro estudio publicado a fecha de hoy sobre los efectos a largo plazo del uso de ayahuasca no evaluó efectos neuropsicológicos, sino solamente estado psíquico en una muestra de 32 miembros de la iglesia del Santo Daime de Oregón, EE.UU. (Halpern et al., 2008). La edad media de la muestra fue de 49 años, con una media de 6,5 años de participación en las ceremonias, una media de 269 ceremonias atendidas y una media de 4,8 ceremonias por mes. A los sujetos se les preguntó de forma abierta y de manera no estructurada por los beneficios de su participación en la iglesia. Sus respuestas fueron,

INTRODUCCIÓN

entre otras: mejora de la salud física general (12 sujetos de 34), aumento en la claridad mental (11), mejora en las relaciones interpersonales (9), mejora del punto de vista personal sobre la vida (7), aumento del sentido del propósito en la vida (6), una mayor vida espiritual (6). Otras respuestas no transcritas aquí fueron aportadas por 5 o menos de 5 sujetos de los 32 entrevistados. También se les preguntó a los sujetos de una forma abierta y no estructurada sobre los efectos secundarios más habitualmente experimentados tras tomar ayahuasca, siendo los principales: náusea (11 de 32 sujetos), vómitos (9), estar exhausto por 1-2 días después de la experiencia (9), no experimentaron ningún efecto secundario (8), insomnio después de la sesión (4). Otras respuestas no transcritas aquí fueron aportadas por 2 ó menos de 2 sujetos de los 32 entrevistados. También, de forma abierta y no estructurada, se les preguntó qué era lo que menos les gustaba de su participación en la iglesia y del uso de ayahuasca, obteniendo las siguientes respuestas: la sensación de que la ceremonia es ardua y demasiado exigente (12 de 32), el sabor de la ayahuasca (11), la sensación de estar exhausto 1-2 días después de cada sesión (8), las náuseas (5). Otras respuestas no transcritas aquí fueron aportadas por 4 o menos de 4 sujetos de los 32 entrevistados.

A los 32 sujetos de este estudio se les administró una batería de pruebas psicológicas y psicopatológicas: la escala de Ansiedad de Hamilton, la escala de Depresión de Hamilton, el SCL-90-R, una escala de detección de problemas retrospectivos de conducta antes de los 18 años, la UHSF (una prueba de ajuste vital que evalúa estado de ánimo, molestias, nivel de estrés y fallos cognitivos), y, por último, una escala para evaluar TDAH (Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad) infantil. En este estudio no se incluyó un grupo de control y las puntuaciones se interpretaron para todos los tests, excepto para el SCL-90-R, en función de sus respectivos puntos de corte, como patológicas o no. Según los autores, los sujetos se situaron por debajo de los respectivos puntos de corte para cada uno de los instrumentos utilizados. En el caso del SCL-90-R, las puntuaciones se compararon con los valores normativos para la población general norteamericana, encontrándose puntuaciones significativamente menores en 7 de las 9 subescalas en el grupo de ayahuasca con relación a la población general (las dos subescalas en las que puntuaron igual fueron Sensibilidad Interpersonal y Obsesión-Compulsión).

También se administró una entrevista psiquiátrica semiestructurada según criterios DSM-IV (la Entrevista Clínica Estructurada para DSM-IV; SCID). La SCID reveló que 19 de los 32 sujetos refirieron un trastorno mental presente o pasado (cumpliendo, algunos de los sujetos, criterios diagnósticos para más de un trastorno). De todos ellos, solamente dos tenían activo algún trastorno psiquiátrico, mientras que el resto se encontraban en un buen estado de salud mental, de acuerdo a la entrevista SCID. Además, 24 de los 32 sujetos tenían historias de dependencia a alcohol o a drogas, habiendo remitido completamente en 22 de ellos. Ocho sujetos con historias de trastornos psiquiátricos y 5 con historias de dependencia a alcohol refirieron que su participación en la iglesia fue el momento de inicio de su recuperación.

Hay otros tres estudios publicados sobre los efectos a largo plazo del uso de ayahuasca que están centrados únicamente en población adolescente perteneciente a diferentes iglesias de la UDV de Brasil. En el primero de estos estudios se administró una batería de pruebas psicopatológicas a 40 adolescentes usuarios de ayahuasca seleccionados aleatoriamente de 3 iglesias brasileñas de la UDV y a 40 controles que nunca habían tomado ayahuasca. En ambos grupos había 22 hombres y 18 mujeres, todos equiparados además en estado civil, convivencia (vivir o no con los padres) y raza. La edad media para ambos grupos era de 16 años. Del grupo ayahuasca, 25 sujetos (63%) empezó tomando ayahuasca desde antes de los 13 años, con una media de 4 años de consumo activo durante al menos una vez al mes. En el momento de la evaluación había una abstinencia media de consumo de 20 días. A los dos grupos se les administró una batería de pruebas psicopatológicas de autoinforme que incluía la evaluación del estado psíquico general, depresión, ansiedad estado/rasgo, problemas atencionales y alteraciones en la autoimagen corporal. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos, pero sí una tendencia a la significación en las escalas de ansiedad rasgo, de autoimagen corporal y de trastornos atencionales que beneficiaba al grupo ayahuasca (Da Silveira et al., 2005).

El segundo estudio realizado con adolescentes, también fue con miembros activos de la UDV. Cuarenta y un (23 hombres y 18 mujeres) miembros de iglesias brasileñas pertenecientes a la UDV se compararon con 43 (23 hombres y 20 mujeres) adolescentes que nunca habían tomado ayahuasca. El objetivo del estudio era evaluar el uso de diferentes drogas entre los grupos. Al igual que en el estudio anterior, los grupos

INTRODUCCIÓN

estaban emparejados en variables sociodemográficas. El grupo de control nunca había tomado ayahuasca y, del grupo experimental, el 60% había empezado a tomarla antes de los 13 años. El tiempo medio de uso fue de 4,05 años. No se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos en el uso de anfetaminas, cannabis, cocaína/crack, alucinógenos (distintos a ayahuasca), tranquilizantes, opiáceos, anticolinérgicos, tabaco, disolventes, esteroides y barbitúricos. Se encontró una tendencia no significativa a realizar un menor uso de alcohol entre los adolescentes pertenecientes al grupo ayahuasca (Doering-Silveira et al., 2005a).

El tercer y último estudio realizado con adolescentes se centró en la evaluación de las funciones neuropsicológicas (Doering-Silveira et al., 2005b). Se evaluaron a 80 adolescentes, 40 con una historia de consumo de ayahuasca y 40 controles no consumidores, ambos grupos con una media de edad de 16 años. A los 40 adolescentes se les instaló durante 2 días en un hotel situado en una playa tranquila cerca de São Paulo. El estudio se realizó durante dos fines de semana consecutivos (10 sujetos del grupo ayahuasca y 10 controles cada fin de semana) con el objetivo de tener controlados posibles factores de confusión como uso de tabaco, horas de sueño, alimentación y uso de drogas. No se permitió el consumo de alcohol en las 24 hs previas a las evaluaciones. Los perfiles muestrales de los grupos eran similares a los estudios previamente comentados, con una abstinencia media en el uso de ayahuasca para el grupo experimental de 20 días. A los dos grupos se les administró una extensa batería de pruebas neuropsicológicas (el Trail Making Test; la prueba de retención de dígitos, la de búsqueda de símbolos, la prueba de ensamble de objetos y la prueba de semejanzas del WAIS-III; el test de Stroop; el test de la figura compleja de Rey; el test de rendimiento continuo; y el test WHO/UCLA de aprendizaje auditivo verbal). No se encontraron diferencias entre los grupos para la mayoría de las pruebas y subpruebas neuropsicológicas administradas. Sin embargo, se encontró un menor rendimiento para el grupo ayahuasca en los intentos II, IV y en la puntuación total de los intentos iniciales (I-V Total) del test WHO/UCLA de aprendizaje auditivo verbal. Según los autores, la diferencia en los intentos iniciales de este test no son representativos de problemas de memoria y se relacionan más con estrategias y habilidades de aprendizaje y codificación; en cualquier caso, las puntuaciones se situaron dentro de los valores normativos para esta población.

En conclusión, los estudios sobre los efectos a largo plazo del uso de ayahuasca son escasos. Solo hay un estudio en el que se hayan evaluado funciones neuropsicológicas a consumidores crónicos pero su tamaño muestral es muy pequeño (Grob et al., 1996). Otro estudio con consumidores crónicos solo ha evaluado psicopatología y además carece de grupo de control (Halpern et al., 2008). El resto de estudios, aunque cuentan con tamaños muestrales más aceptables, se han realizado solamente con población adolescente, que cuenta con un consumo más limitado de ayahuasca (Da Silveira et al., 2005; Doering-Silveira et al., 2005a; Doering-Silveira et al., 2005b), si bien se iniciaron a unas edades en las que el sistema nervioso está en pleno desarrollo madurativo por lo que, de ser la ayahuasca neurotóxica, debería haberse podido detectar dicha neurotoxicidad, pues la media de años de consumo fue relativamente alta para esas edades (4 años de media de uso en adolescentes de 16 años). Quizás, efectivamente, dicha neurotoxicidad no existe o, quizás también, el pequeño tamaño muestral no permitió detectar diferencias claras; de hecho, sí que se encontraron diferencias entre grupos en 3 subpruebas de memoria. Todos los estudios comentados eran, además, de tipo retrospectivo, por lo que se desconoce el rendimiento neuropsicológico y el estado mental de los sujetos previos al uso de ayahuasca, lo cual imposibilita establecer relaciones de causalidad acerca del efecto de la ayahuasca sobre los resultados encontrados. Se hace necesaria, pues, la realización de estudios longitudinales, donde se realice un seguimiento en el tiempo a los sujetos, en los que haya grupos de control y en los que los tamaños muestrales sean lo suficientemente grandes como para posibilitar encontrar diferencias en el caso de que dichas diferencias, por probabilidad, puedan existir.

HIPÓTESIS

Durante las últimas décadas el uso de ayahuasca ha experimentado una gran expansión internacional. Los estudios sobre los efectos a largo plazo del uso de ayahuasca sobre la salud mental y las funciones cognitivas son escasos y realizados con muestras pequeñas. Las escasas y fragmentadas evidencias disponibles en los estudios publicados apuntan a que la ayahuasca, tomada en el contexto ritual, no produce efectos adversos sobre la personalidad (Grob et al., 1996), la salud mental de los usuarios (Grob et al. 1996; Halpern et al., 2008; Da Silveira et al., 2005) y el rendimiento neuropsicológico (Grob et al., 1996; Doering-Silveira et al., 2005b). Por otra parte, estos mismos estudios parecen indicar que las personas que toman ayahuasca en los contextos de iglesias ayahuasqueras toman menos alcohol y menos drogas que sus respectivos controles, o bien se recuperan de historias de abuso y dependencia a alcohol y drogas (Grob et al., 1996; Halpern et al., 2008; Doering-Silveira et al., 2005a).

Basándonos en los datos disponibles que apuntan a una ausencia de efectos nocivos del uso a largo plazo del uso de ayahuasca se plantearon las siguientes hipótesis:

- a) El consumo continuado de ayahuasca en un marco ritual no supondrá una conducta adictiva de acuerdo a indicadores biopsicosociales de adicción con relación a los no usuarios. Ello será evidenciable en una entrevista estructurada que cuantifica la severidad de la adicción.
- b) Las personas que toman ayahuasca de manera continuada en un marco ritual presentarán una estructura de la personalidad distinta de la de los no usuarios. Ello será evidenciable mediante el uso de cuestionarios de autoinforme diseñados para evaluar personalidad.
- c) El consumo continuado de ayahuasca en un marco ritual no ocasionará mayor sintomatología psicopatológica respecto a los no consumidores. Ello será evidenciable mediante cuestionarios de autoinforme diseñados para evaluar psicopatología.

HIPÓTESIS

- d) El consumo continuado de ayahuasca en un marco ritual no producirá alteraciones neuropsicológicas con relación a los no consumidores. Ello será evidenciable mediante pruebas de rendimiento neuropsicológico y mediante cuestionarios de autoinforme.

- e) El consumo continuado de ayahuasca en un marco ritual aportará un mayor bienestar psicosocial subjetivo, mayores propósitos vitales y mayor espiritualidad respecto a los no consumidores. Ello será evidenciable mediante cuestionarios de autoinforme.

OBJETIVOS

La presente investigación tuvo como objetivo aumentar el conocimiento acerca de la salud mental, el bienestar biopsicosocial y las funciones cognitivas de las personas que toman habitualmente ayahuasca en un marco ritual. En el estudio se realizó una evaluación inicial seguida de una segunda evaluación a los 8-12 meses.

Los objetivos específicos de este estudio fueron:

- a) Establecer si el consumo continuado de ayahuasca en un marco ritual se asemeja a un patrón adictivo como ocurriría con las drogas de abuso. Para ello se cuantificaron una serie de indicadores biopsicosociales medidos con el ASI (Addiction Severity Index), una entrevista semiestructurada que se administró a dos muestras de usuarios y controles.
- b) Establecer el perfil de la personalidad de los consumidores continuados de ayahuasca y proceder a su comparación con el de sus respectivos controles. Para abordar este objetivo se administró un cuestionario de autoinforme: el TCI (Inventario de Temperamento y Carácter).
- c) Evaluar la incidencia de sintomatología psicopatológica en los consumidores continuados de ayahuasca, así como el de sus respectivos controles. Para abordar este objetivo se administró un cuestionario de autoinforme: el SCL-90-R (Cuestionario de 90 Síntomas Revisado).
- d) Evaluar el rendimiento neuropsicológico y las posibles consecuencias conductuales de su afectación en los consumidores continuados de ayahuasca con relación a sus respectivos controles. Para ello se administraron las siguientes pruebas: el Test de Stroop, el Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin y la prueba de Letras y Números del WAIS-III. Las posibles alteraciones conductuales se evaluaron mediante la prueba de autoinforme FrSBe (Escala de Comportamiento de los Sistemas Frontales).

OBJETIVOS

- e) Evaluar el bienestar psicosocial subjetivo, los propósitos ante la vida y la espiritualidad en los consumidores continuados de ayahuasca con relación a sus respectivos controles. Para ello se administraron los cuestionarios de autoinforme BIEPS (Bienestar Psicosocial), PLT (Test de Propósito Vital) y SOI (Inventario de Orientación Espiritual).

- f) Evaluar la persistencia en el tiempo de los resultados encontrados. Para ello se repitieron todas las pruebas a los 8-12 meses de la primera evaluación.

RESUMEN DEL DISEÑO EXPERIMENTAL

Para tratar de responder a los objetivos previamente descritos, se utilizó el siguiente diseño experimental:

Muestra

Se establecieron 4 grupos, dos de consumidores de ayahuasca y dos de controles no consumidores. Uno de los grupos experimentales (ayahuasca) y sus respectivos controles se reclutaron en áreas rurales (muestra *rural*) y el otro grupo experimental, junto con sus respectivos controles, en un área urbana (muestra *urbana*). Los grupos experimentales estuvieron formados por miembros de iglesias ayahuasqueras brasileñas que llevaban participando ininterrumpidamente en los rituales de ayahuasca un mínimo de 15 años con una asiduidad mínima de 2 veces por mes. Los grupos de control estaban formados por sujetos que no habían tomado nunca ayahuasca. No obstante, debido a lo extendido del uso de ayahuasca en las áreas en las que se realizó el estudio y ante las dificultades intrínsecas para el reclutamiento de sujetos en dichas áreas, se permitió un número limitado de sujetos en los grupos de control que hubieran tomado ayahuasca como máximo 5 veces en la vida. El grupo experimental *rural* se reclutó en un pueblo llamado Céu do Mapiá. El grupo de control *rural* se reclutó en un pueblo llamado Boca do Acre. Los grupos experimental y control *urbanos* se reclutaron en una ciudad llamada Rio Branco.

Céu do Mapiá es un pueblo de unos 600 habitantes situado en el interior de la selva amazónica, en el estado de Amazonas, Brasil, y es el núcleo central a nivel internacional de la doctrina del Santo Daime. Todos los habitantes de Céu do Mapiá pertenecen activamente pues a la iglesia del Santo Daime, por lo que en Céu do Mapiá no existen personas que no tomen ayahuasca con asiduidad, o son muy escasas. Por ello, para emparejar a los sujetos de este grupo, se buscaron controles en el pueblo más cercano a Céu do Mapiá, Boca do Acre. Boca do Acre es un típico pueblo amazónico de unos 7000 habitantes. Los grupos *urbanos*, como se ha dicho, se reclutaron en Rio Branco. Rio Branco es la capital del estado de Acre y tiene una población de unos 150.000 habitantes. Todos los miembros del grupo experimental *urbano* pertenecían a la iglesia *Barquinha*.

RESUMEN DEL DISEÑO EXPERIMENTAL

El grupo experimental *rural* estuvo compuesto por sujetos que habían tomado ayahuasca con un rango de entre 360 y 1080 veces en su vida. En el grupo de control *rural* había 7 sujetos que habían tomado ayahuasca un máximo de 5 veces en toda su vida. Ambos grupos rurales estaban compuestos cada uno por 56 sujetos. El grupo *urbano* de ayahuasca estuvo compuesto por 71 sujetos con un rango de experiencias con ayahuasca de entre 360 y 1440 veces. El grupo de control *urbano* estuvo compuesto por 59 sujetos, habiendo 4 de ellos tomado ayahuasca un máximo de 5 veces en su vida. Cada grupo y su control estuvieron emparejados en edad, sexo y nivel educativo. Se procuró seleccionar sujetos controles que participaran activamente en alguna religión o comunidad religiosa.

Instrumentos

- Para establecer la magnitud de la severidad de los indicadores biopsicosociales de adicción relacionados con el uso de ayahuasca se realizó una entrevista estructurada denominada Addiction Severity Index (ASI) (McLellan et al., 1992). Se trata de un instrumento multidimensional que proporciona una medida de deterioro para cada una de las áreas que pueden estar afectadas por el consumo de drogas: Estado Médico, Empleo, Uso de Alcohol, Uso de Drogas, Legal, Sociofamiliar y Estado Psiquiátrico.
- Para evaluar el perfil diferencial de personalidad entre los usuarios de ayahuasca y los no usuarios, se utilizó el Inventario de Temperamento y Carácter (TCI) (Fuentes et al., 2000). El TCI evalúa la estructura de la personalidad desde una visión integradora conjugando el conocimiento actual sobre las bases biológicas y culturales de la personalidad. Consta de dos escalas principales: el Temperamento y el Carácter. El Temperamento lo compondrían aquellos rasgos con moderada heredabilidad y estabilidad a lo largo de la vida, mientras que el Carácter está más mediado por los autoconceptos que influyen en las interacciones humanas y que están basados en la socialización y el aprendizaje. El TCI consta de 240 ítems con una opción de respuesta de verdadero/falso que evalúan siete dimensiones de la personalidad y 29 subdimensiones. Las dimensiones principales de Temperamento son Evitación del Daño (ED), Dependencia de la Recompensa (DR), Búsqueda de

RESUMEN DEL DISEÑO EXPERIMENTAL

Novedades (BN) y Persistencia (P). Las dimensiones principales de Carácter son Auto-Dirección (AD), Cooperación (C) y Auto-Trascendencia (AT).

- Para evaluar sintomatología psicopatológica se utilizó el Cuestionario de 90 Síntomas Revisado (SCL-90-R) (Tosello, 2001). Se trata de un cuestionario autoaplicado de detección y medida de síntomas psicopatológicos que consta de 9 dimensiones primarias (Somatizaciones, Obsesiones y compulsiones, Sensitividad interpersonal, Depresión, Ansiedad, Hostilidad, Ansiedad fóbica, Ideación paranoide y Psicoticismo) y de tres índices globales de malestar psicológico: Índice de Severidad Global (GS), Índice Positivo de Malestar (PSDI) y Total de Síntomas Positivos (TP).
- Para evaluar las funciones neuropsicológicas se utilizaron tests neuropsicológicos que miden Funciones Ejecutivas (FEs) y memoria de trabajo. Las FEs constituyen un conjunto de habilidades superiores de organización e integración que se han asociado neuroanatómicamente a diferentes circuitos neuronales que convergen en los lóbulos frontales del córtex. Están implicadas en la anticipación y el establecimiento de metas, el diseño de planes, la inhibición de respuestas inapropiadas, la adecuada selección de conductas y su organización en el espacio y en el tiempo. También en la flexibilidad cognitiva, en la monitorización de estrategias, en la supervisión de las conductas en función de estados motivacionales y afectivos, y en la toma de decisiones. Las pruebas seleccionadas para evaluar FEs fueron el Test de Stroop (Golden, 1994) y el Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin (WCST) (Heaton et al., 2001). Para evaluar memoria de trabajo se seleccionó la prueba de Letras y Números del WAIS-III (LyN) (Wechsler, 1999). Para evaluar las posibles alteraciones conductuales asociadas a un posible déficit neuropsicológico se utilizó la prueba de autoinforme FrSBe (Escala de Comportamiento de los Sistemas Frontales) (Grace y Malloy, 2001). Las variables dependientes del test de Stroop fueron: número total de palabras leídas (P), número total de colores identificados (C), número total de palabras incongruentes leídas (PI) y “resistencia a la interferencia” (RI), que se calcula de acuerdo a la fórmula: $RI=PI-(CxP/C+P)$. Las variables dependientes del WCST fueron: número Total de Errores (TE), número de Errores Perseverativos (EP), número de Errores No-Perseverativos (ENP), número de Categorías Completadas (CC) y Fallos para Mantener la

RESUMEN DEL DISEÑO EXPERIMENTAL

Atención (FMA). La variable dependiente para la prueba de LyN es el número total de series correctamente completadas. Las escalas de que se compone el FrSBe son: Apatía, Desinhibición, Disfunción Ejecutiva y Total (que es la suma total de las puntuaciones en las subescalas).

- Para evaluar el bienestar subjetivo psicosocial se administró la Escala BIEPS-A (Escala de Bienestar Psicosocial para Adultos) (Casullo y Castro, 2000). La Escala BIEPS evalúa varias dimensiones relacionadas con el bienestar psicológico: Aceptación/Control (A/C), Autonomía (A), Vínculos (V) y Proyectos (P) y Escala Global (EC), que es la suma de todas las subescalas. Para evaluar los propósitos vitales se utilizó el Test de Propósito Vital (PLT) (Crumbaugh y Maholick, 1976). La variable dependiente del PLT es la suma total de todos los ítems. Para evaluar los diversos aspectos relacionados con la espiritualidad se utilizó el Inventario de Orientación Espiritual (SOI) (Elkins et al., 1988), que se compone de 9 dimensiones: dimensión Transcendente (T), Significado y Propósito en la Vida (SPV), Misión en la Vida (MV), Sacralidad de la Vida (SV), Valores Materiales (VM), Altruismo (A), Idealismo (I), Conciencia de lo Trágico (CT), Frutos de la Espiritualidad (FE).

Todas las pruebas administradas se volvieron a repetir entre 8 y 12 meses después de la primera evaluación para evaluar la permanencia en el tiempo de los resultados.

RESULTADOS

Publicaciones originales

Assessment of addiction severity among ritual users of ayahuasca
Drug and Alcohol Dependence 2010; 111:257-261



Contents lists available at ScienceDirect

Drug and Alcohol Dependence

journal homepage: www.elsevier.com/locate/drugalcddep

Short communication

Assessment of addiction severity among ritual users of ayahuasca[☆]

Josep Maria Fábregas^a, Débora González^a, Sabela Fondevila^b, Marta Cutchet^a,
Xavier Fernández^c, Paulo César Ribeiro Barbosa^d, Miguel Ángel Alcázar-Córcoles^e,
Manel J. Barbanoj^{f,g,h}, Jordi Riba^{f,g,h}, José Carlos Bouso^{f,g,*}

^a Instituto de Etnopsicología Amazónica Aplicada (IDEAA), 08037 Barcelona, Spain^b Centro UCM-ISCIII para la Evolución del Cerebro y Comportamiento Humanos, Sección de Neurociencia Cognitiva, 5, 28029 Madrid, Spain^c Independent Researcher, 08005 Barcelona, Spain^d Departamento de Filosofia e Ciências Humanas, Universidade Estadual de Santa Cruz (UESC), Ilhéus, 45662 Bahia, Brazil^e Departamento de Psicología Biológica y de la Salud, Facultad de Psicología, Universidad Autónoma de Madrid (UAM), 28049 Madrid, Spain^f Human Experimental Neuropsychopharmacology, IIB Sant Pau, 08025 Barcelona, Spain^g Centre d'Investigació de Medicaments, (CIM-Sant Pau), IIB-Sant Pau, Servei de Farmacologia Clínica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, 08025 Barcelona, Spain^h Departament de Farmacologia i Terapèutica, Universitat Autònoma de Barcelona, Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental, CIBERSAM, Barcelona, Spain

ARTICLE INFO

Article history:

Received 28 January 2010

Received in revised form 31 March 2010

Accepted 31 March 2010

Available online 15 June 2010

Keywords:

Ayahuasca

Hallucinogens

Addiction Severity Index (ASI)

ABSTRACT

Ayahuasca is a psychoactive beverage used for magico-religious purposes in the Amazon. Recently, Brazilian syncretic churches have helped spread the ritual use of ayahuasca abroad. This trend has raised concerns that regular use of this N,N-dimethyltryptamine-containing tea may lead to the medical and psychosocial problems associated with drugs of abuse. Here we assess potential drug abuse-related problems in regular ayahuasca users. Addiction severity was assessed using the Addiction Severity Index (ASI), and history of alcohol and illicit drug use was recorded. In Study 1, jungle-based ayahuasca users ($n=56$) were compared vs. rural controls ($n=56$). In Study 2, urban-based ayahuasca users ($n=71$) were compared vs. urban controls ($n=59$). Follow-up studies were conducted 1 year later. In both studies, ayahuasca users showed significantly lower scores than controls on the ASI Alcohol Use, and Psychiatric Status subscales. The jungle-based ayahuasca users showed a significantly higher frequency of previous illicit drug use but this had ceased at the time of examination, except for cannabis. At follow-up, abstinence from illicit drug use was maintained in both groups except for cannabis in Study 1. However, differences on ASI scores were still significant in the jungle-based group but not in the urban group. Despite continuing ayahuasca use, a time-dependent worsening was only observed in one subscale (Family/Social relationships) in Study 2. Overall, the ritual use of ayahuasca, as assessed with the ASI in currently active users, does not appear to be associated with the deleterious psychosocial effects typically caused by other drugs of abuse.

© 2010 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Ayahuasca is a psychoactive plant tea originally used by Amazonian indigenous groups for medicinal and magico-religious purposes (Schultes and Hofmann, 1979). The tea is typically obtained from *Banisteriopsis caapi* and *Psychotria viridis* (Schultes and Hofmann, 1979). *B. caapi* contains beta-carboline alkaloids with MAOI (monoamine oxidase inhibitor) action; whereas *P. viridis* contains the hallucinogen N,N-dimethyltryptamine (DMT)

(McKenna, 2004). DMT is not active orally because it is enzymatically destroyed, but its combination with the MAOIs from *B. caapi* renders it orally active (Riba, 2003; Riba et al., 2003).

In recent years, Brazilian churches, such as the Santo Daime and the União do Vegetal, which use ayahuasca in their rituals (MacRae, 1998), have expanded to Europe and North America (Tupper, 2008). This has led to legal processes against several of these churches due to the controlled substance status of DMT (Bullis, 2008; Tupper, 2008; US Supreme Court, 2006).

However, neurobiological evidence on medical and sociopsychological problems related to addiction raise interesting questions about the abuse potential of ayahuasca. Drugs of abuse typically show dopaminergic effects, activating the striatum and the ventral-tegmental area, within the so-called "neural reward circuit" (Cami and Farré, 2003). Drug-induced functional changes at this level are thought to lead to the adverse consequences caused by these substances (McLellan et al., 2006).

[☆] Supplementary data tables are available with the online version of this article. See Appendix.

* Corresponding author at: Human Experimental Neuropsychopharmacology Institut de Recerca, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, C/ Sant Antoni Maria Claret, 167, 08025 Barcelona, Spain. Tel.: +34 93 291 5596; fax: +34 93 291 9286.

E-mail address: jbouso@santpau.cat (J.C. Bouso).

DMT, on the other hand, interacts with serotonergic neurotransmission, binding to 5-hydroxytryptamine_{2A} receptors (for a review see Riba, 2003). Though there is evidence that some hallucinogens may act also on the dopaminergic system (Nichols, 2004; Passie et al., 2008; Vollenweider et al., 1999), a recent study using the neuroimaging technique SPECT (Single Photon Emission Computerized Tomography) did not find any changes in reward-related regions such as the striatum or the ventral-tegmental area (Riba et al., 2006).

Ethnographic research (Furst, 1972; Labate and Araújo, 2004) also challenges the classification of ayahuasca as an addictive drug, i.e., a substance capable of inducing pleasant states followed, after continued use, by adaptive changes in the central nervous system leading to tolerance, physical dependence, sensitization, craving and relapse (Cami and Farré, 2003). Furthermore, the therapeutic use of ayahuasca in indigenous traditional medicine is socially sanctioned and politically tolerated in Bolivia, Ecuador, and Colombia. And in Peru, it has recently been declared part of the national cultural heritage (Instituto Nacional de la Cultura, 2008).

Despite the growing use of ayahuasca worldwide, few studies have been conducted to assess the impact of long-term regular use of ayahuasca on mental health (Da Silveira et al., 2005; Doering-Silveira et al., 2005; Grob et al., 1996; Halpern et al., 2008). In this paper we report the results of two studies specifically designed to assess any adverse medical and psychosocial consequences related with continued ayahuasca consumption.

2. Methods

2.1. Participants

Participants belonging to several Brazilian ayahuasca churches were enrolled. Control subjects were recruited to match the age, sex and educational level of ayahuasca users. Participants were distributed as follows.

2.1.1. Study 1 (jungle-based community context). Group 1. Ayahuasca users from a community within the Amazon rain forest.

This group was recruited from Ceu do Mapiá, a community of religious ayahuasca users in the Brazilian State of Amazonas. Ceu do Mapiá is the headquarters of the Centro Eclético da Fluente Luz Universal Raimundo Irineu Serra (CEFLURIS), an important ayahuasca church within the Santo Daimé movement, with branches throughout South-America, the US, Canada, Europe and Japan. The mean frequency of ritual attendance was about six times per month.

Group 2. Ceu do Mapiá comparison group.

A sample of non-ayahuasca users was recruited from Boca do Acre, the nearest town to the Ceu do Mapiá community. Boca do Acre is a small Amazonian town of about 7000 inhabitants.

2.1.2. Study 2 (urban context). Group 3. Urban-based ayahuasca users.

This group consisted of members of another ayahuasca religious group called Barquinha, located in the city of Rio Branco. The city of Rio Branco, the capital of the State of Acre, has about 150,000 inhabitants. The frequency with which Barquinha members attended rituals in our sample was about eight times per month.

Group 4. Urban-based comparison group.

Subjects with no history of ayahuasca use were recruited in the city of Rio Branco as a comparison group.

The main inclusion criterion for participants in the ayahuasca groups was to have been taking ayahuasca for a minimum of 15 years with a frequency of at least twice a month.

Both studies were conducted in accordance with the Declarations of Helsinki, as amended in Edinburgh 2000, and subsequent updates. All subjects signed an informed consent prior to participation. The study was approved by the human research committee of UNINORTE University (Rio Branco, Acre State, Brazil).

2.2. Study variables

2.2.1. Sociodemographic variables. Age (years), sex (male/female) and years of education were used to match study and control groups. Additional sociodemographic indicators such as employment status (according to Hollingshead's categories), race, marital status and religion were recorded for comparison purposes.

2.2.2. Addiction Severity Index. The Brazilian Portuguese version of the 5th Edition of the Addiction Severity Index (ASI) (McLellan et al., 1992) was administered on two separate occasions with an interval of 8–12 months, according to a longitudinal study approach. The ASI is a semi-structured interview designed to assess the

impact of drug use in a multi-dimensional fashion. It assesses the participant's Medical Status, Employment/Support, Drug and Alcohol Use, Legal Status, Family/Social Relationships, and Psychiatric Status. It provides general information on the participant's current condition and his/her level of deterioration. The composite measures range from 0 to 1 (a higher score indicating greater severity) and provide an index of severity of problems in the last 30 days.

2.2.3. History of alcohol and illicit drug use. We recorded use of alcohol and nine different psychotropic drug categories in participants' lifetime and in the last month.

2.3. Statistical analysis

2.3.1. Sociodemographic variables and history of alcohol and illicit drug use. Gender, race, marital status, religion and frequency of alcohol and illicit drug use were compared between ayahuasca users and controls in each study by means of χ^2 . Age, years of education, employment status and income were compared between groups within each study by means of unpaired Student's *t*-test.

2.3.2. ASI variables. Individual and group scores were obtained for the seven ASI composite subscales. Group differences within each study were analyzed for each variable using unpaired Student's *t*-tests at both baseline and at 1-year follow-up.

To test for significant differences in time-dependent variations in ASI scores, we performed analyses of variance (ANOVAs) with repeated measures on the different ASI subscale scores at baseline and at 1 year. Thus, a within-subjects factor was defined: timepoint (pre vs. post) and two between-subjects factors: study (Study 1 vs. Study 2) and group (ayahuasca users vs. controls). Interactions of interest were group by timepoint and study by group by timepoint.

Since both studies were longitudinal, there was an experimental mortality between the first and second assessment. Statistical analyses were performed using the computerized package SPSS 17.0.

3. Results

3.1. Study 1

3.1.1. Demographics. Fifty-six regular ayahuasca users and 56 non-users were assessed at baseline. There were no statistical differences between groups in sex, age, years of education, or income (see Table 1). However, a statistical difference was noted in employment. The comparison group was more qualified according to the Hollingshead categories. Thirty-nine volunteers from the ayahuasca group and 49 from the comparison group were assessed at 1-year follow-up. No statistical differences were found in the above variables. The number of whites was larger in the ayahuasca-use group whereas the control group was mainly composed of mestizos. The predominant marital status was "never married" in the jungle-based community, and "married" in the comparison group.

3.1.2. ASI scores. At baseline, the ayahuasca group scored significantly lower in the Medical Status, Alcohol Use, and Psychiatric Status subscales, and significantly higher in the Drug Use subscale (see Table 2). There were no statistical differences between groups in the Employment/Support Status or Family/Social Relationships subscales. Both groups scored 0 for the Legal Status subscale. One year later the ayahuasca group scored significantly lower than the comparison group on the Alcohol Use and Psychiatric Status subscales, and significantly higher in the Drug Use subscale.

3.1.3. History of alcohol and illicit drug use. Statistically significant differences in prior illicit drug were found for several drug categories. Detailed results are available as supplementary online material.

3.2. Study 2

3.2.1. Demographics. Seventy-one urban ayahuasca users (group 3) and 59 controls (group 4) were assessed at baseline. At the 1 year follow-up 39 ayahuasca users and 19 controls were assessed. No significant differences in demographics were found.

Table 1 Sociodemographic characteristics as means (standard deviation) for age, years of education, employment and income and as frequencies for race, marital status and religion. Asterisks indicate *p* values for between group (ayahuasca vs. controls) Student's *t*-tests (age, education, employment and income) and χ^2 tests (gender, race, marital status and religion) at baseline and at follow up for studies 1 and 2. Aya. = ayahuasca-using group; Comp. = comparison group.

	Study 1				Study 2			
	Mapilá Aya. (baseline)	Boca do Acre Comp. (baseline)	Mapilá Aya. (follow-up)	Boca do Acre Comp. (follow-up)	Rio Branco Aya. (baseline)	Rio Branco Comp. (baseline)	Rio Branco Aya. (follow-up)	Rio Branco Comp. (follow-up)
Matching variables								
N (men/women)	56 (29/27)	56 (24/32)	39 (19/20)	40 (19/20)	71 (33/38)	59 (31/28)	39 (21/18)	19 (7/12)
Age	36 (13.46)	33.71 (12.53)	30.21 (12.90)	34.69 (12.25)	37.32 (12.77)	38.15 (12.22)	38.82 (13.06)	40.63 (11.63)
Years education	10.55 (3.45)	10.96 (4.35)	11.08 (3.19)	11.51 (4.40)	10.27 (3.90)	11.08 (3.30)	10.87 (4.16)	12.53 (3.03)
Additional sociodemographic variables								
Employment	6.04 (1.68)	4.91 (2.38) ^{**}	5.79 (1.61)	5.08 (2.70)	5.80 (2.63)	5.73 (2.61)	5.82 (2.59)	5.32 (2.43)
Income	329.46 (414.06)	555.61 (1013.85)	519.74 (627.52)	642.96 (647.71)	738.11 (943.86)	1028.63 (1072.83)	713.95 (1001.25)	1065.95 (939.92)
Race								
White	40 (71.42%)	11 (19.64%) ^{***}	30 (76.92%)	10 (20.41%) ^{***}	38 (53.52%)	34 (57.63%)	23 (58.96%)	11 (57.89%)
Mestizo	15 (26.78%)	45 (80.36)	9 (23.07%)	39 (79.59%)	31 (43.60%)	21 (35.50%)	15 (38.46%)	6 (31.58%)
Asian	1 (1.78%)	-	-	-	1 (1.41%)	1 (1.69%)	-	1 (5.26%)
Black	-	-	-	-	1 (1.41%)	3 (5.08%)	1 (2.56%)	1 (5.26%)
Marital status								
Married	13 (23.21%)	33 (58.93%) ^{**}	14 (35.90%)	31 (63.26%) [†]	25 (35.21%)	17 (28.82%)	23 (58.97%)	8 (42.1%)
Remarried	1 (1.79%)	1 (1.79%)	-	1 (2.05%)	2 (2.82%)	1 (1.69%)	1 (2.56%)	-
Separated	7 (12.5%)	2 (3.57%)	7 (17.94%)	5 (10.20%)	10 (14.08%)	9 (15.25%)	4 (10.26%)	5 (26.32%)
Divorced	4 (7.14%)	-	4 (10.26%)	-	6 (8.45%)	5 (8.47%)	-	1 (5.26%)
Never married	31 (55.36%)	20 (35.71%)	14 (35.90%)	12 (24.40%)	28 (39.44%)	27 (45.77%)	11 (28.21%)	5 (26.32%)
Religion								
Dáime/Barquinha	56 (100%)	- ^{††}	39 (100%)	- ^{††}	71 (100%)	- ^{††}	39 (100%)	- ^{††}
Catholic	-	35 (62.5%)	-	33 (67.35%)	-	30 (50%)	-	12 (63.16%)
Protestant	-	15 (26.78%)	-	10 (20.41%)	-	17 (28.81%)	-	7 (36.84%)
Other	-	3 (5.36%)	-	3 (6.12%)	-	2 (3.39%)	-	-
None	-	3 (5.36%)	-	3 (6.12%)	-	10 (16.95%)	-	-

^{**} *p* < 0.01 in the Student's *t*-test.

[†] *p* < 0.05 in the χ^2 test (comparison includes multiple categories).

^{††} *p* < 0.01 in the χ^2 test (comparison includes multiple categories).

^{‡‡} *p* < 0.001 in the χ^2 test (comparison includes multiple categories).

Table 2
ASI composite means (standard deviation). Asterisks indicate *p* values for between group (ayahuasca vs. controls) Student's *t*-tests at baseline and at follow up for studies 1 and 2. Aya. = ayahuasca-using group; Comp. = comparison group; Fam/Soc = Family/Social relationships; Psych = Psychiatric Status.

ASI subscale	Study 1				Study 2			
	Mapiá Aya. (baseline) n = 56	Boca do Acre Comp. (baseline) n = 56	Mapiá Aya. (follow-up) n = 39	Boca do Acre Comp. (follow-up) n = 49	Rio Branco Aya. (baseline) n = 71	Rio Branco Comp. (baseline) n = 59	Rio Branco Aya. (follow-up) n = 39	Rio Branco Comp. (follow-up) n = 19
Medical	0.11 (0.19)	0.22 (0.27) [*]	0.11 (0.22)	0.17 (0.21)	0.17 (0.26)	0.27 (0.32)	0.07 (0.14)	0.21 (0.24) [*]
Employment	0.72 (0.17)	0.65 (0.21)	0.73 (0.15)	0.66 (0.23)	0.54 (0.31)	0.40 (0.31) [*]	0.55 (0.28)	0.47 (0.28)
Alcohol	0.003 (0.009)	0.014 (0.018) ^{***}	0.0007 (0.001)	0.006 (0.014) ^{**}	0.001 (0.004)	0.02 (0.08) [*]	0.0004 (0.001)	0.004 (0.012)
Drug	0.09 (0.03)	0.00 (0.00) ^{***}	0.085 (0.029)	0.00 (0.00) ^{***}	0.025 (0.012)	0.0003 (0.002) ^{***}	0.03 (0.02)	0.00 (0.00) ^{***}
Legal	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)	0.002 (0.014)	0.00 (0.00)	0.01 (0.06)	0.00 (0.00)	0.00 (0.00)
Fam/Soc	0.07 (0.09)	0.11 (0.18)	0.063 (0.101)	0.09 (0.14)	0.05 (0.10)	0.16 (0.18) ^{***}	0.10 (0.19)	0.08 (0.14)
Psych.	0.03 (0.07)	0.10 (0.15) ^{**}	0.02 (0.06)	0.06 (0.10) [*]	0.01 (0.06)	0.11 (0.15) ^{***}	0.063 (0.12)	0.14 (0.19)

^{*} *p* < 0.05.
^{**} *p* < 0.01.
^{***} *p* < 0.001.

3.2.2. *ASI scores.* At baseline, the ayahuasca group scored significantly lower than controls in Alcohol Use, Family/Social Relationships, and Psychiatric Status subscales, and significantly higher in the Employment/Support Status and in the Drug Use subscales (see Table 2). One year later, the ayahuasca group scored significantly lower in the Medical Status, and higher in the Drug Use subscale than the comparison group.

3.2.3. *History of alcohol and illicit drug use.* No statistically significant differences in prior alcohol and illicit drug were found. Detailed results are available as supplementary materials with the online version of the article (see Appendix).

3.3. *Analysis of time-dependent changes in the two studies combined*

A significant study by group by timepoint was observed for the Drug Use subscale [$F(1,142) = 4.9, p = 0.028$]. Scores on this subscale showed a larger decrease (improvement) in the ayahuasca using group than in the control group, but only in Study 1. Another significant study by group by timepoint interaction was observed for the Family/Social Relationships subscale [$F(1,142) = 5.4, p = 0.022$]. Scores on this subscale showed a larger increase (worsening) in the ayahuasca using group than in the control group, but only in Study 2. All other interactions for all seven subscales were non-significant.

4. Discussion

To our knowledge, this is the first research study in which the ASI has been used to assess potential addiction-related problems derived from the regular ritual use of a hallucinogen. Results showed that both ayahuasca-using groups scored significantly lower than their respective controls on the ASI Alcohol Use and Psychiatric Status subscales. At the 1 year follow-up these differences were still significant in the jungle-based group but not in the urban group. Despite maintained ayahuasca use, significant time-dependent increases (worsenings) were only observed in the family/social relationships subscale in Study 2. This effect may not be related with ayahuasca use in itself but rather with the member's involvement with the church, as the worsening was observed in the urban but not in the more isolated jungle group. On the other hand, as shown in the supplementary online material, the ayahuasca jungle-based group did not report current use of illicit drugs despite a history of a significantly higher prior use than the control group.

ASI scores in our samples were in general lower than those obtained for several groups of Brazilian (Brasiliano and Hochgraf, 2006; Mathias et al., 2009; Pechansky et al., 2003) and interna-

tional drug abusers (Carise, 2005). Although this questionnaire had not been administered to ayahuasca users before, previous studies have not found neuropsychiatric disorders in long-term users (Grob et al., 1996). Two other studies carried out in adolescents also failed to find psychiatric disorders (Da Silveira et al., 2005) and neuropsychological deficits (Doering-Silveira et al., 2005). A recent study of a US group of ritual ayahuasca users did not find evidence of psychopathology when scores were checked against normative data (Halpern et al., 2008).

The above results are in line with the data obtained in our present study for the Medical Status and Psychiatric Status subscales. Our results suggest that ayahuasca has a low abuse potential, as previously concluded by others (Gable, 2007).

In our studies, both ayahuasca groups scored worse than controls in the Drug Use subscale. This is because ayahuasca use was taken into account when computing the score in the Drug Use subscale. Additionally, the Mapiá group (Study 1) uses *Cannabis sativa*. However, if this combined use of ayahuasca and cannabis had been problematic, scores in the other subscales would have been higher (McLellan et al., 2006), which was not the case. Also, the detailed study of prior illicit drug use showed that subjects had ceased to consume barbiturates, sedatives, cocaine and amphetamines (see supplementary online material). The fact that neither group scored in the Legal subscale may also reflect a lack of social problems related to their involvement with an ayahuasca-using church. These results are analogous to those by Grob et al. (1996) who found that previously-existing addiction problems had resolved after participants began ritual use of ayahuasca.

In conclusion, the ritual use of ayahuasca, as assessed with the ASI in currently active users, does not seem to be associated with the psychosocial problems that other drugs of abuse typically cause. Future studies should further address whether this is due to the specific pharmacological characteristics of ayahuasca or to the context in which the drug is taken.

Role of funding source

Funding for this study was provided by IDEAA, Instituto de Etnopsicología Amazónica Aplicada, Barcelona (Spain)/Prato Raso (Brasil).

Contributors

Josep Maria Fabregas: study design, coordination of field work, manuscript writing.

Debora Gonzalez, Sabela Fondevila, Marta Cutchet, and Paulo Cesar Ribeiro Barbosa: data collection. Xavier Fernandez: study design and data collection.

Miguel Angel Alcazar-Corcoles: study design and data analysis. Jordi Riba: data analysis and manuscript writing. Manel J. Barbanjo: data analysis and manuscript writing. Jose Carlos Bouso: study design, coordination of researchers, manuscript writing and data analysis.

Conflict of interests

None.

Acknowledgements

The authors thank all volunteers for their participation.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at doi:10.1016/j.drugalcdep.2010.03.024.

References

Brasiliano, S., Hochgraf, P.B., 2006. A influência da comorbidade com transtornos alimentares na apresentação de mulheres dependentes de substâncias psicoativas. *Rev. Psiq. Clin.* 33, 134–144.

Bullis, R.K., 2008. The “vine of the soul” vs. the Controlled Substances Act: implications of the hoasca case. *J. Psychoactive Drugs* 40, 193–199.

Camí, J., Farré, M., 2003. Drug addiction. *N. Engl. J. Med.* 349, 975–986.

Carise, D., 2005. Clients Presenting for Substance Abuse Treatment—ASI Differences Across Countries. NIDA International Forum: Linking Drug Abuse and HIV/AIDS Research, Orlando, Florida, USA, June 17–20.

Da Silveira, D.X., Grob, C.S., de Rios, M.D., Lopez, E., Alonso, L.K., Tacla, C., Doering-Silveira, E., 2005. Ayahuasca in adolescence: a preliminary psychiatric assessment. *J. Psychoactive Drugs* 37, 129–133.

Doering-Silveira, E., Lopez, E., Grob, C.S., de Rios, M.D., Alonso, L.K., Tacla, C., Shirakawa, L., Bertolucci, P.H., Da Silveira, D.X., 2005. Ayahuasca in adolescence: a neuropsychological assessment. *J. Psychoactive Drugs* 37, 123–128.

Furst, P.T. (Ed.), 1972. *Flesh of the Gods. The Ritual Use of Hallucinogens*. Waveland Press, Inc., Prospect Heights, IL.

Gable, R.S., 2007. Risk assessment of ritual use of oral dimethyltryptamine (DMT) and harmala alkaloids. *Addiction* 102, 24–34.

Grob, C.S., McKenna, D.J., Callaway, J.C., Brito, G.S., Neves, E.S., Oberlaender, G., Saide, O.L., Labigalini, E., Tacla, C., Miranda, C.T., Strassman, R.J., Boone, K.B.,

1996. Human psychopharmacology of hoasca, a plant hallucinogen used in ritual context in Brazil. *J. Nerv. Ment. Dis.* 184, 86–94.

Halpern, J.H., Sherwood, A.R., Passie, T., Blackwell, K.C., Rutenber, A.J., 2008. Evidence of health and safety in American members of a religion who use a hallucinogenic sacrament. *Med. Sci. Monit.* 14, SR15–SR22.

Instituto Nacional de Cultura, Perú, 2008. Declaración Patrimonio Cultural de la nación a los conocimientos y usos tradicionales del Ayahuasca practicados por comunidades nativas amazónicas. Resolución Directoral Nacional n° 836.

Labate, B.C., Araújo, W.S. (Eds.), 2004. *O uso ritual da ayahuasca*. Campinas, Mercado de Letras.

MacRae, E., 1998. *Guiado por la luna. Shamanismo y uso ritual de la ayahuasca en el culto del Santo Daime*. Abya-Yala, Quito.

Mathias, A.C.R., Vargens, R.W., Kessler, F.H., Cruz, M.S., 2009. Differences in addiction severity between social and probable pathological gamblers among substance abusers in treatment in Rio de Janeiro. *Int. J. Ment. Health Addict.* 7, 239–249.

McKenna, D.J., 2004. Clinical investigations of the therapeutic potential of ayahuasca: rationale and regulatory challenges. *Pharmacol. Ther.* 102, 111–129.

McLellan, A.T., Kushner, H., Metzger, D., Peters, R., Smith, I., Grissom, G., Pettinati, H., Argeriou, M., 1992. The Fifth Edition of the Addiction Severity Index. *J. Subst. Abuse Treat.* 9, 199–213.

McLellan, A.T., Cacciola, J.C., Alterman, A.I., Rikoon, S.H., Carise, D., 2006. The Addiction Severity Index at 25: origins, contributions and transitions. *Am. J. Addict.* 15, 113–124.

Nichols, D.E., 2004. Hallucinogens. *Pharmacol. Ther.* 101, 131–181.

Passie, T., Halpern, J.H., Stichtenoth, D.O., Emrich, H.M., Hintzen, A., 2008. The pharmacology of lysergic acid diethylamide: a review. *CNS Neurosci. Ther.* 14, 295–314.

Pechansky, F., von Diemen, L., Kessler, F., Hirakata, V., Metzger, D., Woody, G.E., 2003. Preliminary estimates of human immunodeficiency virus prevalence and incidence among cocaine abusers of Porto Alegre, Brazil. *J. Urban Health* 80, 115–126.

Riba, J., 2003. *Human pharmacology of ayahuasca*. Doctoral Thesis. Barcelona, Universitat Autònoma de Barcelona. <http://www.tesisenxarxa.net/TDX-0701104-165104/>.

Riba, J., Valle, M., Urbano, G., Yritia, M., Morte, A., Barbanjo, M.J., 2003. Human pharmacology of ayahuasca: subjective and cardiovascular effects, monoamine metabolite excretion, and pharmacokinetics. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 306, 73–83.

Riba, J., Romero, S., Graia, E., Mena, E., Carrió, I., Barbanjo, M.J., 2006. Increased frontal and paralimbic activation following ayahuasca, the pan-Amazonian inebriant. *Psychopharmacology (Berl.)* 186, 93–98.

Schultes, R.E., Hofmann, A. (Eds.), 1979. *Plants of the Gods: Origins of Hallucinogenic Use*. McGraw-Hill, New York.

Tupper, K.W., 2008. The globalization of ayahuasca: harm reduction or benefit maximization? *Int. J. Drug Policy* 19, 297–303.

US Supreme Court, no. 04-1084. *Gonzales, V.*, decided 21 February 2006. *Centro Espirita Beneficente União Do Vegetal 546 US 2006*.

Volkenweider, F.X., Vontobel, P., Hell, D., Leenders, K.L., 1999. 5-HT modulation of dopamine release in basal ganglia in psilocybin-induced psychosis in man—a PET study with [¹¹C]raclopride. *Neuropsychopharmacology* 20, 424–433.

Apéndice. Material suplementario.

Assessment of addiction severity among ritual users of ayahuasca published in *Drug and Alcohol Dependence**

Josep Maria Fábregas¹, Débora González¹, Sabela Fondevila², Marta Cutchet¹, Xavier Fernández³, Paulo César Ribeiro Barbosa⁴, Miguel Ángel Alcázar-Córcoles⁵, Manel J. Barbanoj⁶, Jordi Riba^{6,7} & José Carlos Bouso^{6,7}

¹ Instituto de Etnopsicología Amazónica Aplicada (IDEAA), 08037 Barcelona, Spain.

² Centro UCM-ISCIH para la Evolución del Cerebro y Comportamiento Humanos. Sección de Neurociencia Cognitiva, 5. 28029 Madrid, Spain.

³ Independent Researcher, 08005 Barcelona, Spain.

⁴ Departamento de Filosofia e Ciências Humanas, Universidade Estadual de Santa Cruz (UESC), Ilhéus. 45662 Bahia, Brazil.

⁵ Departamento de Psicología Biológica y de la Salud, Facultad de Psicología, Universidad Autónoma de Madrid (UAM), 28049. Madrid, Spain.

⁶ Human Experimental Neuropsychopharmacology. IIB Sant Pau, 08025, Barcelona, Spain.

⁷ Centre d'Investigació de Medicaments. Servei de Farmacologia Clínica. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, 08025, Barcelona, Spain and the Departament de Farmacologia i Terapèutica, Universitat Autònoma de Barcelona. Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental, CIBERSAM, Barcelona, Spain.

* This material supplements but does not replace the content of the peer-reviewed paper published in *Drug and Alcohol Dependence*

Correspondence to:

José Carlos Bouso. Human Experimental Neuropsychopharmacology. Institut de Recerca, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. C/ Sant Antoni Maria Claret, 167. 08025, Barcelona, Spain. jbouso@santpau.cat. Phone: +34 93 291 5596. Fax: +34 93 291 9286

History of drug use

History of alcohol and psychotropic drug use is reported below. The tables show the numbers of participants who had used a given substance at least once in their life and the numbers of those who had used it in the last month.

RESULTADOS

Study 1 (*Jungle-based community context*)

Frequencies of reported alcohol and illicit drug use for Study 1 are shown in Table 1. At baseline, ayahuasca users reported having used more psychoactive drugs at some point in their lives than controls. However, in the last 30 days, these differences disappeared with the exception of ayahuasca and cannabis. In addition, alcohol use in the last 30 days was lower for the ayahuasca group. At follow-up, this same pattern was observed; the ayahuasca group showed a lower alcohol intake than controls and no use of psychoactive drugs other than ayahuasca and cannabis in the last 30 days.

Table 1. Frequencies of reported drug use some time in life and in the last month for Study 1. Aya. = Ayahuasca-using group; Comp.= comparison group. Asterisks indicate p values for between-group (ayahuasca vs. controls) χ^2 tests at baseline and at follow up.

	Mapia Aya. (baseline) <i>n</i> =56	Boca do Acre Comp. (baseline) <i>n</i> =56	Mapiá Aya. (follow-up) <i>n</i> =39	Boca do Acre Comp. (follow-up) <i>n</i> =49
Alcohol				
Sometime in life	47/56	53/56 ^(*)	36/39	44/49
Last month	10/56	25/56**	7/39	21/49*
Opiates				
Sometime in life	2/56	2/56	4/39	2/49
Last month	0/56	0/56	0/39	0/49
Barbiturates				
Sometime in life	9/56	0/56**	8/39	0/49**
Last month	0/56	0/56	0/39	0/49
Sedatives				
Sometime in life	7/56	1/56*	5/39	2/49
Last month	0/56	0/56	0/39	1/49
Cocaine				
Sometime in life	31/56	3/56***	25/39	3/49***
Last month	0/56	0/56	0/39	0/49
Amphetamines				
Sometime in life	12/56	0/56***	6/39	0/49**
Last month	0/56	0/56	0/39	0/49
Cannabis				
Sometime in life	56/56	12/56***	39/39	11/49***
Last month	56/56	0/56***	39/39	0/49***
Hallucinogens (different from ayahuasca)				
Sometime in life	34/56	0/56***	27/39	0/49***
Last month	0/56	0/56	0/39	0/49
Ayahuasca				
Sometime in life	56/56	7/56***	39/39	10/49***
Last month	56/56	0/56***	38/39	0/49***
Solvents				
Sometime in life	9/56	3/56(*)	6/39	2/49(*)
Last month	0/56	0/56	0/39	0/49

(*)= $p<0.1$; *= $p<0.05$; **= $p<0.01$; ***= $p<0.001$

Study 2 (Urban context)

Frequencies of reported alcohol and illicit drug use for Study 2 are shown in Table 2. At baseline, apart from ayahuasca use, the only differences were a trend to lower alcohol intake and a trend to higher hallucinogen (other than ayahuasca) intake in the ayahuasca users at some point in their lives. No differences were observed for other psychoactive drugs either sometime in life or in the last 30 days. At follow-up no differences were observed for alcohol or any other psychoactive drug with the exception of ayahuasca

Table 2. Frequencies of reported drug use some time in life and in the last month for Study 2. Aya. = ayahuasca-using group; Comp.= comparison group. Asterisks indicate *p* values for between group (ayahuasca vs. controls) χ^2 tests at baseline and at follow up.

	Río Branco Aya. (baseline) n=71	Río Branco Comp. (baseline) n=59	Río Branco Aya. (follow-up) n=39	Río Branco Comp. (follow-up) n=19
Alcohol				
Sometime in life	59/71	55/59 ^(*)	31/39	17/19
Last month	18/71	20/59	11/39	9/19
Opiates				
Sometime in life	1/71	0/59	0/39	0/19
Last month	0/71	0/59	0/39	0/19
Sedatives				
Sometime in life	0/71	1/59	0/39	0/19
Last month	0/71	0/59	0/39	0/19
Cocaine				
Sometime in life	7/71	11/59	3/39	3/19
Last month	0/71	0/59	0/39	0/19
Amphetamines				
Sometime in life	1/71	0/59	1/39	0/19
Last month	0/71	0/59	0/39	0/19
Cannabis				
Sometime in life	19/71	14/59	8/39	3/19
Last month	0/71	0/59	0/39	0/19
Hallucinogens (different from ayahuasca)				
Sometime in life	6/71	1/59 ^(*)	3/39	1/19
Last month	0/71	0/59	0/39	0/19
Ayahuasca				
Sometime in life	71/71	4/59***	39/39	3/19***
Last month	71/71	0/59***	39/39	0/19***
Solvents				
Sometime in life	0/71	1/59	0/39	0/19
Last month	0/71	0/59	0/39	0/19

(*)=*p*<0.1; *=*p*<0.05; **=*p*<0.01; ***=*p*<0.001

Personality, psychopathology, life attitudes and neuropsychological performance among ritual users of ayahuasca: A longitudinal study.

PLOS ONE 2012 7:e42421

Personality, Psychopathology, Life Attitudes and Neuropsychological Performance among Ritual Users of Ayahuasca: A Longitudinal Study

José Carlos Bouso^{1,2,3*}, Débora González⁴, Sabela Fondevila⁵, Marta Cutchet⁶, Xavier Fernández^{7†}, Paulo César Ribeiro Barbosa⁸, Miguel Ángel Alcázar-Córcoles⁹, Wladimir Sena Araújo¹⁰, Manel J. Barbano^{2†}, Josep Maria Fábregas⁶, Jordi Riba^{1,2,11}

1 Human Experimental Neuropsychopharmacology, IIB Sant Pau, Barcelona, Spain, **2** Centre d'Investigació de Medicaments, Servei de Farmacologia Clínica, Departament de Farmacologia i Terapèutica, Universitat Autònoma de Barcelona, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain, **3** International Center for Ethnobotanical Education, Research and Service, ICEERS, Halsteren, Netherlands, **4** Unidad Farmacología Humana y Neurociencias, Instituto de Investigación Hospital del Mar-IMM, Parc de Salut Mar, Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, Spain, **5** Center UCM-ISCIII for Human Evolution and Behavior, Madrid, Spain, **6** Instituto de Etnopsicología Amazónica Aplicada (IDEAA), Barcelona, Spain, **7** Independent Researcher, Barcelona, Spain, **8** Departamento de Filosofia e Ciências Humanas, Universidade Estadual de Santa Cruz (UESC), Ilhéus, Bahia, Brazil, **9** Departamento de Psicologia Biológica y de la Salud, Facultad de Psicología, Universidad Autónoma de Madrid (UAM), Cantoblanco, Madrid, Spain, **10** Prefeitura Municipal de Rio Branco, Conselho Estadual de Educação do Estado do Acre, Rio Branco, Acre, Brazil, **11** Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental, CIBERSAM, Barcelona, Spain

Abstract

Ayahuasca is an Amazonian psychoactive plant beverage containing the serotonergic 5-HT_{2A} agonist *N,N*-dimethyltryptamine (DMT) and monoamine oxidase-inhibiting alkaloids (harmine, harmaline and tetrahydroharmine) that render it orally active. Ayahuasca ingestion is a central feature in several Brazilian syncretic churches that have expanded their activities to urban Brazil, Europe and North America. Members of these groups typically ingest ayahuasca at least twice per month. Prior research has shown that acute ayahuasca increases blood flow in prefrontal and temporal brain regions and that it elicits intense modifications in thought processes, perception and emotion. However, regular ayahuasca use does not seem to induce the pattern of addiction-related problems that characterize drugs of abuse. To study the impact of repeated ayahuasca use on general psychological well-being, mental health and cognition, here we assessed personality, psychopathology, life attitudes and neuropsychological performance in regular ayahuasca users ($n = 127$) and controls ($n = 115$) at baseline and 1 year later. Controls were actively participating in non-ayahuasca religions. Users showed higher Reward Dependence and Self-Transcendence and lower Harm Avoidance and Self-Directedness. They scored significantly lower on all psychopathology measures, showed better performance on the Stroop test, the Wisconsin Card Sorting Test and the Letter-Number Sequencing task from the WAIS-III, and better scores on the Frontal Systems Behavior Scale. Analysis of life attitudes showed higher scores on the Spiritual Orientation Inventory, the Purpose in Life Test and the Psychosocial Well-Being test. Despite the lower number of participants available at follow-up, overall differences with controls were maintained one year later. In conclusion, we found no evidence of psychological maladjustment, mental health deterioration or cognitive impairment in the ayahuasca-using group.

Citation: Bouso JC, González D, Fondevila S, Cutchet M, Fernández X, et al. (2012) Personality, Psychopathology, Life Attitudes and Neuropsychological Performance among Ritual Users of Ayahuasca: A Longitudinal Study. PLoS ONE 7(8): e42421. doi:10.1371/journal.pone.0042421

Editor: Marianna Mazza, Catholic University of Sacred Heart of Rome, Italy

Received: March 11, 2012; **Accepted:** July 5, 2012; **Published:** August 8, 2012

Copyright: © 2012 Bouso et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Funding: Funding for this study was provided by IDEAA, Instituto de Etnopsicología Amazónica Aplicada, Barcelona (Spain)/Prato Raso (Brazil). We also would like to thank the International Center for Ethnobotanical Education, Research & Service (ICEERS Foundation; www.iceers.org) for funding the edition costs of this publication. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing Interests: The authors have declared that no competing interests exist.

* E-mail: jbouso@santpau.cat (UCB)

† Deceased.

Introduction

Ayahuasca is a psychotropic tea obtained from *Banisteriopsis caapi* and *Psychotria viridis*, two plant species native to the Amazon Basin [1]. Ayahuasca has traditionally played a central role in Amazonian shamanism and in more recent times it has become the sacrament of various syncretic religious groups that have exported its use and increased its popularity worldwide [2]. Attesting this expansion, the anthropological and ethnographical bibliography on its modern religious use includes more than 400

scientific papers, book chapters, PhD theses and articles in popular magazines written in ten different languages. Some estimate there are around 20,000 regular religious ayahuasca users in the twenty-three countries where the so called "ayahuasca religions" are present [3]. In the US, Canada, Holland, and Brazil, federal laws protect the religious use of ayahuasca and in Peru it has recently been declared part of the National Cultural Heritage [4].

Despite the legal protection enjoyed in some countries, ayahuasca use is not without controversy. *P. viridis* contains the hallucinogen *N,N*-dimethyltryptamine (DMT; [5]), a compound

listed in the 1971 Convention on Psychotropic Substances. However, no plants (natural materials) containing DMT are at present controlled under the said convention [6]. Analogously to other serotonergic hallucinogens, DMT is thought to elicit its psychotropic effect through stimulation of the 5-HT_{2A} receptors [7,8]. However, unlike other hallucinogens DMT is not active when administered orally, as it is readily metabolized to 3-indoleacetic acid by monoamine oxidase [9]. However, *B. caapi* contains harmala alkaloids that reversibly block the metabolic breakdown of DMT, leading to psychoactivity [10,11].

Clinical studies have shown that ayahuasca induces a modified state of awareness that includes dream-like imagery with eyes closed, increased insight and intense emotions [10,12]. CNS effects can also be evidenced as time-dependent increases in the relative energy of the beta band of the electroencephalogram [11,13,14]. Effects start between 30 and 45 minutes, peak between 90 and 120 minutes and are resolved by 240 minutes [10,12]. Physiological modifications include moderate increases in blood pressure, elevations of blood cortisol and prolactin and lymphocyte redistribution [10,11,12,14]. Pharmacodynamic changes closely follow the plasma concentrations of DMT, which peaks at 90–120 min and shows an elimination half-life of one hour [10].

The increasing number of individuals using ayahuasca on a regular basis has raised public health concerns [2]. Drugs of abuse such as heroin, cocaine, alcohol or amphetamines share a common neurobiological mechanism which involves the so-called “neural reward system”, inducing functional changes in brain structures related to pleasure such as the striatum and the dopaminergic ventral-tegmental area [15]. The activation of this neural circuit is considered to play a crucial role in modulating the consequences of drug abuse, which may include psychological, medical, legal, employment and family problems [16]. DMT, on the other hand is a serotonergic drug, binding to postsynaptic 5-HT_{2A} receptors [17,18]. Although some studies have found that hallucinogenic drugs like psilocybin or LSD (lysergic acid diethylamide) may also modulate dopaminergic neurotransmission [19–21], a neuroimaging study using SPECT (Single Photon Emission Computerized Tomography) found that ayahuasca increases regional brain blood flow in frontal and paralimbic areas [22], but did not find any changes in reward-related regions such as the striatum or the midbrain. Nevertheless, in a prior study by our group [23], we assessed addiction severity in two samples of long-term members of the ayahuasca religions and we did not find participants to be “addicted” to the tea. Nor did we observe the deleterious psychosocial effects commonly associated with drugs of abuse.

Despite the above findings, the question remains as to whether the continued use of ayahuasca may have an impact on personality and general mental health (negative effects other than those directly related to addiction) and cognition. On the phenomenological level, the acute cognitive, emotional and perceptual modifications brought about by ayahuasca are quite intense [11] and have been described to potentially cause psychiatric complications in some individuals [24,25]. From a biological perspective, ayahuasca induces activation of prefrontal and temporal regions of the brain [22,26], an activatory effect probably mediated by glutamate release [7,8,27]. Mental health and cognitive performance of long-term ayahuasca users has not been well-studied, and the few papers published to date on the impact of chronic ayahuasca use have failed to detect negative neuropsychological [28,29] or psychopathological [30,31] effects. For a review see Bouso and Riba [32].

In this paper we report the results of a study specifically designed to evaluate personality, life attitudes, mental health and

neuropsychological performance in a relatively large number of ritual ayahuasca users and their matched controls. The investigation involved one initial assessment and a follow-up one year later.

Methods

1. Participants

Participants belonging to ayahuasca-using groups were recruited after a meeting between the research team and members of several Brazilian ayahuasca churches. The inclusion criterion was to have been taking ayahuasca for a minimum of 15 years with a frequency of at least twice a month. Control subjects were recruited to match the age, sex and educational level of ayahuasca users. Controls were only accepted if they had taken ayahuasca a maximum of 5 times. Care was taken to make sure that the majority of individuals in the comparison groups were also actively practicing some form of religion but without the ayahuasca-using component. Participants were distributed as follows:

1.1. Jungle sample. Ayahuasca group: 56 ayahuasca users from a community within the Amazon rain forest.

This group was recruited from Céu do Mapiá, a community of religious ayahuasca users in the Brazilian State of Amazonas. Céu do Mapiá is the headquarters of the Centro Eclético da Fonte Luz Universal Raimundo Irineu Serra (CEFLURIS), an important ayahuasca church within the Santo Daime movement, with branches throughout South-America, the US, Canada, Europe and Japan. Céu do Mapiá was established in 1983 by the founder of CEFLURIS, Sebastião Mota de Melo (known as Padrinho Sebastião), and it has since received migrants from other parts of Brazil, South-America, and overseas. Its current population is estimated at 600 and it includes men and women of all ages and children. CEFLURIS is a church of the Santo Daime religion, a syncretic religion that combines Christian, indigenous, Afro-American and esoteric traditions. The experiences attained by followers during rituals are interpreted as contact with ‘God’ and the ‘spirits’ and other archetypical ‘entities’ from their religious beliefs and doctrine (for a comprehensive study of the Santo Daime religion see MacRae [33]). The mean frequency of ritual attendance in this group was about six times per month. The estimated average lifetime exposure to ayahuasca in this group ranged between 360 and 1080 times.

Control group: Céu do mapiá comparison group. A group of 56 controls was recruited from Boca do Acre, the nearest town to the Céu do Mapiá community. Boca do Acre is located deep in the heart of the Amazon rain forest, has a strong agricultural economy, and is a typical small Amazonian town of about 7,000 inhabitants. Of the 56 controls, only 7 had ever ingested ayahuasca. Five participants had taken it once and the other two had taken it two times.

1.2. Urban sample. Ayahuasca group: Urban-based ayahuasca users.

This group consisted of 71 members of another ayahuasca religious group called *Barquinha*, located in the city of Rio Branco. The city of Rio Branco, the capital of the State of Acre, has about 150,000 inhabitants and it hosts other branches of the Santo Daime and other ayahuasca churches such as the União do Vegetal and the Alto Santo. The frequency with which Barquinha members attended rituals in our sample was about eight times per month. The estimated average lifetime exposure to ayahuasca in this group ranged between 360 and 1440 times.

Control group: Urban-based comparison group. Fifty-nine controls were recruited in the city of Rio Branco as a comparison group. Of the 59, only 4 had ever ingested ayahuasca and they had all taken it once.

The study was conducted in accordance with the Declarations of Helsinki, as amended in Edinburgh 2000, and subsequent updates. All subjects signed an informed consent form prior to participation. The study was approved by the human research committee of UNINORTE University (Rio Branco, Acre State, Brazil).

2. Study Variables

2.1. Sociodemographic variables. Age (years), sex (male/female) and years of education were used to match study and control groups. Additional sociodemographic indicators such as employment status (according to Hollingshead's categories [23]), race, marital status and religion were recorded for comparison purposes.

2.2. Personality traits: Temperament and character inventory – TCI. The TCI is based on the psychobiological model of personality developed by Cloninger and coworkers [34]. The temperament dimensions are assumed to be independently inheritable and to manifest in early development, while the character dimensions are assumed to be more influenced by sociocultural learning and maturation. The TCI has 240 items with a true/false option response. The four primary dimensions of temperament and their facets are: Harm Avoidance (HA): HA1-Anticipatory Worry vs. Uninhibited Optimism; HA2-Fear of Uncertainty vs. Confidence; HA3-Shyness with Strangers vs. Gregariousness; HA4-Fatigability and Asthenia vs. Vigor; Novelty Seeking (NS): NS1-Exploratory Excitability vs. Stoic Rigidity; NS2-Impulsiveness vs. Reflection; NS3-Extravagance vs. Reserve; NS4-Disorderliness vs. Regimentation; Reward Dependence (RD): RD1-Sentimentality vs. Insensitivity; RD3-Attachment vs. Detachment; RD4-Dependence vs. Independence; and Persistence (P). The three dimensions of character are: Self-Directedness (SD): SD1-Responsibility vs. Blaming; SD2-Purposefulness vs. Lack of Goal-Direction; SD3-Resourcefulness; SD4-Self-Acceptance vs. Self-Striving; SD5-Congruent Second Nature; Cooperativeness (C): C1-Social Acceptance vs. Social Intolerance; C2-Empathy vs. Social Disinterest; C3-Helpfulness vs. Unhelpfulness; C4-Compassion vs. Revengefulness; C5-Integrated Conscience; and Self-Transcendence (ST): ST1-Self-Forgetfulness vs. Self-Conscious Experience; ST2-Transpersonal Identification vs. Self-Isolation; ST3-Spiritual Acceptance vs. Rational Materialism. In this study we used the Brazilian Portuguese version of the TCI adapted by Fuentes and coworkers [35].

2.3. Psychopathological status: The Symptom Check-List-90-Revised – SCL-90-R. The SCL-90-R [36] is a self-report questionnaire that assesses 9 psychopathological symptomatic dimensions including 90 likert-type items that are scored from 0 to 4: Somatization (SOM), Obsessive-Compulsive (O-C), Interpersonal Sensitivity (I-S), Depression (DEP), Anxiety (ANX), Hostility (HOS), Phobic Anxiety (PHOB), Paranoid Ideation (PAR), and Psychoticism (PSY). The scale also provides 3 additional psychopathological indices: General Severity Index (GSI), Positive Symptoms Distress Index (PSDI), and Positive Symptoms Total (PST). For all the scales higher scores imply worse symptomatology. In this study we used the Brazilian Portuguese version adapted by Tosello [37].

2.4. Neuropsychological performance and behavior. The Stroop Color and Word Test. The Stroop test [38] assesses conflict monitoring and resolution (resistance to interference), cognitive tasks involving the anterior cingulate-dorsolateral prefrontal system and the rostroventral prefrontal cortex [39]. In this test subjects must first read a list of color names ("red", "green", "blue") written in black ink. When this is completed, a list of "X" printed in different colors (red, green, blue) is presented and the subject must indicate the color in which each element is printed.

Finally, a third list is presented to the participant containing a list of color names ("red", "green", "blue") but printed this time in an incongruent ink color. As with the second list, the participant is asked to indicate the color in which each element is printed. The numbers of correctly read (first list) and correctly reported items (lists two and three) in 45 seconds are recorded. Dependent variables are the total number of words read (W), the total number of correctly identified colors in the second list (C) and the total number of color incongruent words read (IW). Finally, a "Resistance to Interference" measure (RI) is calculated according to the following formula: $RI = IW - (CxW/C+W)$. Better performance is reflected as higher scores on IW and RI.

The Wisconsin Card Sorting Test (WCST)

The WCST [40] is considered a measure of executive function in that it requires strategic planning, organized searching, the ability to use environmental feedback to shift cognitive set, goal-oriented behavior, and the ability to modulate impulsive responding [41]. Anatomically, the WCST involves the dorso- and ventrolateral prefrontal cortices [42]. The test consists of 4 stimulus cards placed in front of the subject. The first has a printed red triangle, the second two green stars, the third three yellow crosses, and the fourth four blue circles. Subjects are then given two decks each containing 64 response cards, which have designs similar to those on the stimulus card, varying in color, geometric form, and number. Subjects are told to match each of the cards and are given feedback as to whether they are doing right or wrong. The sorting rule is changed at fixed intervals but no warning is provided that the sorting rule has changed. There is no time limit to perform the test. The following dependent variables were assessed: Number of Total Errors, Number of Perseverative Errors, Number of Non-Perseverative Errors, Number of Achieved Categories and Failures to Maintain Set.

The Letter-Number Sequencing (LNS) from the WAIS-III

The LNS [43] is a measure of working memory, a task involving dorso-, ventrolateral and orbitofrontal prefrontal cortices [44]. Subjects are verbally presented with a random series of numbers and letters which they have to report back in a specified order, i.e., numbers in ascending order and letters in alphabetical order. Series of increasing length are presented to the subject until an error is committed. The score is the maximum number of elements in the series correctly reported by the participant. Higher scores indicate better performance.

The Frontal Systems Behaviour Scales (FrSBe)

The FrSBe [45] is a rating scale designed to measure behaviors associated with damage to the frontal lobes and systems of the brain. This questionnaire was used to assess hypothetical frontal lobe alterations that could potentially go undetected with classical neuropsychological tests but that could have an impact on everyday life. The questionnaire comprises 46 likert-type items with 5 response options. The items are distributed into 3 subscales: Apathy/Akinesia (14 items), Disinhibition/Emotional Dysregulation (15 items), and Executive Dysfunction (17 items). Higher scores reflect worse frontal function. A global score is computed adding up the scores of the individual scales. We used the self-report version of the scale adapted to Brazilian Portuguese by our team.

2.5. Life Attitudes and Psychosocial Well-Being

The spiritual orientation inventory (SOI). The SOI [46] is a measure of spirituality based on the humanistic model and is designed to assess the spirituality of those affiliated with traditional

religion. It is a 85-Likert-type item self-report questionnaire. Items are distributed into nine major components: Transcendent Dimension, Meaning and Purpose in Life, Mission in Life, Sacredness of Life, Material Values, Altruism, Idealism, Awareness of the Tragic, and Fruits of Spirituality. Each item has 7 response options. The questionnaire was adapted into Brazilian Portuguese by our team.

The purpose in life test (PLT). The PLT [47] is a measure of a subject's perceived "meaning of life" versus "existential vacuum" and is based on Victor Frankl's Logotherapy. It consists of 20 items, each rated on a 7-point scale ranging from 1 (low purpose) to 7 (high purpose). The total score can range from 20 (low purpose) to 140 (high purpose). The questionnaire was adapted into Brazilian Portuguese by our team.

The psychosocial well-Being (BIEPS-Bienestar Psicosocial). The BIEPS [48] is a measure of psychosocial well-being composed of a global and four specific dimensions: Self-Acceptance, Autonomy, Psychosocial Bonds, and Projects. It consists of 13 items with three response options (agree, nor agree nor disagree, disagree). The questionnaire was adapted into Brazilian Portuguese by our team.

3. Statistical Analysis

3.1. Sociodemographic variables. In order to match the samples, age and years of education were compared using independent samples Student's t test. Although not a matching variable, employment status was also compared between users and controls by means of Student's t test. The distribution of gender, race, marital status and religion between ayahuasca users and controls in each sample were analyzed by means of χ^2 .

3.2. Personality, psychopathology, neuropsychology and life attitude variables. Due to the longitudinal nature of the design, we were unable to contact all the participants at the second assessment. Also, due to the field nature of the study, data from some tests was lost for some subjects. In order to maximize sample size and statistical power, we used the data from all subjects available for a given test.

Individual and group scores were obtained for the different variables. For each variable a two-way analysis of variance (ANOVA) was performed with two between-subjects factors, i.e., *Group* (ayahuasca users vs. controls) and *Sample* (jungle vs. urban). Each ANOVA was performed in the first assessment and in the second assessment 8–12 months later. Results were considered significant for p values <0.05.

Results

1. Sociodemographic Variables

Results concerning the sociodemographic characteristics of the samples are presented in Table 1.

The Jungle sample consisted in the first assessment of 56 regular ayahuasca users and 56 controls. No significant differences were found between ayahuasca users and controls in sex, age, years of education or income either in the first or second assessment. In the Jungle sample, a statistical difference was noted in employment, with the comparison group being more qualified according to the Hollingshead categories [23]. A total of 88 volunteers from the Jungle sample were assessed in a follow-up one year later: 39 from the ayahuasca group and 49 from the comparison group. No statistical differences were found. Other demographic data such as race, marital status, and religion are also shown in the table. Both ayahuasca users and controls were mainly of whites and mestizos. The predominant marital status was "never married" in the ayahuasca users, and "married" in the controls. All ayahuasca

users in the Jungle sample were members of CEFLURIS, and all but 3 individuals from the control group were followers of other Christian religions (Catholicism followed by Protestantism).

The Urban sample consisted in the first assessment of 71 ayahuasca users and 59 controls. In the second assessment 58 volunteers (39 ayahuasca users and 19 comparisons) were evaluated. We found no significant differences between the groups for sex, age, years of education, income, employment status or income variables, either in the first or second assessment. Participants in both groups were mainly whites and mestizos. Regarding marital status, most volunteers in both groups were either "never married" or "married". All ayahuasca users in the Urban sample were members of Barquinha. Most comparison subjects defined themselves as followers of traditional Christian religions (Catholicism followed by Protestantism).

2. Personality Traits: Temperament and Character Inventory – TCI

Mean (SD) scores on the different TCI subscales for each sample, group, and time point are shown in Table 2.

In the first assessment, the two-way ANOVA on temperament dimensions showed a main effect of *Group* (ayahuasca users vs. controls) for Harm Avoidance [$F(1,223) = 17.73; p < 0.001$], with lower values for ayahuasca users than controls and for Reward Dependence [$F(1,223) = 6.98; p = 0.009$], with higher values for ayahuasca users. Despite lower mean values for Novelty Seeking, the overall comparison was not significant. No significant main effect was found either for Persistence and a trend to significance was found for the interaction between *Group* and *Sample* [$F(1,223) = 3.62; p = 0.059$].

The effect on Harm Avoidance was mainly driven by significantly lower scores on Anticipatory Worry [$F(1,223) = 12.28; p < 0.001$], Shyness [$F(1,223) = 9.28; p = 0.003$] and Fatigability and Asthenia [$F(1,223) = 6.23; p = 0.013$]. This latter subscale also showed a significant effect of *Sample* [$F(1,223) = 4.17; p = 0.042$], with values higher in the Jungle sample.

Despite the non-significant differences found in the Novelty Seeking dimension, analysis of the different facets comprising the scale found significantly lower scores on Disorderliness for the ayahuasca-using individuals [$F(1,223) = 4.50; p = 0.035$].

The effect on Reward Dependence was driven by significantly higher scores for ayahuasca users in Attachment [$F(1,223) = 7.68; p = 0.006$] and Dependence [$F(1,223) = 9.52; p = 0.002$]. Significant *Sample* by *Group* interactions were found for Attachment [$F(1,223) = 4.10; p = 0.044$] and Dependence [$F(1,223) = 4.17; p = 0.042$], with higher differences between ayahuasca users and controls in the Jungle sample.

The analysis of first assessment scores on TCI character dimensions showed significantly lower scores for ayahuasca users in Self-Directedness [$F(1,223) = 9.56; p = 0.002$], no differences in Cooperativeness and significantly higher scores in Self-Transcendence.

The significant effect on Self-Directedness was driven by lower scores in Responsibility [$F(1,223) = 8.36; p = 0.004$], Purposefulness [$F(1,223) = 4.19; p = 0.042$], Resourcefulness [$F(1,223) = 12.32; p = 0.001$], and Self-Acceptance [$F(1,223) = 12.67; p < 0.001$]. No *Group* effects were found for Congruent Second Nature. The analysis of *Group* by *Sample* interactions indicated that effects in the Jungle sample were significantly larger for Resourcefulness [$F(1,223) = 3.94; p < 0.05$] and showed a trend for Self-Acceptance [$F(1,223) = 3.15; p = 0.077$].

Despite no overall effect on Cooperativeness, the detailed analysis of the facets comprising this dimension showed a significant *Group* effect for Helpfulness [$F(1,223) = 7.60; p = 0.006$] and Compassion

Table 1. Sociodemographic data as means (standard deviation) for age, years of education, employment and income and as frequencies for race, marital status and religion.

	First Assessment				Second Assessment			
	Jungle Sample		Urban Sample		Jungle Sample		Urban Sample	
	Ayahuasca	Controls	Ayahuasca	Controls	Ayahuasca	Controls	Ayahuasca	Controls
Matching variables								
N (men/women)	56 (29/27)	56 (24/32)	71 (33/38)	59 (31/28)	39 (19/20)	49 (19/30)	39 (21/18)	19 (7/12)
Age	36 (13.46)	33.71 (12.53)	37.32 (12.77)	38.15 (12.22)	39.21 (12.90)	34.69 (12.25)	38.82 (13.06)	40.63 (11.63)
Years Education	10.55 (3.45)	10.96 (4.35)	10.27 (3.90)	11.08 (3.30)	11.08 (3.19)	11.51 (4.40)	10.87 (4.16)	12.53 (3.03)
Additional sociodemographic variables								
Employment	6.04 (1.68)	4.91 (2.58)**	5.80 (2.63)	5.73 (2.61)	5.79 (1.61)	5.08 (2.70)	5.82 (2.59)	5.32 (2.43)
Income	329.46 (414.06)	555.61 (1013.85)	738.11 (943.86)	1028.93 (1072.83)	519.74 (627.52)	642.96 (647.71)	713.95 (1001.25)	1065.95 (939.92)
Race								
White	40 (71.42%)	11 (19.64%)***	38 (53.52%)	34 (57.63%)	30 (76.92%)	10 (20.41%)***	23 (58.98%)	11 (57.89%)
Mestizos	15 (26.78%)	45 (80.36)	31 (43.66%)	21 (35.59%)	9 (23.07%)	39 (79.59%)	15 (38.46%)	6 (31.59%)
Asian	1 (1.78%)	-	1 (1.41%)	1 (1.69%)	-	-	-	1 (5.26%)
Black	-	-	1 (1.41%)	3 (5.08%)	-	-	1 (2.56%)	1 (5.26%)
Marital status								
Married	13 (23.21%)	33 (58.93%)**	25 (35.21%)	17 (28.82%)	14 (35.90%)	31 (63.26%)†	23 (58.97%)	8 (42.1%)
Remarried	1 (1.79%)	1 (1.79%)	2 (2.82%)	1 (1.69%)	-	1 (2.05%)	1 (2.56%)	-
Separated	7 (12.5%)	2 (3.57%)	10 (14.08%)	9 (15.25%)	7 (17.94%)	5 (10.20%)	4 (10.26%)	5 (26.32%)
Divorced	4 (7.14%)	-	6 (8.45%)	5 (8.47%)	4 (10.26%)	-	-	1 (5.26%)
Never Married	31 (55.36%)	20 (35.71%)	28 (39.44%)	27 (45.77%)	14 (35.90%)	12 (24.49%)	11 (28.21%)	5 (26.32%)
Religion								
Dalme/Sarquinha	56 (100%)	-***	71 (100%)	-***	39 (100%)	-***	39 (100%)	-***
Catholics	-	35 (62.5%)	-	30 (58%)	-	33 (67.35%)	-	12 (63.16%)
Protestants	-	15 (26.78%)	-	17 (28.81%)	-	10 (20.41%)	-	7 (36.84%)
Others	-	3 (5.36%)	-	2 (3.39%)	-	3 (6.12%)	-	-
None	-	3 (5.36%)	-	10 (16.95%)	-	3 (6.12%)	-	-

* = $p < 0.05$;
 ** = $p < 0.01$;
 *** = $p < 0.001$ in the Student's t test.
 † = $p < 0.05$;
 †† = $p < 0.01$;
 ††† = $p < 0.001$ in the χ^2 test (comparison includes multiple categories).
 Asterisks and crosses indicate p values for between group (ayahuasca vs. controls) Student's t tests (age, education, employment and income) and χ^2 tests (gender, race, marital status and religion) at baseline and at follow up for the Jungle and Urban samples. Aya. = Ayahuasca-using group; Comp. = comparison group.
 doi:10.1371/journal.pone.0042421.t001

[$F(1,223) = 4.99$; $p = 0.026$]. Compared to controls, ayahuasca users showed higher and lower scores on these two scales, respectively.

Self-Transcendence scores were significantly higher in ayahuasca users than in controls [$F(1,223) = 25.91$; $p < 0.001$]. All three facets assessed in this character dimension were found to be significantly higher, specifically Self-Forgetfulness [$F(1,223) = 4.48$; $p = 0.035$], Transpersonal Identification [$F(1,223) = 24.10$; $p < 0.001$], and Spiritual Acceptance [$F(1,223) = 30.01$; $p < 0.001$].

In the second assessment, lower scores for Harm Avoidance were again observed [$F(1,116) = 4.81$; $p = 0.030$] but not for Reward Dependence. Again no differences were found for Novelty Seeking and Persistence. The effect on Harm Avoidance was mainly driven by significantly lower scores on Anticipatory Worry [$F(1,116) = 5.93$; $p = 0.016$], Fear of Uncertainty [$F(1,116) = 4.29$; $p = 0.041$], an effect not observed in the first assessment, and Shyness [$F(1,116) = 5.02$; $p = 0.027$].

Character dimensions again showed lower scores for ayahuasca users on Self-Directedness [$F(1,116) = 11.87$; $p = 0.001$], no differ-

ences on Cooperativeness and significantly higher scores on Self-Transcendence [$F(1,116) = 7.3$; $p = 0.008$].

Lower Self-Directedness was due to lower scores on Responsibility [$F(1,116) = 24.75$; $p < 0.001$] and Self-Acceptance [$F(1,116) = 12.23$; $p = 0.001$]. Again, despite no overall effect on Cooperativeness, Helpfulness remained higher in the ayahuasca-using group [$F(1,116) = 4.20$; $p = 0.043$] but no differences were seen in Compassion.

The maintained higher scores on Self-Transcendence could be attributed to Transpersonal Identification [$F(1,116) = 7.56$; $p = 0.007$] and Spiritual Acceptance [$F(1,116) = 17.94$; $p < 0.001$], but not to Self-Forgetfulness.

3. Psychopathological Status: The Symptom Check-List-90-Revised – SCL-90-R

Mean (SD) scores on the 9 SCL-90-R dimensions for each sample, group, and time point are shown in Table 3.

Table 2. TCI scales and subscales means (standard deviation).

TCI subscale	First Assessment					Second Assessment				
	ANOVA	Jungle Sample		Urban Sample		ANOVA	Jungle Sample		Urban Sample	
	df(1,223)	Ayahuasca n=54	Controls n=54	Ayahuasca n=64	Controls n=55	df(1,116)	Ayahuasca n=36	Controls n=39	Ayahuasca n=30	Controls n=15
HA	F = 17.73; p < 0.001	14.69 (5.03)	18.30 (4.99)	15.41 (5.36)	17.53 (5.04)	F = 4.81; p = 0.030	13.78 (5.87)	17.26 (5.35)	14.63 (6.32)	16.07 (4.95)
HA1	F = 12.28; p < 0.001	3.46 (2.13)	4.83 (2.03)	3.92 (1.93)	4.85 (2.25)	F = 5.93; p = 0.016	3.17 (1.98)	4.67 (1.92)	3.83 (2.32)	4.27 (1.75)
HA2	F = 8.25; p = 0.069	4.44 (1.65)	4.87 (1.82)	4.73 (1.48)	5.07 (1.31)	F = 4.29; p = 0.041	4.36 (1.74)	5.10 (1.74)	4.60 (1.65)	5.20 (1.08)
HA3	F = 9.28; p = 0.003	3.48 (1.99)	4.59 (1.59)	3.83 (1.78)	4.18 (1.84)	F = 5.02; p = 0.027	3.44 (2.23)	4.51 (1.68)	3.30 (1.88)	3.93 (1.91)
HA4	F = 6.23; p = 0.013	3.30 (1.73)	4.07 (1.97)	2.86 (2.18)	3.42 (2.10)	F = 0.01; p = 0.912	2.81 (1.85)	2.95 (1.94)	2.90 (2.32)	2.67 (2.44)
NS	F = 2.28; p = 0.130	17.94 (4.67)	18.04 (4.74)	16.75 (4.82)	18.62 (5.26)	F = 1.08; p = 0.300	17.58 (4.83)	17.79 (4.83)	17.30 (4.55)	15.13 (5.08)
NS1	F = 1.34; p = 0.248	6.50 (1.80)	6.06 (1.64)	6.02 (1.86)	5.91 (1.83)	F = 2.11; p = 0.149	6.58 (1.70)	6.13 (1.70)	6.63 (2.40)	6.00 (1.81)
NS2	F = 1.13; p = 0.289	3.35 (2.05)	3.39 (1.78)	3.31 (1.99)	3.84 (2.11)	F = 0.84; p = 0.360	3.11 (2.04)	3.15 (1.97)	3.23 (2.14)	2.47 (1.77)
NS3	F = 1.13; p = 0.288	4.65 (1.89)	4.81 (2.35)	4.48 (2.09)	5.25 (2.18)	F = 0.12; p = 0.729	4.53 (1.89)	4.95 (2.35)	4.53 (1.79)	4.40 (2.53)
NS4	F = 4.50; p = 0.035	3.46 (1.63)	3.78 (1.68)	2.94 (1.77)	3.62 (1.95)	F = 0.26; p = 0.609	3.36 (1.86)	3.62 (2.13)	2.90 (1.73)	2.27 (1.49)
RD	F = 6.98; p = 0.009	16.11 (4.15)	14.04 (2.90)	14.39 (3.33)	14.00 (3.55)	F = 0.37; p = 0.547	15.56 (3.97)	14.36 (3.23)	14.67 (3.14)	15.07 (2.37)
RD1	F = 0.12; p = 0.729	6.63 (1.93)	6.85 (1.64)	6.22 (1.61)	5.84 (1.76)	F = 0.98; p = 0.325	6.56 (1.70)	6.74 (1.87)	6.23 (1.67)	6.73 (1.91)
RD3	F = 7.68; p = 0.006	5.37 (2.09)	4.26 (1.84)	3.61 (1.54)	3.44 (1.46)	F = 1.89; p = 0.172	5.36 (1.82)	4.36 (1.99)	3.83 (1.70)	3.87 (1.30)
RD4	F = 9.52; p = 0.002	3.96 (1.26)	2.93 (1.40)	5.16 (1.70)	4.95 (1.64)	F = 0.38; p = 0.537	4.11 (1.19)	3.18 (2.94)	5.03 (1.73)	5.47 (1.36)
P	F = 2.21; p = 0.139	5.39 (1.83)	4.56 (1.71)	4.63 (1.83)	4.73 (2.00)	F = 0.13; p = 0.721	4.83 (2.08)	4.85 (1.68)	4.73 (1.74)	4.47 (1.55)
SD	F = 9.56; p = 0.002	21.94 (6.09)	25.76 (6.10)	20.91 (4.99)	22.09 (7.11)	F = 11.87; p = 0.001	20.0 (5.83)	23.85 (7.35)	20.00 (4.50)	24.60 (7.13)
SD1	F = 8.36; p = 0.004	2.91 (1.76)	3.69 (1.63)	3.80 (1.44)	3.58 (1.83)	F = 24.75; p < 0.001	2.64 (1.40)	3.67 (1.46)	2.57 (1.35)	4.27 (1.71)
SD2	F = 4.19; p = 0.042	4.00 (1.35)	4.41 (1.39)	3.80 (1.20)	4.09 (1.22)	F = 2.83; p = 0.095	3.58 (1.13)	3.97 (1.51)	3.77 (1.00)	4.20 (1.21)
SD3	F = 12.32; p = 0.001	2.24 (1.24)	3.17 (1.38)	2.13 (1.09)	2.38 (1.35)	F = 3.34; p = 0.070	2.03 (1.21)	2.61 (1.62)	2.00 (1.29)	2.27 (1.28)
SD4	F = 12.67; p < 0.001	5.57 (2.19)	7.15 (2.34)	5.11 (2.11)	5.64 (2.25)	F = 12.23; p = 0.001	5.42 (2.35)	7.13 (2.28)	4.97 (2.34)	6.40 (2.10)
SD5	F = 0.012; p = 0.913	7.11 (2.13)	7.39 (1.92)	6.80 (1.89)	6.58 (2.59)	F = 2.70; p = 0.103	6.39 (1.82)	7.33 (3.88)	6.70 (1.50)	7.47 (2.59)
C	F = 0.43; p = 0.515	25.65 (2.40)	26.09 (2.75)	25.31 (3.01)	24.31 (4.38)	F = 0.005; p = 0.947	25.11 (2.43)	26.23 (4.49)	25.30 (2.67)	24.27 (2.19)
C1	F = 1.71; p = 0.192	5.65 (6.89)	5.02 (1.20)	5.11 (0.81)	4.53 (1.12)	F = 0.053; p = 0.818	4.64 (0.93)	4.82 (1.07)	4.77 (0.73)	4.67 (0.61)
C2	F = 1.27; p = 0.261	5.02 (1.11)	4.80 (1.15)	4.73 (1.25)	4.58 (1.45)	F = 0.002; p = 0.962	5.22 (1.44)	5.08 (0.98)	5.03 (1.10)	5.20 (0.76)
C3	F = 7.60; p = 0.006	5.57 (0.84)	5.26 (1.25)	5.42 (0.90)	4.98 (1.10)	F = 4.20; p = 0.043	5.53 (0.91)	5.46 (0.85)	5.60 (1.07)	4.93 (0.70)
C4	F = 4.99; p = 0.026	4.74 (1.28)	5.20 (1.45)	4.58 (1.26)	4.98 (1.81)	F = 1.12; p = 0.292	4.50 (0.94)	5.36 (1.29)	4.47 (0.86)	4.07 (1.39)
C5	F = 0.08; p = 0.773	5.59 (0.96)	5.91 (1.10)	5.47 (0.91)	5.24 (1.30)	F = 3.49; p = 0.064	5.19 (0.99)	6.44 (2.51)	5.43 (1.01)	5.40 (0.99)

Table 2. Cont.

TCI subscale	First Assessment					Second Assessment				
	ANOVA	Jungle Sample		Urban Sample		ANOVA	Jungle Sample		Urban Sample	
	df(1,223)	Ayahuasca n=54	Controls n=54	Ayahuasca n=64	Controls n=55	df(1,116)	Ayahuasca n=36	Controls n=39	Ayahuasca n=30	Controls n=15
ST	F = 25.91; p < 0.001	22.80 (5.25)	19.28 (6.27)	21.02 (5.72)	16.64 (6.09)	F = 7.3; p = 0.008	22.72 (5.85)	18.26 (6.99)	20.40 (4.76)	18.53 (5.60)
ST1	F = 4.48; p = 0.035	7.17 (2.29)	6.65 (2.39)	6.28 (2.39)	5.47 (2.27)	F = 0.51; p = 0.475	6.69 (2.65)	6.62 (3.66)	5.77 (2.24)	6.67 (2.59)
ST2	F = 24.10; p < 0.001	7.09 (1.71)	5.63 (2.38)	6.16 (2.36)	4.73 (2.30)	F = 7.56; p = 0.007	7.08 (2.12)	5.72 (2.37)	6.43 (1.74)	5.47 (2.47)
ST3	F = 30.01; p < 0.001	8.54 (2.21)	7.35 (2.15)	8.58 (2.04)	6.44 (2.71)	F = 17.94; p < 0.001	8.94 (1.91)	7.08 (2.46)	8.20 (1.99)	6.40 (2.59)

The ANOVA column shows results for the main effect of Group (ayahuasca users vs. controls). df = degrees of freedom. Ayahuasca = ayahuasca-using group. HA = Harm Avoidance; HA1-Anticipatory Worry vs. Uninhibited Optimism; HA2-Fear of Uncertainty vs. Confidence; HA3-Shyness with Strangers vs. Gregariousness; HA4-Fatigability and Asthenia vs. Vigor; NS = Novelty Seeking; NS1-Exploratory Excitability vs. Stoic Rigidity; NS2-Impulsiveness vs. Reflection; NS3-Extravagance vs. Reserve; NS4-Disorderliness vs. Regimentation; RD = Reward Dependence; RD1-Sentimentality vs. Insensitivity; RD3-Attachment vs. Detachment; RD4-Dependence vs. Independence; P = Persistence; SD = Self-directedness; SD1-Responsibility vs. Blaming; SD2-Purposefulness vs. Lack of Goal-Direction; SD3-Resourcefulness; SD4-Self-Acceptance vs. Self-Striving; SD5-Congruent Second Nature; C = Cooperativeness; C1-Social Acceptance vs. Social Intolerance; C2-Empathy vs. Social Disinterest; C3-Helpfulness vs. Unhelpfulness; C4-Compassion vs. Revengefulness; C5-Integrated Conscience; ST = Self-Transcendence; ST1-Self-Forgetfulness vs. Self-Conscious Experience; ST2-Transpersonal Identification vs. Self-Isolation; ST3-Spiritual Acceptance vs. Rational Materialism.
doi:10.1371/journal.pone.0042421.t002

Table 3. SCL-90-R subscales means (standard deviation).

SCL-90-R	First Assessment					Second Assessment				
	ANOVA	Jungle Sample		Urban Sample		ANOVA	Jungle Sample		Urban Sample	
	df(1,221)	Ayahuasca n=54	Controls n=55	Ayahuasca n=63	Controls n=53	df(1,119)	Ayahuasca n=32	Controls n=46	Ayahuasca n=30	Controls n=15
GSI	F = 23.59; p < 0.001	0.61 (0.63)	1.06 (0.59)	0.64 (0.57)	0.96 (0.61)	F = 7.28; p = 0.008	0.49 (0.50)	0.95 (0.85)	0.59 (0.45)	0.81 (0.60)
PSDI	F = 0.124; p = 0.726	1.54 (0.52)	1.80 (0.54)	2.43 (7.26)	1.80 (0.56)	F = 0.95; p = 0.333	1.40 (0.48)	2.47 (5.82)	1.52 (0.43)	1.81 (0.82)
PST	F = 29.84; p < 0.001	31.17 (22.90)	50.33 (20.04)	32.46 (22.46)	45.08 (21.44)	F = 8.36; p = 0.005	27.94 (19.91)	42.98 (22.01)	32.33 (19.45)	40.93 (22.26)
SOM	F = 7.00; p = 0.009	0.74 (0.88)	0.99 (0.76)	0.56 (0.65)	0.86 (0.76)	F = 2.13; p = 0.147	0.63 (0.73)	0.85 (0.74)	0.53 (0.62)	0.72 (0.64)
O-C	F = 19.76; p < 0.001	0.83 (0.73)	1.26 (0.75)	0.82 (0.69)	1.27 (0.77)	F = 9.40; p = 0.003	0.68 (0.59)	1.13 (0.76)	0.81 (0.59)	1.20 (0.88)
I-S	F = 16.76; p < 0.001	0.80 (0.71)	1.20 (0.72)	0.73 (0.59)	1.10 (0.81)	F = 12.45; p = 0.001	0.52(0.52)	1.17 (0.78)	0.64 (0.43)	0.91 (0.90)
DEP	F = 28.14; p < 0.001	0.58 (0.62)	1.13 (0.70)	0.65 (0.63)	1.04 (0.70)	F = 2.81; p = 0.096	0.53 (0.58)	0.88 (0.65)	0.75 (0.66)	0.80 (0.60)
ANX	F = 18.72; p < 0.001	0.43 (0.71)	0.89 (0.60)	0.48 (0.61)	0.78 (0.71)	F = 9.27; p = 0.003	0.31 (0.46)	0.63 (0.59)	0.37 (0.52)	0.70 (0.54)
HOS	F = 7.42; p = 0.007	0.55 (0.65)	0.85 (0.73)	0.65 (0.84)	0.91 (0.77)	F = 4.29; p = 0.040	0.32 (0.38)	0.68 (0.79)	0.46 (0.62)	0.61 (0.57)
PHOB	F = 20.23; p < 0.001	0.37 (0.58)	0.80 (0.63)	0.37 (0.52)	0.65 (0.66)	F = 14.11; p < 0.001	0.22 (0.36)	0.58 (0.57)	0.26 (0.49)	0.65 (0.57)
PAR	F = 10.95; p = 0.001	0.78 (0.80)	1.21 (0.75)	0.86 (0.74)	1.11 (0.79)	F = 7.35; p = 0.008	0.53 (0.64)	1.04 (0.73)	0.71 (0.51)	0.92 (0.89)
PSY	F = 10.09; p = 0.002	0.48 (0.69)	0.89 (0.71)	0.62 (0.61)	0.79 (0.63)	F = 4.21; p = 0.042	0.44 (0.65)	0.78 (0.65)	0.52 (0.45)	0.68 (0.77)

The ANOVA column shows results for the main effect of Group (ayahuasca users vs. controls). df = degrees of freedom. Ayahuasca = ayahuasca-using group. GSI- General Severity Index; PSDI-Positive Symptoms Distress Index; PST-Positive Symptoms Total; SOM-Somatization; O-C-Obsessive-Compulsive; I-S-Interpersonal sensitivity; DEP-Depression, ANX-Anxiety, HOS-Hostility, PHOB-Phobic anxiety; PAR-Paranoid ideation; PSY-Psychoticism.
doi:10.1371/journal.pone.0042421.t003

Table 4. Stroop, Letter-Number Sequency Task, WSCT and FrsBe means (standard deviation).

Stroop	First Assessment					Second Assessment				
	ANOVA	Jungle Sample		Urban Sample		ANOVA	Jungle Sample		Urban Sample	
	df(1,235)	Ayahuasca n=56	Controls n=56	Ayahuasca n=71	Controls n=56	df(1,136)	Ayahuasca n=39	Controls n=48	Ayahuasca n=34	Controls n=19
W	F=21.00; p<0.001	86.36 (17.95)	77.38 (19.49)	94.11 (16.78)	82.27 (15.62)	F=8.48; p=0.004	91.92 (17.58)	81.65 (19.73)	86.74 (17.75)	78.00 (16.11)
C	F=29.38; p<0.001	62.20 (12.08)	57.09 (12.58)	69.27 (15.25)	55.09 (14.11)	F=2.88; p=0.092	64.82 (12.58)	61.71 (9.91)	63.76 (13.39)	59.84 (9.46)
IW	F=31.15; p<0.001	44.36 (18.81)	34.25 (8.68)	45.87 (13.78)	36.02 (11.70)	F=3.72; p=0.056	42.23 (8.94)	37.21 (9.48)	39.06 (9.70)	37.95 (4.35)
RI	F=11.84; p=0.001	8.47 (16.99)	1.83 (7.88)	5.74 (9.48)	3.14 (6.75)	F=0.001; p=0.974	4.37 (6.27)	2.30 (8.80)	2.57 (5.82)	4.72 (6.95)
WSCT	df(1,238)	n=56	n=56	n=71	n=59	df(1,134)	n=37	n=47	n=35	n=19
N_tot	F=41.44; p<0.001	39.52 (21.42)	54.13 (19.80)	33.94 (16.16)	51.42 (20.12)	F=5.05; p=0.026	22.97 (15.04)	36.72 (20.56)	37.65 (27.13)	41.16 (21.53)
N_pers	F=39.74; p<0.001	21.02 (13.37)	30.98 (17.71)	18.13 (9.17)	31.59 (16.75)	F=3.62; p=0.059	12.35 (8.61)	18.26 (10.63)	18.77 (14.50)	20.68 (11.66)
N_nonpers	F=12.40; p=0.001	17.93 (11.47)	22.86 (10.61)	15.92 (9.06)	20.36 (10.23)	F=4.43; p=0.037	11.00 (7.72)	18.43 (12.26)	19.11 (13.69)	20.47 (11.98)
N_cat	F=0.093; p=0.761	4.61 (1.58)	3.63 (1.69)	5.25 (1.13)	5.59 (1.631)	F=1.52; p=0.220	5.38 (1.88)	4.45 (1.90)	7.51 (21.09)	3.68 (2.19)
Fail	F=4.39; p=0.037	1.05 (1.20)	1.11 (1.00)	0.80 (1.10)	1.39 (1.40)	F=0.084; p=0.773	1.30 (1.24)	1.57 (1.63)	1.57 (1.77)	1.68 (1.63)
LNS	df(1,237)	n=56	n=56	n=71	n=58	df(1,132)	n=36	n=49	n=32	n=19
Score	F=21.27; p<0.001	12.66 (3.95)	11.66 (3.73)	15.68 (3.36)	12.47 (3.06)***	F=5.52; p=0.020	11.64 (3.37)	10.29 (3.31)	9.91 (3.47)	8.42 (3.01)
FrsBe	df(1,216)	n=53	n=55	n=59	n=53	df(1,118)	n=34	n=47	n=25	n=16
Apathy	F=23.79; p<0.001	32.28 (5.96)	37.53 (6.64)	28.71 (6.67)	32.15 (7.03)	F=10.62; p=0.001	27.85 (5.75)	31.70 (7.98)	24.48 (7.42)	30.06 (8.58)
Dishinhibition	F=32.84; p<0.001	31.19 (6.89)	37.13 (6.80)	26.93 (6.89)	32.38 (8.73)	F=4.05; p=0.046	26.03 (7.70)	32.40 (8.67)	25.16 (7.17)	27.31 (9.33)
Executive dysfunction	F=11.20; p=0.001	39.25 (8.80)	41.60 (7.94)	35.53 (7.85)	40.89 (9.56)	F=7.04; p=0.009	34.85 (7.15)	40.23 (9.64)	36.00 (15.05)	40.13 (15.67)
Total	F=31.81; p<0.001	101.68 (17.07)	116.44 (18.55)	91.17 (17.96)	105.34 (22.16)	F=7.64; p=0.007	88.74 (18.02)	104.83 (21.92)	82.12 (20.81)	89.63 (29.34)

The ANOVA column shows results for the main effect of Group (ayahuasca users vs. controls). df = degrees of freedom. Ayahuasca = ayahuasca-using group. W=Words; C=Colors; IW=Color incongruent words; RI=Resistance to interference. LNS = Letter-Number sequency; N_tot = number of total errors; N_pers = number of perseverative errors; N_nonpers = number of non-perseverative errors; N_cat = number of achieved categories; Fail= failures no maintain set. doi:10.1371/journal.pone.0042421.t004

In the first assessment, ayahuasca users showed significantly lower scores on all 9 psychopathological dimensions, as reflected by a significant *Group* effect on Somatization [F(1,221)=7.00; p=0.009], Obsessive-Compulsive [F(1,221)=19.76; p<0.001], Interpersonal Sensitivity [F(1,221)=16.76; p<0.001], Depression [F(1,221)=28.14; p<0.001], Anxiety [F(1,221)=18.72; p<0.001], Hostility [F(1,221)=7.42; p=0.007], Phobic Anxiety [F(1,221)=20.23; p<0.001], Paranoid Ideation [F(1,221)=10.95; p=0.001], and Psychoticism [F(1,221)=10.09; p=0.002].

The analysis of the additional indices also showed lower scores on the General Severity (GSI) [F(1,221)=23.59; p<0.001] and Positive symptoms (PST) indices [F(1,221)=29.84; p<0.001] and no differences with controls regarding the Positive symptoms distress index (PSDI).

In the second assessment, lower scores in the ayahuasca-using group were again observed relative to the control subjects for 7 of the 9 dimensions, i.e., Obsessive-Compulsive [F(1,119)=9.40; p=0.003], Interpersonal Sensitivity [F(1,119)=12.45; p=0.001], Anxiety [F(1,119)=9.27; p=0.003], Hostility [F(1,119)=4.29;

p=0.040], Phobic Anxiety [F(1,119)=14.11; p<0.001], Paranoid Ideation [F(1,119)=7.35; p=0.008], and Psychoticism [F(1,119)=4.21; p=0.042]. Mean scores on Somatization and Depression were lower for users than controls but the statistical analysis did not show a significant *Group* effect. Results for the additional indices replicated findings in the first assessment, with significantly lower scores for users on the GSI [F(1,119)=7.28; p=0.008] and the PST [F(1,119)=8.36; p=0.005] and no differences in the PSDI.

4. Neuropsychological Performance and Behavior

Mean (SD) scores on neuropsychological tests for each sample, group, and time point are shown in Table 4.

4.1. The Stroop Color and Word Test

In the first assessment, ayahuasca-using subjects obtained higher scores on total words [F(1,235)=21.00; p<0.001], total colors [F(1,235)=29.38; p<0.001], number of correctly read incongru-

ent words [F(1,235) = 31.15; p < 0.001] and resistance to interference [F(1,235) = 11.84; p = 0.001].

In the second assessment, differences were only observed for total words [F(1,136) = 8.48; p = 0.004]. A trend was observed for the number of correctly read incongruent words [F(1,136) = 3.72; p = 0.056] but not for total colors or resistance to interference.

4.2. The Wisconsin Card Sorting Test (WCST)

The statistical analysis of the WCST in the first assessment showed a significantly lower number of Total Errors [F(1,238) = 41.44; p < 0.001], Perseverative Errors [F(1,238) = 39.74; p < 0.001], Non-Perseverative Errors [F(1,238) = 12.40; p = 0.001] and Failures to Maintain Set [F(1,238) = 4.39; p = 0.037] for the ayahuasca-using subjects. No differences were found in the number of achieved categories.

In the second assessment, the number of total errors was again significantly lower [F(1,134) = 5.05; p = 0.026], as were the number of Non-Perseverative Errors [F(1,134) = 4.43; p = 0.037].

Mean number of Perseverative Errors was also lower but only showed a trend to significance in the analysis [F(1,134) = 3.62; p = 0.059]. No differences were observed in Failures to Maintain Set or in the Number of Achieved Categories.

4.3. The Letter-Number Sequencing (LNS) from the WAIS-III

The first assessment showed that ayahuasca users scored significantly higher on this task than their controls [F(1,237) = 21.27; p < 0.001]. This difference was larger in the Urban sample, as reflected in the *Group by Sample* interaction F(1,241) = 5.86; p = 0.016.

One year later, in the second assessment, this overall effect was observed [F(1,132) = 5.52; p = 0.020], but the interaction was not.

4.4. The Frontal Systems Behaviour Scales (FrSBc)

In the first assessment, ayahuasca users showed lower values on the total FrSBc score [F(1,216) = 31.81; p < 0.001], on the Apathy/

Table 5. SOI, PLT, and BIEPS means (standard deviation).

	First Assessment					Second Assessment				
	ANOVA	Jungle Sample		Urban Sample		ANOVA	Jungle Sample		Urban Sample	
SOI	df(1,216)	Ayahuasca n=55	Controls n=55	Ayahuasca n=61	Controls n=49	df(1,112)	Ayahuasca n=34	Controls n=43	Ayahuasca n=25	Controls n=14
Transcendent	F = 153.54; p < 0.001	5.76 (0.97)	4.03 (1.00)	5.86 (1.03)	3.74 (1.55)	F = 73.68; p < 0.001	5.84 (1.05)	4.04 (1.18)	5.87 (0.85)	3.78 (1.46)
Meaning	F = 78.44; p < 0.001	5.77 (0.88)	4.88 (0.93)	5.91 (0.74)	4.57 (1.19)	F = 33.88; p < 0.001	5.99 (0.63)	4.86 (1.00)	5.76 (0.79)	4.91 (0.84)
Mission	F = 76.62; p < 0.001	5.64 (0.90)	4.67 (1.01)	5.55 (0.94)	4.21 (1.33)	F = 38.56; p < 0.001	5.46 (1.03)	4.45 (1.00)	5.48 (1.01)	4.42 (1.60)
Sacredness	F = 30.14; p < 0.001	5.96 (0.82)	5.10 (0.97)	6.09 (0.79)	4.72 (1.17)	F = 39.83; p < 0.001	6.01 (0.80)	5.02 (0.99)	5.96 (0.84)	4.61 (1.18)
Material values	F = 66.78; p < 0.001	4.95 (0.84)	4.40 (0.64)	4.82 (0.82)	4.19 (0.85)	F = 21.82; p < 0.001	5.30 (0.62)	4.42 (0.54)	4.80 (0.63)	4.18 (0.51)
Altruism	F = 19.32; p < 0.001	5.56 (0.86)	5.17 (0.91)	5.36 (0.92)	4.63 (1.10)	F = 5.02; p = 0.027	5.71 (0.90)	5.02 (1.06)	5.35 (0.82)	5.19 (0.76)
Idealism	F = 25.59; p < 0.001	4.99 (0.59)	4.62 (0.54)	4.85 (0.60)	4.35 (0.78)	F = 7.33; p = 0.008	4.95 (0.60)	4.57 (0.52)	4.85 (0.69)	4.58 (0.63)
Awareness Tragic	F = 48.64; p < 0.001	5.26 (1.01)	4.31 (1.05)	5.25 (1.60)	4.22 (1.07)	F = 16.36; p < 0.001	5.20 (1.17)	4.40 (0.91)	5.02 (0.70)	4.20 (1.13)
Fruits of spirituality	F = 91.03; p < 0.001	5.96 (0.79)	4.74 (1.21)	6.10 (0.85)	4.20 (1.81)	F = 44.01; p < 0.001	5.96 (0.99)	4.81 (1.10)	5.98 (0.93)	4.22 (1.44)
PLT	df(1,216)	n=52	n=56	n=60	n=52	df(1,114)	n=33	n=45	n=25	n=16
Score	F = 14.10; p < 0.001	114.19 (14.69)	105.84 (16.64)	113.78 (14.61)	104.94 (21.34)	F = 1.78; p = 0.185	116.36 (14.93)	109.80 (24.90)	116.56 (13.80)	113.63 (9.95)
BIEPS	df(1,213)	n=55	n=55	n=55	n=52	df(1,115)	n=35	n=48	n=23	n=13
Self-Acceptance	F = 7.46; p = 0.007	8.24 (1.37)	7.95 (1.22)	8.18 (0.96)	7.52 (1.52)	F = 0.50; p = 0.481	8.17 (1.25)	8.23 (1.22)	8.48 (0.89)	8.08 (1.26)
Autonomy	F = 1.89; p = 0.17	7.27 (1.67)	7.29 (1.32)	7.33 (1.47)	6.75 (1.52)	F = 0.85; p = 0.358	7.46 (1.44)	7.02 (1.37)	7.09 (1.24)	7.00 (1.41)
Psychosocial bonds	F = 7.75; p = 0.006	8.33 (1.20)	8.11 (1.10)	8.31 (1.09)	7.54 (1.75)	F = 4.10; p = 0.045	8.57 (1.20)	8.06 (1.34)	8.78 (0.52)	8.31 (1.25)
Projects	F = 6.01; p = 0.015	11.05 (1.17)	10.51 (1.61)	10.87 (1.64)	10.38 (1.73)	F = 1.28; p = 0.260	11.03 (1.60)	10.50 (1.88)	11.17 (1.19)	12.85 (5.81)
BIEPS total	F = 16.17; p < 0.001	34.89 (3.29)	33.85 (3.28)	35.44 (4.75)	32.12 (4.44)	F = 6.33; p = 0.013	35.17 (4.13)	33.81 (3.55)	35.48 (2.41)	32.46 (7.88)

The ANOVA column shows results for the main effect of Group (ayahuasca users vs. controls). df = degrees of freedom. Aya. = ayahuasca-using group. Transcendent-Transcendent dimension; Meaning-Meaning and purpose in life; Mission-Mission in life; Sacredness-Sacredness of life; Awareness Tragic-Awareness of the tragic. doi:10.1371/journal.pone.0042421.t005

Akinesia scale [F(1,216) = 23.79; $p < 0.001$] scale, on the Disinhibition/Emotional Dysregulation scale [F(1,216) = 32.84; $p < 0.001$], and on the Executive Dysfunction scale [F(1,216) = 11.20; $p = 0.001$].

The same pattern of results was obtained in the second assessment. Again lower values were obtained for the ayahuasca-using group, with main *Group* effects on the total FrsBe score [F(1,118) = 7.64; $p = 0.007$], on Apathy/Akinesia [F(1,118) = 10.62; $p = 0.001$], Disinhibition/Emotional Dysregulation [F(1,118) = 7.04; $p = 0.009$] and Executive Dysfunction [F(1,118) = 4.05; $p = 0.046$].

5. Subjective Life Attitudes

Mean (SD) scores on the different subscales of the 3 life attitudes tests for each sample, group and time point are shown in Table 5.

5.1. The Spiritual Orientation Inventory (SOI)

In the first assessment, ayahuasca users showed significantly higher scores on all 9 components of the SOI, as revealed by a main *Group* effect on Transcendent Dimension [F(1,216) = 153.54; $p < 0.001$], Meaning and Purpose in Life [F(1,216) = 78.44; $p < 0.001$], Mission in Life [F(1,216) = 76.62; $p < 0.001$], Sacredness of Life [F(1,216) = 30.14; $p < 0.001$], Material Values [F(1,216) = 66.78; $p < 0.001$], Altruism [F(1,216) = 19.32; $p < 0.001$], Idealism [F(1,216) = 25.59; $p < 0.001$], Awareness of the Tragic [F(1,216) = 48.64; $p < 0.001$], and Fruits of Spirituality [F(1,216) = 91.03; $p < 0.001$]. A significant *Group* by *Sample* interaction was found for the latter dimension [F(1,216) = 4.45; $p = 0.036$], with differences between users and controls being larger in the Urban sample than in the Jungle sample.

In the second assessment, the pattern of results remained unchanged, with higher scores on all components in the ayahuasca-using subjects. Thus, significant *Group* effects were found on Transcendent Dimension [F(1,112) = 73.68; $p < 0.001$], Meaning and Purpose in Life [F(1,112) = 33.88; $p < 0.001$], Mission in Life [F(1,112) = 38.56; $p < 0.001$], Sacredness of Life [F(1,112) = 38.83; $p < 0.001$], Material Values [F(1,112) = 21.82; $p < 0.001$], Altruism [F(1,112) = 5.02; $p = 0.027$], Idealism [F(1,112) = 7.33; $p = 0.008$], Awareness of the Tragic [F(1,112) = 16.36; $p < 0.001$], and Fruits of Spirituality [F(1,112) = 44.01; $p < 0.001$].

5.2. The Purpose in Life Test (PLT)

Higher scores on this test were found for the ayahuasca-using subjects in the first assessment [F(1,216) = 14.10; $p < 0.001$] but not in the second assessment.

5.3. The Psychosocial Well-Being (BIEPS)

The statistical analysis in the first assessment showed significantly higher values for ayahuasca users on the global BIEPS score [F(1,213) = 16.17; $p < 0.001$]. The difference between users and controls was larger in the Urban, as shown by a significant *Group* by *Sample* interaction [F(1,217) = 4.44; $p < 0.05$]. With regard of the individual dimension, users showed higher scores on Self-Acceptance [F(1,213) = 7.46; $p = 0.007$], Psychosocial Bonds [F(1,213) = 7.75; $p = 0.006$], and Projects [F(1,213) = 6.01; $p = 0.015$]. No *Group* effect was found for the Autonomy dimension.

In the second assessment, the *Group* effect on the global score remained [F(1,115) = 6.33; $p = 0.013$], as did the effect on Psychosocial Bonds [F(1,115) = 4.10; $p = 0.045$], but no other main effect was found. However, a significant *Group* by *Sample* interaction was found for Projects [F(1,19) = 4.75; $p < 0.05$]

revealing lower values for the ayahuasca users as compared to controls in the Urban sample.

Discussion

In this paper we present data from a field research study in which personality, mental health, life attitudes and neuropsychological performance were assessed in a large number of ritual ayahuasca users and their matched controls.

1 Personality

The TCI [49] was used to assess personality. Differences between ayahuasca users and controls were found in several of the temperament dimensions, which are believed to be genetically determined. Higher scores on Reward Dependence (RD) may reflect a feature allowing the group to adapt to a demanding environment such as the tropical rainforest. This interpretation is supported by the significant scores on the RD subdimensions Attachment (RD3) and Dependence (RD4), but not Sentimentality (RD1). This profile is probably useful for life in a small community and in a hostile ecological environment. Participants in the Jungle sample showed a trend to higher scores on Persistence than their urban counterparts. Higher scores on this temperament dimension could explain the adaptation capacity shown by these people to their environment, and the ability to persist as a group despite isolation. Additionally, Harm Avoidance (HA) was lower in the ayahuasca-using subjects, probably reflecting the strength in personality required to undergo regular ayahuasca sessions for long periods of time. It is interesting to note that there were no differences between groups in Novelty Seeking (NS) scores nor in its subscales, including Impulsiveness (NS2). Since high scores in NS and Impulsiveness have been associated with drug use [50,51], the mere search for new experiences may not be the underlying reason of their involvement with ayahuasca. On the contrary, members of the ayahuasca religions report that the experiences transcend the merely perceptual or recreational aspects of psychoactive drug effects.

The analysis of Character dimensions showed that ayahuasca users scored significantly higher in Self-Transcendence (ST). Since all participants (users and controls) actively practiced some religion, and Character traits can be influenced by personal experience and culture, this finding could be interpreted as a direct effect of ayahuasca use. Self-Directedness (SD), another Character dimension, is consistently lower in the ayahuasca groups, and may also be related to ayahuasca intake. Used in a religious context, the potent psychotropic effects of ayahuasca may strengthen adherence to the doctrine. The lower Self-Directedness (SD) scores found may reflect the greater relevance of the community over the individual. At the same time, there were no differences between users and controls in Cooperativeness (C). So despite greater Self-Transcendence and spirituality in the ayahuasca-using group, willingness to cooperate with others was not different from that seen in more conventional religions. It would be very interesting to assess if subjects who have decided to leave the group and discontinue ayahuasca use share personality traits with the long-term users.

In a group of 15 long term urban ayahuasca users, Grob et al. [28] found lower scores on NS and HA and no differences in RD compared to 15 matched non-users, in line with our own results. The higher RD scores in our study, driven mainly by the Jungle sample, may reflect the difference in environment mentioned above. Another research group has found changes in the Temperament dimensions of the TCI after 6 months of regular ayahuasca use in a religious setting in subjects who were initially

naïve to ayahuasca. However, these same subjects did not show changes in the Character dimensions [52]. Based on these findings, a less conservative explanation for the differences observed in Temperament traits in the present study would be that they are a consequence and not the cause of ritual ayahuasca use. This would mean that ayahuasca may induce changes in personality traits traditionally considered inherited. A recent study in which high doses of psilocybin were administered in a supportive setting showed positive long term changes in Openness to Experiences [53]. This temperament trait is considered to be the most substantially heritable trait in the Big Five personality model, and relatively stable through adulthood [54].

2 Psychopathology

The analysis of psychopathology indicators showed the important finding that ayahuasca users scored significantly lower on all nine dimensions of the SCL-90-R. The two immediate explanations for this finding are that either ayahuasca has a low potential to induce psychopathology, or that samples of long-term users suffer from a self-selection bias by which only those who do not experience adverse psychological effects continue ayahuasca use. Regarding the second explanation it is worth mentioning that at follow-up lower scores were still seen on most dimensions, despite the loss in sample size. Similar findings have been reported in the literature. In a study where a group of 32 long term US ayahuasca users were assessed with the same instrument, scores were significantly lower than normative data for 7 of the 9 dimensions [31]. Halpern et al. [55] did not find evidence either of psychopathology in a group of peyote (a mescaline-containing cactus) users when compared to controls. Grob et al. [28] did not find evidence of psychopathology in their ayahuasca-taking sample using the CIDI (Composite International Diagnostic Interview), despite the fact that in the retrospective assessment most subjects met criteria for psychiatric disorders prior to their religious use of ayahuasca. Another study with teenage members of an ayahuasca church did not find differences with the control group, but rather showed a tendency to an improvement in some measures of psychopathology [30]. Barbosa et al. [52,56] also failed to find psychopathological symptoms both in the short-term after a first ritual ayahuasca experience, and at follow up 6 months after continued use. Some participants even showed a decrease in minor psychopathological symptoms.

In summary, though there are case reports describing psychiatric complications following ayahuasca intake [24,25], it appears that current long-term users do not show higher psychopathology. One study reported that some experienced users even show reduced scores of panic and hopelessness while under the effects of the tea [57]. Future research should assess not only long-term users but also ex-users to evaluate whether adverse psychological effects play any role in the decision to discontinue use. The apparent contradiction between reports of psychiatric crisis after acute ayahuasca and the absence of psychopathology in many chronic users should be studied in more detail.

One last consideration is the potential bias introduced by the self-assessment nature of the SCL-90-R. Subjects may have been inclined to give socially acceptable responses. However, scores on the PST subscale were always higher than 3–4. According to the interpretation norms for the SCL-90-R [58], low scores on this subscale would be indicative of a social desirability bias. Further support for the validity of our present findings is derived from results in the neuropsychological assessment (see below). Psychiatric disorders are commonly accompanied by neuropsychological deficits [59,60], but these were not observed in the ayahuasca-using subjects in the present study.

3 Neuropsychological Functions

Based on the administered tests and the Frontal Systems Behaviour Scales, we found no evidence of neuropsychological impairment in the ayahuasca-using group. Furthermore, in general terms they scored better than their respective comparison groups and these differences were maintained one year later.

These results do not fit the hypothesis of potential frontal impairment secondary to 5-HT_{2A} receptor activation, and are more in line with prior observations in users of psychedelics. Grob et al. [28] found no working memory deficits in their sample of ayahuasca users, but rather an improvement in one memory subset. Da Silveira et al. [29] did not find deficits in the stroop and other neuropsychological tests in their group of adolescent ritual ayahuasca users. These users did not score differently than their control group in most variables. They did fare worse on some memory subtests, but results were within the normalcy range. Halpern et al. [55] did not find neuropsychological impairment in a group of long term peyote users from the Native American Church. Tests included the Stroop test, the Wisconsin Card Sorting Test and working memory tests. Although more research is needed before definite conclusions can be drawn regarding this drug class, based on the available evidence chronic use of psychedelics does not seem to cause cognitive impairment.

The lack of cognitive impairment in our ayahuasca users can not be attributed to a lack of sensitivity of the neuropsychological tests administered, as they were sensitive enough to differentiate between users and non users. The Stroop task and the Wisconsin Card Sorting Test tap various cognitive functions such as selective attention, behavioral inhibition, working memory and goal-directed behavior, and are sensitive to PFC damage [61]. Also, these same tests have been found to detect neuropsychological impairment in various groups of drug abusers. For example, the Wisconsin Card Sorting Test has proven sensitive to detect flexibility impairments in non-addicted cocaine polydrug users (between 1–4 gr. of cocaine per month). This population showed more Perseverative Errors, fewer Categories Completed and worse Conceptual Level Responses than matched controls [62]. Also, the Stroop test was sensitive to detect executive dysfunctions in individuals using alcohol [63], cocaine [64] and amphetamines [65]. The same applies to the Letter-Number Sequencing task [66]. However, the detection of differences between users and non-users is known to be influenced by the length of the abstinence period, the severity and duration of the addiction, the use of multiple drugs and the presence of associated psychopathology [67]. In any case, better performance in the drug-using group is rarely found in the literature other than for the psychedelics. Animal research has shown that 5-HT_{2A} receptor activation plays a role in normal neuropsychological and memory functioning [68–71]. Another explanation for the present results has to do with motivation. There is evidence that motivation may in fact improve performance of drug users in neuropsychological tasks [72]. While the recruited ayahuasca users may have been motivated to demonstrate the safety of ayahuasca to researchers, the controls did not obtain any specific benefit from their participation in the study.

Concerning the capacity of the Frontal Systems Behaviour Scales, a self-report questionnaire, to detect impairment, it is worth noting that it has revealed deficits in non-addicted [73] and addicted polydrug users [74,75]. The lower scores found for our ayahuasca subjects on this measure of prefrontal deficits is consistent with their better neuropsychological performance. This result was found for both samples in the first assessment and in the second.

4. Life Attitude and Psychosocial Well-being

All SOI scores were consistently higher in both samples and along time for the ayahuasca users, in consonance with scores on the Self-Transcendence subscale of the TCI. Although a recent study showed no significant differences in spirituality after an ayahuasca session, the magnitude of the observed change was positively correlated with the intensity of the peak of the experience [76]. The qualitative data recorded revealed common spiritual themes among participants [76]. In our first assessment, ayahuasca users showed higher scores on Purpose in Life, although this finding was not replicated one year later. This difference in Purpose of Life may be understood as a consequence of the religious use of ayahuasca, and is compatible with adherence to a religious belief [77]. In line with the above results, ayahuasca users scored higher on subjective psychological well-being. In a previous report where these same participants were assessed on frequency and degree of illicit drug use, ayahuasca users scored lower on the different dimensions of the Addiction Severity Index (ASI; [23]). Taken together, the data point at better general mental health and bio-psycho-social adaptation in the ayahuasca-using group compared to the control subjects.

Limitations

The present study has several limitations. A relevant limitation is that groups were not matched in premorbid IQ, so it is not possible to know whether the differences found in the neuropsychological tests are due to preexisting differences in cognitive abilities or whether ayahuasca used in a ritual context is responsible for the differences observed. Since neuropsychological tasks, and especially working memory tests, are influenced by IQ [78], future studies should control for this variable. From the statistical point of view, the many variables analyzed may have increased the occurrence of type I error. However, given the difficulty of accessing ayahuasca-using populations we chose to administer a comprehensive battery of tests and questionnaires. In addition to the problems associated with self-report questionnaires and the motivational aspects discussed above, a serious limitation, at least in terms of psychopathology, may have been the self-selection bias previously mentioned. Potentially, the assessed

individuals may have been those who did not experience any negative neuropsychiatric consequences derived of their continued ayahuasca use. Subjects experiencing adverse consequences may have given up ayahuasca use altogether and may consequently not be among the long-term users accessible to researchers. Future investigation into the neuropsychiatric effects of ayahuasca use should ideally also include people who used ayahuasca regularly in the past but decided to discontinue its use.

Conclusion

The assessment of the impact of long-term ayahuasca use on mental health from various perspectives (personality, psychopathology, neuropsychology, life attitudes and psychosocial well-being) did not find evidence of pathological alterations in any of the spheres studied. Although ayahuasca-using subjects differed in some personality traits, differences did not fit with a pathological profile. Furthermore, ayahuasca users showed a lower presence of psychopathological symptoms compared to controls. They performed better in neuropsychological tests, scored higher in spirituality and showed better psychosocial adaptation as reflected by some attitudinal traits such as Purpose in Life and Subjective Well-Being. Overall differences with the control group were still observable at follow-up one year later.

Acknowledgments

The authors thank all volunteers for their participation. DG and SF thank their former academic advisor Dr José Luis Linaza, from the Universidad Autónoma de Madrid (UAM). JCB thanks his former academic advisor Dr Gregorio Gómez-Jarabo, from the UAM. This paper is dedicated to our friends and colleagues Xavier Fernández and Manel J. Barbanof, in memoriam.

Author Contributions

Conceived and designed the experiments: JCB DG SF MC XF MAAC MJB JMF JR. Performed the experiments: DG SF MC XF PCRB WSA JMF. Analyzed the data: JCB DG SF MC MAAC JR. Contributed reagents/materials/analysis tools: DG SF XF PCRB WSA JMF. Wrote the paper: JCB JR.

References

- Schultes RE, Hofmann A (1979) *Plants of the Gods: Origins of hallucinogenic use*. New York: McGraw-Hill. 192 p.
- Tupper KW (2008) The globalization of ayahuasca: Harm reduction or benefit maximization? *Int J Drug Policy* 19: 297–303.
- Labate BC, Santana I, Santos RG (2008) Ayahuasca religions. A comprehensive bibliography & critical essays. Santa Cruz, CA: MAPS. 160 p.
- Instituto Nacional de Cultura, Perú (2008) Declaración Patrimonio Cultural de la nación a los conocimientos y usos tradicionales del Ayahuasca practicados por comunidades nativas amazónicas. RESOLUCIÓN DIRECTORAL NACIONAL N° 836/INC.
- McKenna DJ (2004) Clinical investigations of the therapeutic potential of ayahuasca: rationale and regulatory challenges. *Pharmacol Ther* 102: 111–129.
- International Narcotics Control Board. 2010. Report 2010. Available: http://www.incb.org/pdf/annual-report/2010/en/AR_2010_English.pdf. Accessed: 2012 March 2.
- Fantegrossi WE, Murnane KS, Reising CJ (2008) The behavioral pharmacology of hallucinogens. *Biochem Pharmacol* 75: 17–33.
- Moreno JL, Holloway T, Albizu L, Scalfon SC, González-Maeso J (2011) Metabotropic glutamate mGlu2 receptor is necessary for the pharmacological and behavioral effects induced by hallucinogenic 5-HT2A receptor agonists. *Neurosci Lett* 493: 76–79.
- Mellhenny EH, Riba J, Barbanof MJ, Strassman R, Barker SA (2011) Methodology for and the determination of the major constituents and metabolites of the Amazonian botanical medicine ayahuasca in human urine. *Biomed Chromatogr* 25: 970–984.
- Riba J, Valle M, Urbano G, Yritia M, Morte A, et al. (2003) Human pharmacology of ayahuasca: subjective and cardiovascular effects, monoamine metabolite excretion, and pharmacokinetics. *J Pharmacol Exp Ther* 306: 73–83.
- dos Santos RG, Valle M, Bouso JC, Norddeñu JF, Rodríguez-Espinosa J, et al. (2011) Autonomic, neuroendocrine, and immunological effects of ayahuasca: a comparative study with d-amphetamine. *J Clin Psychopharmacol* 31: 717–726.
- Riba J, Rodríguez-Fornells A, Urbano G, Morte A, Antonijuan R, et al. (2001) Subjective effects and tolerability of the South American psychoactive beverage Ayahuasca in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)* 154: 85–95.
- Riba J, Anderer P, Morte A, Urbano G, Jané F, et al. (2002) Topographic pharmacology-EEG mapping of the effects of the South American psychoactive beverage ayahuasca in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* Jun 53: 613–28.
- dos Santos RG, Grasa E, Valle M, Ballester MR, Bouso JC, et al. (2012) Pharmacology of ayahuasca administered in two repeated doses. *Psychopharmacology (Berl)* 219: 1039–53.
- Camí J, Farré M (2003) Drug addiction. *N Engl J Med* 349: 975–86.
- McLellan AT, Cacciola JC, Alterman AI, Rikoon SH, Carise D (2006) The Addiction Severity Index at 25: origins, contributions and transitions. *Am J Addict* 15: 113–24.
- Pierce PA, Peroutka SJ (1989) Hallucinogenic drug interactions with neurotransmitter receptor binding sites in human cortex. *Psychopharmacology* 97: 118–122.
- Smith RL, Canton H, Barret RJ, Sanders-Bush E (1998) Agonist properties of N,N-dimethyltryptamine at serotonin 5-HT2A and 5-HT2C receptors. *Pharmacol Biochem Behav* 61: 323–330.
- Nichols DE (2004) Hallucinogens. *Pharmacol Ther* 101: 131–81.
- Passie T, Halpern JH, Stichtenoth DO, Emrich HM, Hintzen A (2008) The pharmacology of lysergic acid diethylamide: a review. *CNS Neurosci Ther* 14: 295–314.
- Vollenweider FX, Vontobel P, Hell D, Leenders KL (1999) 5-HT modulation of dopamine release in basal ganglia in psilocybin-induced psychosis in man—a PET study with [¹¹C]raclopride. *Neuropsychopharmacology* 20: 424–33.

22. Riba J, Romero S, Grasa E, Mena E, Carrío I, et al. (2006). Increased frontal and parietal activation following ayahuasca, the pan-Amazonian inebriant. *Psychopharmacology (Berl)* 186: 93–98.

23. Fábregas JM, González D, Fondevila S, Catchet M, Fernández X, et al. (2010). Assessment of addiction severity among ritual users of ayahuasca. *Drug Alcohol Depend* 111: 257–61.

24. Santos RG, Strassman RJ (2008) Ayahuasca and Psychosis. *Br J Psychiatry (Online)*, 3 December. Available: http://bjprcp.sagepub.com/content/190/1/81.2/reply#bgrcpych_el_22556. Accessed: 2012 March 2.

25. Lima F, Naves M, Motta J, Miguéli J, Brito G, et al. (2002) Sistema de Monitoramento Psiquiátrico em Usuários do Chá Hoasca. *Rev Bras Psiquiatr* 24 (Suppl 2). Available: <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-44462002000600014>. Accessed: 2012 March 2.

26. de Araujo DB, Ribeiro S, Cecchi GA, Carvalho FM, Sanchez TA, et al. (2011) Seeing with the eyes shut: Neural basis of enhanced imagery following ayahuasca ingestion. *Hum Brain Mapp*. doi: 10.1002/hbm.21381.

27. Bézique JC, Inad M, Mladenovic L, Gingrich JA, Andrade R (2007) Mechanism of the 5-hydroxytryptamine 2A receptor-mediated facilitation of synaptic activity in prefrontal cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 104: 9870–9875.

28. Grob CS, McKenna DJ, Callaway JC, Brito GS, Neves ES, et al. (1996) Human psychopharmacology of hoasca, a plant hallucinogen used in ritual context in Brazil. *J Nerv Ment Dis* 184: 86–94.

29. Da Silveira DX, Grob CS, de Rios MD, Lopez E, Alonso LK, et al. (2005) Ayahuasca in adolescence: a neuropsychological assessment. *J Psychoactive Drugs* 37: 129–133.

30. Doering-Silveira E, Lopez E, Grob CS, de Rios MD, Alonso LK, et al. (2005) Ayahuasca in adolescence: a preliminary psychiatric assessment. *J Psychoactive Drugs* 37: 123–128.

31. Halpern JH, Sherwood AR, Passie T, Blackwell KC, Rattember AJ (2008) Evidence of health and safety in American members of a religion who use a hallucinogenic sacrament. *Med Sci Monit* 14: SR15–22.

32. Bousso JC, Riba J (2011) An overview of the literature on the pharmacology and neuropsychiatric long term effects of ayahuasca. In: Santos R.G. (Ed.): *The ethnopharmacology of ayahuasca*. Kerala, India: Transworld Research Network. pp: 55–63. Ebook. Available: http://www.trnres.com/ebook/uploads/rafael/T_12988350813%20Rafael.pdf. Accessed: 2012 March 2.

33. MacRae E (1992) Guided by the moon. Shamanism and the ritual use of ayahuasca in the Santo Daime religion in Brazil. Ebook Available: <http://www.ncip.info/downloads/ebward/acks.htm>. Accessed: 2012 March 2.

34. Cloninger CR, Svrakic DM, Przybeck TR (1993) A psychobiological model of temperament and character. *Arch Gen Psychiatry* 50: 975–990.

35. Fuentes D, Tavares H, Camargo CHP, Gorenstein C (2000) Inventário de Temperamento e de Carácter de Cloninger – Validação da versão em Português. In: *Escala de Avaliação Clínica em Psiquiatria e Psicofarmacologia*. pp: 363–369.

36. Derogatis LR (1994) SCL-90-R. Symptom Checklist-90-R. Administration, scoring and procedures manual. Minneapolis: National Computer System. 123 p.

37. Tosello D (2001) Escala de avaliação de Sintomas-90-R, SCL-90-R: Adaptação, precisão e validade. Doctoral Dissertation, Universidade Católica de Campinas, Brazil. 95 p.

38. Golden CJ (1994) Stroop, test de cores e palabras. Madrid: TEA. 46 p.

39. Melcher T, Falkai P, Gruber O (2008) Functional brain abnormalities in psychiatric disorders: neural mechanisms to detect and resolve cognitive conflict and interference. *Brain Res Rev* 59: 96–124.

40. Heaton RK, Chelune GJ, Talley JL, Kay GG, Curtis G (2001) Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin. Madrid: TEA Ediciones. 72 p.

41. Straus E, Sherman EMS, Spren O (2006) A compendium of neuropsychological tests: Administration, norms, and commentary. Oxford: New York: Oxford University Press. 1216 p.

42. Nyhus E, Barceló F (2009) The Wisconsin Card Sorting Test and the cognitive assessment of prefrontal executive functions: A critical update. *Brain Cogn* 71: 437–451.

43. Wechsler D (1997) Wechsler Adult Intelligence Scale –Third Edition. San Antonio: The Psychological Corporation.

44. Barbey AK, Koenigs M, Grafman J (2011) Orbitofrontal contributions to human working memory. *Cereb Cortex* 21: 789–795.

45. Grace J, Malloy PF (2001) FrSBe. Frontal Systems Behavior Scale. Professional Manual. Lutz, FL: Psychological Assessment Resources, Inc. 110 p.

46. Elkins DN, Hedstrom LJ, Hughes LL, Leaf JA, Saunders C (1988) Toward phenomenological spirituality: Definition, description, and measurement. *J Humanist Psychol* 28: 5–10.

47. Crumbach JC, Maholick LT (1976) The purpose in life test. Murfreesboro, TN: Psychometric Affiliates.

48. Casullo MM, Castro A (2000). Evaluación del bienestar psicológico en estudiantes adolescentes argentinos. *Revista de Psicología*. Pontificia Universidad Católica del Perú XVIII: 35–68.

49. Cloninger CR, Przybeck TR, Svrakic DM, Wittzel RD (1994) The Temperament and Character Inventory (TCI): A guide to its development and use. St. Louis (MO): Washington University. 184 p.

50. Pedrero-Pérez EJ (2006) Diferencias de personalidad entre adictos a sustancias y población general. Estudio con el TCI-R de casos clínicos con controles emparejados. *Adicciones* 18: 135–148.

51. Verdejo-García A, Lawrence AJ, Clark L (2008) Impulsivity as a vulnerability marker for substance-use disorders: review of findings from high-risk research, problem gamblers and genetic association studies. *Neurosci Biobehav Rev* 32: 777–810.

52. Barbosa PC, Cazorla IM, Giglio JS, Strassman R (2009) A six-month prospective evaluation of personality traits, psychiatric symptoms and quality of life in ayahuasca-naïve subjects. *J Psychoactive Drugs* 41: 205–212.

53. MacLean KA, Johnson MW, Griffiths RR (2011) Mystical experiences occasioned by the hallucinogen psilocybin lead to increases in the personality domain of openness. *J Psychopharmacol* 25: 1453–1461.

54. Steiner K (2005) *The Authoritarian Dynamic*. New York: Cambridge University Press. 370 p.

55. Halpern JH, Sherwood AR, Hudson JL, Yurgelun-Todd D, Pope HG Jr (2005) Psychological and cognitive effects of long-term peyote use among Native Americans. *Biol Psychiatry* 58: 624–631.

56. Barbosa PC, Giglio JS, Dalgalarondo P (2005) Altered states of consciousness and short-term psychological after-effects induced by the first time ritual use of ayahuasca in an urban context in Brazil. *J Psychoactive Drugs* 37: 193–201.

57. Santos RG, Landeira-Fernandez J, Strassman RJ, Motta V, Cruz AP (2007) Effects of ayahuasca on psychometric measures of anxiety, panic-like and helplessness in Santo Daime members. *J Ethnopharmacol* 112: 507–513.

58. Derogatis LR (2001) Cuestionario de 90 síntomas (SCL-90-R). Madrid: TEA Ediciones, S.A. 21 p.

59. Goldberg E (2001) *The executive brain: Frontal lobes and the civilized mind*. NY: Oxford University Press. 251 p.

60. Tekin S, Cummings JL (2002) Frontal-subcortical neuronal circuits and clinical neuropsychiatry: an update. *J Psychosom Res* 53: 647–654.

61. Miller EK, Cohen JD (2001) An integrative theory of prefrontal cortex function. *Annu Rev Neurosci* 24: 167–202.

62. Colzato LS, Huizinga M, Hommel B (2009) Recreational cocaine polydrug use impairs cognitive flexibility but not working memory. *Psychopharmacology (Berl)* 207: 225–34.

63. Le Berre AP, Pinon K, Vabret F, Pitel AL, Allain P, et al. (2010) Study of metamemory in patients with chronic alcoholism using a feeling-of-knowing episodic memory task. *Alcohol Clin Exp Res* 34: 1888–1898.

64. Fernández-Serrano MJ, Perales JC, Moreno-López L, Pérez-García M, Verdejo-García A (2012) Neuropsychological profiling of impulsivity and compulsivity in cocaine dependent individuals. *Psychopharmacology (Berl)* 219: 673–683.

65. Nestor LJ, Ghahremani DG, Monterosso J, London ED (2011) Prefrontal hypoactivation during cognitive control in early abstinent methamphetamine-dependent subjects. *Psychiatry Res* 194: 287–295.

66. Fernández-Serrano MJ, Pérez-García M, Schmidt Rio-Valle J, Verdejo-García A (2010) Neuropsychological consequences of alcohol and drug abuse on different components of executive functions. *J Psychopharmacol* 24: 1317–1332.

67. Yücel M, Lubman DI, Solowij N, Brewer WJ (2007) Understanding drug addiction: a neuropsychological perspective. *Aust N Z J Psychiatry* 41: 957–968.

68. Joachim G, Ullsperger M (2009) Neuropsychology of performance monitoring. *Neurosci Biobehav Rev* 33: 48–60.

69. Lane HY, Liu YC, Huang CL, Hsieh CL, Chang YL, et al. (2008) Prefrontal executive function and D1, D3, 5-HT2A and 5-HT6 receptor gene variations in healthy adults. *J Psychiatry Neurosci* 33: 47–53.

70. Passetti F, Dalley JW, Robbins TW (2003) Double dissociation of serotonergic and dopaminergic mechanisms on attentional performance using a rodent five-choice reaction time task. *Psychopharmacology (Berl)* 165: 136–145.

71. Williams GV, Srinivas GR, Goldman-Rakic PS (2002) The physiological role of the 5-HT2A in working memory. *J Neurosci* 22: 2843–54.

72. Macher RB, Earleywine M (2012) Enhancing neuropsychological performance in chronic cannabis users: The role of motivation. *J Clin Exp Neuropsychol* DOI: 10.1080/13803395.2011.646957.

73. Spindler M (2003) Relationship between drug use and prefrontal-associated traits. *Addict Biol* 8: 67–74.

74. Verdejo-García A, Rivas-Pérez C, López-Torrecillas F, Pérez-García M (2006) Differential impact of severity of drug use on frontal behavioral symptoms. *Addict Behav* 31: 1373–1382.

75. Verdejo-García A, Bechara A, Recknor EC, Pérez-García M (2006) Executive dysfunction in substance dependent individuals during drug use and abstinence: An examination of the behavioral, cognitive and emotional correlates of addiction. *J Int Neuropsychol Soc* 12: 405–413.

76. Trichter S, Klimo J, Krippner S. (2009) Changes in spirituality among ayahuasca ceremony novice participants. *J Psychoactive Drugs* 41: 121–34.

77. Francis L, Kaldor P (2001) The relationship between religion and purpose in life in an Australian Population Survey. *Res Soc Sci Stud Relig* 12: 53–63.

78. Oberauer K, Schulze R, Wilhelm O, Süs HM (2005) Working memory and intelligence—their correlation and their relation: comment on Ackerman, Beier, and Boyle. *Psychol Bull* 131: 61–65; author reply 72–75.

Resumen de los resultados

- En las muestras *rurales* hubo 56 sujetos en cada grupo (consumidores de ayahuasca y controles) para la primera evaluación. Un total de 88 sujetos completó el seguimiento: 39 del grupo ayahuasca y 49 del grupo de control.
- En las muestras *urbanas* hubo 71 sujetos en el grupo ayahuasca y 59 en el grupo de control.
- En las muestras *rurales* el grupo ayahuasca tuvo una historia de consumo de diferentes drogas ilícitas mayor que el grupo de control, mientras que en las muestras *urbanas* no hubo diferencias entre grupos ni en el uso previo de alcohol ni en el uso previo de drogas ilícitas.
- En la primera evaluación los consumidores de ayahuasca puntuaron significativamente más bajo en las escalas del ASI: Uso de Alcohol y Estado Psiquiátrico, y significativamente más alto en la escala Uso de Drogas. En la segunda evaluación, el grupo ayahuasca *rural* puntuó significativamente más bajo en las escalas Uso de Alcohol y Estado Psiquiátrico; el grupo ayahuasca *urbano* más bajo en la escala Estado Médico. Tanto el grupo *rural* como el *urbano*, siguieron mostrando mayores puntuaciones que los controles en la escala Uso de Drogas.
- En la primera evaluación, los consumidores de ayahuasca puntuaron, respecto a los controles, significativamente más alto en Evitación del Daño (ED) y más bajo en Dependencia de la Recompensa. Esta mayor puntuación estuvo principalmente guiada por el grupo *rurales*. Se encontró una tendencia a la significación también para el grupo ayahuasca en Persistencia. Las menores puntuaciones en ED se mantuvieron en la segunda evaluación.
- Se encontraron menores puntuaciones en Auto-Dirección (AD) y mayores puntuaciones en Auto-Trascendencia (AT) en los consumidores de ayahuasca en la primera evaluación. Estas diferencias entre grupos se mantuvieron en la segunda evaluación.

RESULTADOS

- Los consumidores de ayahuasca puntuaron más bajo que los controles en todas las dimensiones del SCL-90-R, incluyendo las escalas adicionales de Severidad General (SG) y Total de Síntomas Positivos (TP). Estos resultados se replicaron en la segunda evaluación excepto para las dimensiones Somatización y Depresión.
- Los consumidores de ayahuasca puntuaron significativamente mejor que los controles en el Test de Stroop en el Número Total de Palabras (P), en Colores (P), en Palabras Incongruentes (PI) y en Resistencia a la Interferencia (RI). En la segunda evaluación solo se mantuvieron las diferencias en P, encontrándose una tendencia a la significación en PI.
- En el Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin (WCST) se encontró, en la primera evaluación, que los consumidores de ayahuasca puntuaron significativamente mejor en Errores Totales (ET), Errores Perseverativos (EP), Errores No Perseverativos (ENP) y en Fallos en Mantener la Atención (FMA). En la segunda evaluación se mantuvieron significativas las diferencias en ET y en ENP.
- En la prueba de Letras y Números del WAIS-III (LyN) los consumidores de ayahuasca puntuaron significativamente mejor que los controles tanto en la primera como en la segunda evaluación.
- En la Escala de Evaluación de los Sistemas Frontales, (FrSBe), los consumidores de ayahuasca puntuaron significativamente más bajo en todas las subescalas: Apatía (A), Desinhibición (D) y Disfunción Ejecutiva (DE). Estos resultados se replicaron en la segunda evaluación.
- Los consumidores de ayahuasca puntuaron significativamente más alto que los controles en todas las dimensiones del Inventario de Orientación Espiritual (SOI). Estos resultados se mantuvieron en la segunda evaluación.
- Los consumidores de ayahuasca puntuaron significativamente más alto que los controles en el Test de Propósito Vital (PLT) en la primera evaluación. Estos resultados no mantuvieron en la segunda evaluación.

- Los consumidores de ayahuasca puntuaron significativamente más alto que los controles en la Escala Global (EG) del cuestionario Bienestar Psicológico y Social (BIEPS), en Aceptación/Control (A/C), en Vínculos (V) y en proyectos (P). En la segunda evaluación se mantuvo la significación estadística en las escalas EG y en V.

DISCUSIÓN

En este trabajo se presentan los resultados de un estudio de investigación observacional en el que se han evaluado longitudinalmente los indicadores biopsicosociales de posible deterioro asociados al uso de ayahuasca, la personalidad, la salud mental, las actitudes ante la vida y el rendimiento cognitivo en un gran número usuarios y en sus respectivos controles emparejados.

- *Indicadores biopsicosociales de deterioro relacionados con la adicción*

Hasta donde sabemos, el ASI, que es el instrumento más utilizado hoy día para evaluar los problemas biopsicosociales asociados a la adicción a drogas y/o al alcohol, nunca se ha utilizado previamente para evaluar los problemas potenciales relacionados con el uso regular de un alucinógeno. En este estudio, los grupos de usuarios de ayahuasca obtuvieron puntuaciones significativamente más bajas que sus respectivos controles en las escalas del ASI de Uso de alcohol y en la Escala Psiquiátrica. Las peores puntuaciones obtenidas por los grupos de control en las escalas Uso de Alcohol y Estado Psíquico, por otra parte, se situaron dentro de los parámetros normales. Por otro lado, en el grupo experimental *rural* no se registró un mayor consumo actual de drogas ilícitas, a pesar de tener una historia de consumo significativamente más alta que la del grupo de control. En el seguimiento de un año, estas diferencias aún eran significativas, pero solo en el grupo *rural*, no en el grupo *urbano*.

Las peores puntuaciones de los grupos ayahuasca en la subescala de Consumo de Drogas se debe a que el uso de ayahuasca fue tenido en cuenta cuando se calcularon las puntuaciones para dicha escala. Además, el grupo Mapiá utiliza *Cannabis sativa* habitualmente como parte de sus rituales. En cualquier caso, si este uso combinado de ayahuasca y cannabis fuera problemático, las puntuaciones en las diferentes escalas del ASI habrían sido más altas (McLellan et al., 2006), cosa que no ocurrió. Además, los datos recogidos sobre uso previo de drogas ilícitas mostraron que el grupo de Mapiá había dejado de consumir barbitúricos, sedantes, cocaína y anfetaminas. El hecho, además, de que ninguno de los grupos puntuó en la Escala Legal, puede ser un indicativo de la falta de problemas sociales relacionados con su uso ritual de ayahuasca. De nuevo, estos resultados son análogos a los referidos por Grob et al. (1996) y por Halpern et al. (2008), que encontraron que los problemas de abuso y adicción a drogas

DISCUSIÓN

de los sujetos de sus estudios se habían resuelto después de su inicio en el uso ritual de ayahuasca.

En la evaluación de seguimiento también se observó un empeoramiento significativo en la Escala Relaciones Familiares/Sociales, pero solo en el grupo *urbano*. Este efecto puede que no esté relacionado con el uso de ayahuasca en sí mismo, sino con el estar involucrado en la iglesia, ya que el empeoramiento solo se observó, como se ha dicho, en la muestra urbana. En cualquier caso, este empeoramiento no tiene implicaciones clínicas ya que las puntuaciones fueron muy bajas.

Las puntuaciones en el ASI de nuestras muestras fueron, en general, inferiores a las obtenidas para varios grupos de consumidores de drogas tanto brasileños (Brasiliano y Hochgraf, 2006; Mathias et al, 2009; Pechansky et al, 2003) como internacionales (Carise, 2005). A pesar de que este cuestionario no ha sido administrado a usuarios de ayahuasca previamente, estudios previos no han encontrado trastornos neuropsiquiátricos a largo plazo en usuarios de ayahuasca (Grob et al., 1996). Otros dos estudios llevados a cabo en población adolescente tampoco logró encontrar trastornos psiquiátricos (Da Silveira et al., 2005) ni déficits neuropsicológicos (Doering-Silveira et al., 2005b). Un estudio reciente realizado sobre un grupo de usuarios estadounidenses de ayahuasca no encontró evidencias de psicopatología cuando las puntuaciones recogidas en los cuestionarios de autoinforme se compararon con los datos normativos (Halpern et al., 2008). Estos resultados encontrados en estudios previos están en consonancia con los datos obtenidos en nuestro estudio para las escalas del ASI de Estado Médico y Estado Psiquiátrico. Todo ello sugiere que la ayahuasca tiene un bajo potencial de abuso, como han concluido previamente otros investigadores (Gable, 2007). Tampoco encontramos mayor incidencia actual de uso de otras drogas, a diferencia de lo que ocurre con la mayoría de usuarios de drogas, que tienden al policonsumo (Büttner, 2011).

En conclusión, respecto al ASI y a los indicadores de adicción relacionados con el uso ritual de la ayahuasca, no parece que esta conducta esté asociada con los problemas psicosociales que típicamente causan otras drogas de abuso. Los estudios futuros deberían, sin embargo, abordar si esto es debido a características farmacológicas específicas de la ayahuasca o a los contextos en los que esta se toma.

- *Personalidad*

El TCI (Cloninger et al., 1994) fue utilizado para evaluar la personalidad. Se encontraron diferencias entre los usuarios de ayahuasca y los controles en varias de las dimensiones de Temperamento, la dimensión que se considera más determinada genéticamente. Las puntuaciones más altas encontradas en Dependencia de la Recompensa (DR) para el grupo ayahuasca pueden estar reflejando un estilo de personalidad que le permite al grupo adaptarse a un entorno tan exigente como es el de la selva tropical. Esta interpretación se apoya en los resultados significativos encontrados en las subdimensiones Apego (DR3) y Dependencia (DR4), pero no en Sentimentalismo (DR1). Este perfil de personalidad probablemente es de utilidad para la adaptación en una comunidad pequeña y en un ambiente ecológico hostil. Los participantes de la muestra *rural* mostraron también una tendencia a puntuar más alto en Persistencia (P) en comparación con la muestra de ayahuasqueros urbanos. Las puntuaciones más altas en esta dimensión del Temperamento para el grupo *rural* podrían explicar la capacidad de adaptación demostrada por estas personas para adaptarse a su entorno, y a la capacidad de mantenerse como grupo a pesar del relativo aislamiento. Además, la Evitación del Daño (ED) fue menor en los sujetos que utilizan ayahuasca, lo que probablemente refleja la fortaleza de su personalidad para someterse regularmente a sesiones de ayahuasca durante períodos de tiempo prolongados. Es interesante observar también que no hubo diferencias entre los grupos experimentales y de control en Búsqueda de Novedad (BN), ni en las puntuaciones de sus subescalas, incluyendo Impulsividad (BN2). Altas puntuaciones en BN y en Impulsividad se han asociado con el consumo de drogas (Pedrero-Pérez, 2006a; Verdejo-García et al., 2008), por lo que la mera búsqueda de nuevas experiencias no parece ser la razón subyacente a su participación en los rituales de ayahuasca. Por el contrario, los miembros de las religiones ayahuasqueras suelen referir que sus experiencias trascienden los aspectos meramente perceptivos o recreativos que suelen buscar los usuarios de drogas psicoactivas.

El análisis de las dimensiones de Carácter mostró que los usuarios de ayahuasca puntuaron significativamente más alto en Auto-Trascendencia (AT). Dado que los dos grupos (usuarios y controles) eran practicantes activos de una religión, y que los rasgos de Carácter se entienden como más influenciados por la experiencia personal y la

DISCUSIÓN

cultura, este hallazgo podría ser interpretado como un efecto directo del uso de ayahuasca. Una interpretación alternativa podría ser que ya existía una diferencia previa en este rasgo de Carácter que hiciera que el grupo ayahuasca buscara más activamente experiencias espirituales. Las diferencias en el SOI (ver más abajo) encontradas entre los grupos ayahuasca y controles podrían ser indicativas de estas diferencias preexistentes. En cualquier caso, es una pregunta que queda abierta. Si bien algunos estudios previos también han asociado mayores puntuaciones en AT en diferentes muestras de usuarios de drogas (Spalleta et al., 2007; Herrero et al., 2008), este resultado no se ha mostrado consistente (Pedrero-Pérez y Roja-Mota, 2008).

La Autodirección (AD), otra dimensión del Carácter, resultó ser sistemáticamente inferior en los grupos de ayahuasca, y también puede estar relacionado con la ingesta de ayahuasca. Debido a que la ayahuasca en nuestras muestras era utilizada en un contexto religioso, sus potentes efectos psicotrópicos pueden haber estado reforzando la adhesión a la doctrina. Las menores puntuaciones obtenidas por el grupo ayahuasca en Autodirección (AD) pueden ser por tanto un reflejo de la importante influencia de la comunidad sobre el individuo. Puntuaciones más bajas de AD en usuarios de drogas con relación a sus controles se han encontrado en estudios previos (Pedrero-Pérez, 2006b). Al mismo tiempo, en nuestro estudio no hubo diferencias entre los usuarios y los controles en Cooperación (C), algo que, de nuevo, es coherente con algunos estudios (Pedrero-Pérez y Rojo-Mota, 2008) pero no con otros (Gutiérrez et al., 2002; Herrero et al., 2008).

Sería muy interesante evaluar si aquellos sujetos que se han iniciado en algún momento en el uso de ayahuasca pero que, por las razones que sean, han decidido abandonar el grupo y suspender el uso, tienen unos rasgos de personalidad similares o no a los de los usuarios que mantienen el uso a largo plazo.

En un grupo de 15 usuarios habituales de ayahuasca, Grob et al. (1996) encontraron puntuaciones más bajas en BN y ED, no encontrando diferencias en DR en comparación a 15 controles no usuarios, lo cual está en la misma línea que nuestros resultados. El grupo de Grob et al. (1996) vivía en un gran núcleo urbano (Manaos). Las mayores puntuaciones en DR encontradas en nuestro estudio estaban mediadas principalmente por la muestra *rural*, por lo que, de nuevo, esta aparente discrepancia de resultados lo

que podría estar más bien es confirmando las diferentes personalidades de cada muestra en función del ecosistema al que ha necesitado adaptarse y en el que se desenvuelve. Otro grupo de investigación ha encontrado cambios en las dimensiones de Temperamento del TCI después de 6 meses de uso regular de la ayahuasca ritual en sujetos que no tenían experiencia previa en el momento de las mediciones basales. Sin embargo, estos mismos sujetos no mostraron cambios en las dimensiones de Carácter (Barbosa et al., 2009), solo en las de Temperamento. Basándonos en estos hallazgos, una explicación para interpretar las diferencias observadas en los rasgos de Temperamento de nuestro estudio podría ser que las diferencias encontradas en la personalidad entre usuarios y no usuarios de ayahuasca sean una consecuencia y no la causa del uso ritual de ayahuasca. Esto implicaría que el uso ritual de ayahuasca puede inducir cambios en los rasgos de personalidad que tradicionalmente se consideran hereditarios. El hecho de que incluso existan diferencias significativas en rasgos de Temperamento entre los grupos *rurales* experimental y control podría ser una prueba que apoyara esta última hipótesis. En cualquier caso, los habitantes de la Ceu do Mapiá son en su mayor parte inmigrados provenientes de otras partes de Brasil que han llegado a Mapiá por su pertenencia a la doctrina daimista, mientras que los habitantes de Boca do Acre son autóctonos. Al no ser, pues, dos grupos perfectamente equiparables, no es posible resolver con nuestros datos este interrogante. En cualquier caso, un estudio reciente en el que se administraron dosis altas de psilocibina a sujetos sin experiencia previa en su consumo en un contexto espiritualmente encuadrado encontró cambios positivos a largo plazo en la dimensión Apertura a la Experiencia (MacLean et al., 2011). Este rasgo del Temperamento se considera que es el rasgo más eminentemente heredable en el modelo de personalidad de los Cinco Grandes, y es relativamente estable durante la edad adulta (Stenner, 2005).

- *Psicopatología*

En el análisis de los indicadores psicopatológicos se encontró que los usuarios de ayahuasca puntuaron significativamente más bajo que los controles en las nueve dimensiones del SCL-90-R, así como en dos de los índices adicionales de psicopatología, concretamente el GSI y el PST. Hallazgos similares han sido referidos en la literatura. En un estudio donde se evaluó con este mismo instrumento a un grupo de 32 usuarios a largo plazo de ayahuasca norteamericanos, las puntuaciones fueron

DISCUSIÓN

significativamente menores en comparación con los datos normativos para 7 de 9 dimensiones (Halpern et al., 2008). Halpern et al. (2005) no encontraron tampoco evidencia alguna de psicopatología en un grupo de usuarios religiosos de peyote (un cactus que contiene mescalina, otro alucinógeno) en comparación con los controles. Grob et al. (1996) no encontraron evidencias de psicopatología en sus 15 usuarios utilizando la entrevista psiquiátrica CIDI (Entrevista Psiquiátrica Internacional Compuesta), a pesar del hecho de que en la evaluación retrospectiva la mayoría de los participantes cumplían con criterios diagnósticos para diversos trastornos psiquiátricos antes de su inicio en el uso religioso de ayahuasca. Otro estudio realizado con adolescentes pertenecientes a una iglesia ayahuasquera no encontró diferencias respecto al grupo de control, sino que más bien mostraron una tendencia a la mejoría en algunas de las escalas psicopatológicas (Doering-Silveira, 2005b). Barbosa et al. (2005; 2009) tampoco encontraron alteraciones psicopatológicas, tanto en el corto plazo tras un ritual con ayahuasca, como en un seguimiento que se realizó a sujetos inicialmente naïves 6 meses después de que mantuvieran un uso más o menos continuado de ayahuasca. Algunos sujetos mostraron incluso una disminución en síntomas psicopatológicos menores. Las dos explicaciones inmediatas a este hecho son, o bien que la ayahuasca tiene un bajo potencial para inducir psicopatología, o bien que las muestras de usuarios a largo plazo sufren de un sesgo de autoselección según el cual sólo aquellos sujetos que no experimentan efectos psicológicos adversos persisten en su uso. En cuanto a la segunda explicación, merece ser mencionado que en el seguimiento las puntuaciones seguían permaneciendo más bajas para la mayoría de las dimensiones, a pesar de la pérdida en el tamaño de la muestra.

Aunque hay informes de casos que describen la aparición de complicaciones psiquiátricas después de la ingesta de ayahuasca (Lima et al., 2002; Santos y Strassman, 2008), parece que los usuarios a largo plazo en activo no muestran unos mayores índices de psicopatología con relación a los controles. Un estudio encontró que algunos usuarios experimentados incluso mostraron puntuaciones reducidas de pánico y desesperanza cuando estaban bajo los efectos del té (Santos et al., 2007). Dadas estas evidencias, las investigaciones futuras deberían evaluar no sólo a los usuarios a largo plazo en activo, sino también a los ex-usuarios, de cara a evaluar si los eventuales efectos psicológicos adversos que experimentan algunas personas que toman ayahuasca desempeñan un papel en la decisión de interrumpir su uso. La aparente contradicción

entre los informes de crisis psiquiátricas agudas referidas después de la toma de ayahuasca y la ausencia de psicopatología en muchos usuarios crónicos debería ser estudiada con más detalle, máxime cuando está bien establecido el mayor índice de psicopatología entre usuarios de otras drogas de abuso (Gregg et al., 2007).

Una última consideración es el posible sesgo debido a la naturaleza de las pruebas de autoinforme del SCL-90-R, según el cual los sujetos pueden haberse inclinado a dar respuestas socialmente aceptables. Sin embargo, las puntuaciones en la subescala de PT (Total de Síntomas Positivos) fueron siempre superiores a 3-4. De acuerdo con las normas de interpretación para el SCL-90-R (Derogatis, 2001), puntuaciones bajas en esta subescala serían indicativas de un sesgo de deseabilidad social. Un apoyo adicional a la validez de nuestros resultados se deriva de los resultados encontrados en las evaluaciones neuropsicológicas (véase siguiente epígrafe). La presencia de trastornos psiquiátricos viene comúnmente acompañada de déficits neuropsicológicos (Goldberg, 2002; Tekin y Cummings, 2002), algo que no se observó en los sujetos del presente estudio que tomaban ayahuasca.

- *Funciones neuropsicológicas*

En este estudio no se encontraron evidencias de deterioro neuropsicológico en los grupos de usuarios de ayahuasca evaluados tanto utilizando pruebas de rendimiento, como en una prueba de autoinforme. Es más, en términos generales los usuarios de ayahuasca alcanzaron mejores resultados que sus respectivos grupos de comparación y estas diferencias se mantuvieron un año más tarde.

Estos resultados no apoyarían la hipótesis de un deterioro frontal secundario a la activación de los receptores 5-HT_{2A} corticales que induce la ayahuasca, y están más en línea con las observaciones provenientes de estudios previos realizados con usuarios de largo plazo de alucinógenos. Grob et al. (1996) no encontraron déficits en la prueba de memoria (el test WHO/UCLA de aprendizaje auditivo verbal) que administraron a sus usuarios de ayahuasca, sino más bien una mejora en algunos subtests. Da Silveira et al. (2005b) no encontraron deficiencias en el test de Stroop y en otras pruebas neuropsicológicas en su grupo de adolescentes usuarios de ayahuasca ritual, que puntuaron igual que los controles en la mayoría de las pruebas neuropsicológicas

DISCUSIÓN

utilizadas, si bien encontraron puntuaciones significativamente peores en algunos subtests de memoria del test WHO/UCLA de aprendizaje auditivo verbal, estando los resultados, en cualquier caso, dentro del rango de la normalidad. Halpern et al. (2005) no encontraron deterioro neuropsicológico en un grupo de usuarios a largo plazo de peyote de la Iglesia Nativa Americana. Las pruebas incluyeron el test de Stroop, el test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin y pruebas de memoria de trabajo. Aunque se necesita más investigación antes de sacar conclusiones definitivas con relación a los efectos neuropsicológicos de esta clase de fármacos, basándonos en la evidencia disponible el uso ritual de alucinógenos no parece causar deterioro cognitivo.

La falta de deterioro cognitivo en nuestros usuarios de ayahuasca no se puede atribuir a la falta de sensibilidad de las pruebas neuropsicológicas administradas, ya que se mostraron lo suficientemente sensibles como para diferenciar entre los usuarios y los no usuarios. La tarea de Stroop y el test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin reflejan el rendimiento de diferentes funciones cognitivas como son la atención selectiva, la inhibición de conductas disfuncionales, la memoria de trabajo y el establecimiento de conductas dirigidas a lograr objetivos concretos, y son pruebas que son sensibles a la existencia de lesiones frontales (Miller y Cohen, 2001). Además, estas mismas pruebas se han mostrado útiles para detectar deterioro neuropsicológico en diversos grupos de usuarios de drogas. Por ejemplo, el test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin ha demostrado ser sensible para detectar deficiencias en flexibilidad cognitiva en usuarios no adictos de cocaína (concretamente, en policonsumidores de entre 1-4 gr de cocaína por mes). Esta muestra realizó más errores de perseveración, completó menos categorías y obtuvo peores respuestas a nivel conceptual que sus controles emparejados (Colzato et al., 2009). Además, la prueba de Stroop se mostró sensible en la detección de disfunciones ejecutivas en individuos que consumen alcohol (Le Barre et al., 2010), cocaína (Fernández-Serrano et al., 2012) y anfetaminas (Nestor et al., 2011). También la prueba de Letras y Números del WAIS-III (Fernández-Serrano et al., 2010). En cualquier caso, la detección de diferencias entre los usuarios de drogas y los no usuarios se sabe que está mediada por la duración del período de abstinencia, la severidad del consumo y la duración de la adicción, por el uso concomitante de otros fármacos y por la presencia de psicopatología asociada (Yücel et al. 2007).

Es raro encontrar en la literatura un buen desempeño neuropsicológico en los grupos de consumidores de drogas, a excepción de los estudios mencionados de usuarios de alucinógenos. La investigación en animales ha mostrado que la activación de los receptores 5-HT_{2A} juega un papel esencial en el funcionamiento neuropsicológico normal y en la memoria (Jocham y Ullsperger, 2009; Lane et al., 2008; Passetti et al., 2003; Williams et al., 2002), por lo que es posible que los resultados positivos encontrados tanto en este estudio como en los otros aquí referenciados puedan deberse a la modulación que ejercen los alucinógenos sobre estos receptores cerebrales. Una explicación alternativa para interpretar los resultados encontrados en nuestro estudio puede estar basada en la motivación de nuestros voluntarios para realizar adecuadamente las pruebas. Existen evidencias que muestran que la motivación a la hora de realizar pruebas de rendimiento cognitivo puede, de hecho, mejorar el rendimiento de los usuarios de drogas en las pruebas neuropsicológicas (Macher y Earleywine, 2012). En nuestro estudio en concreto, mientras que los usuarios de ayahuasca reclutados pueden haber estado motivados para demostrarles a los investigadores que la ayahuasca es un fármaco neuropsicológicamente seguro, los controles no tienen por qué haber tenido ninguna motivación en concreto en la realización de las pruebas ya que además no obtenían ningún beneficio social específico derivado de su participación en el estudio.

En cuanto a la capacidad del FrSBe (Escala de Comportamiento de los Sistemas Frontales), un cuestionario de auto-informe utilizado para detectar deterioros conductuales secundarios a déficits frontales, ha mostrado ser sensible al eventual deterioro frontal en diferentes muestras de usuarios de drogas no adictos (Spinella, 2003), así como en diferentes muestras de policonsumidores (Verdejo-García et al., 2006a; Verdejo-García et al., 2006b). Las menores puntuaciones encontradas en nuestros sujetos usuarios de ayahuasca en esta escala concreta es coherente con su mejor rendimiento en las pruebas neuropsicológicas de ejecución. De hecho, este resultado positivo se encontró en ambas muestras tanto en la primera como en la segunda evaluación.

Los datos encontrados tanto en nuestro estudio como en los otros estudios neuropsicológicos previamente citados realizados con usuarios de alucinógenos contrastan también con el amplio cúmulo de evidencias sobre deterioro cognitivo

DISCUSIÓN

encontradas en poblaciones de usuarios de otras drogas de abuso (Yücel et al.2007). Sería interesante que estudios futuros esclarecieran las razones de esta excepción. Si radica en que el ritual ejerce algún tipo de papel protector o si los alucinógenos, pese a poder inducir psicopatología en personas concretas, esta psicopatología no se debe a un daño neuronal evidente sino a una modificación de los circuitos neurales, o a cualquier otra causa.

- *Actitudes ante la vida y bienestar psicosocial*

Todas las puntuaciones del Inventario de Orientación Espiritual (SOI) fueron consistentemente más altas en las dos evaluaciones para ambas muestras de usuarios de ayahuasca, y se mostraron en consonancia con las puntuaciones en la subescala de Auto-Trascendencia del TCI. Sin embargo, no queda claro si la ayahuasca es la responsable de estas puntuaciones, o si ya existían previamente antes del consumo. De hecho, un estudio reciente no pudo encontrar diferencias significativas en espiritualidad después de una sesión de ayahuasca en consumidores noveles, a pesar de que la magnitud de los cambios observados estuviera asociada positivamente con la intensidad de la experiencia y de que los datos cualitativos que se registraron en este estudio revelaran además la presencia durante la experiencia de temas con contenido espiritual comunes a todos los participantes (Trichter et al., 2009). El hecho de que existieran diferencias entre grupos en el SOI puede ser un indicador de que los usuarios de ayahuasca tuvieran una disposición previa a buscar experiencias espirituales y por ello se involucraran activamente en el uso de ayahuasca. En cualquier caso, como el SOI no es una medida de espiritualidad previa al consumo, esta pregunta queda aún por responder.

En nuestra primera evaluación, los usuarios de ayahuasca obtuvieron mayores puntuaciones en propósito en la vida, evaluado con el Test de Propósito Vital (PLT), si bien este hallazgo no se confirmó un año después. De nuevo, el hecho de que las puntuaciones en propósito vital no se mantuvieran en la segunda evaluación pone en duda que fuera el uso de ayahuasca el responsable de las diferencias encontradas, o más bien la fuerte adherencia a una doctrina religiosa, ya que estas mayores puntuaciones en propósito vital son compatibles con la adhesión a una creencia religiosa (Francis y Kaldor, 2001).

De acuerdo con los resultados anteriores, los usuarios de ayahuasca puntuaron más alto en el BIEPS (Escala de Bienestar Psicosocial), una prueba de bienestar psicológico subjetivo. Puntuaciones que se mantuvieron parcialmente en la segunda evaluación.

En conjunto, todos estos resultados apuntan hacia un mejor estado general de salud mental y biopsicosocial en el grupo de ayahuasca con respecto a los sujetos de control, o como mínimo a una ausencia de deterioro asociada al uso repetido del alucinógeno.

- *Limitaciones*

El presente estudio tiene varias limitaciones. Una limitación importante es que los grupos no fueron emparejados respecto a CI premórbido, por lo que no es posible establecer si las diferencias encontradas en las pruebas neuropsicológicas se deben a diferencias ya preexistentes en las capacidades cognitivas o si, por el contrario, la ayahuasca utilizada en un contexto ritual es la responsable de las diferencias observadas. Sin embargo, el hecho de que, en general, los resultados encontrados en la primera evaluación fueran replicados un año después, supone un indicador de que, al menos, la ayahuasca tomada en un marco ritual, no perjudica negativamente la salud mental de los usuarios que mantienen el consumo en el tiempo. Dado que el rendimiento en las pruebas neuropsicológicas en general, y en especial en las pruebas de memoria de trabajo, está muy influenciado por el CI (Oberauer et al., 2005), los estudios futuros deberán controlar esta variable. Debido, por una parte, a la cantidad de pruebas utilizadas en este estudio con el objetivo de tener un mapa lo más representativo posible del perfil del usuario religioso de ayahuasca y, por otra, a las limitaciones intrínsecas al trabajo de campo, que no siempre permite disponer del tiempo suficiente en lugares de difícil estancia como para recoger toda la información que sería deseable para los investigadores, resultó imposible en este estudio concreto administrar pruebas de CI a cada sujeto.

Por otra parte, y desde un punto de vista estadístico, la implementación en este estudio de muchas variables puede haber aumentado la incidencia de errores de tipo I. De nuevo, dada la dificultad de acceder a poblaciones que utilizan ayahuasca, se optó por administrar una amplia batería de tests y cuestionarios con el objetivo de recoger la mayor cantidad de información posible, aun a riesgo de caer en dicho sesgo.

DISCUSIÓN

Por último, además de los problemas asociados con la utilización de cuestionarios de auto-informe para evaluar diferentes aspectos de la salud mental y al posible sesgo derivado de la posible mayor motivación mencionada anteriormente por parte de los grupos de usuarios de ayahuasca, otra limitación, al menos con relación a la evaluación de la incidencia de índices de psicopatología, puede haber sido el sesgo de autoselección, también ya mencionado. Eventualmente, los sujetos evaluados pueden haber sido aquellos que no experimentan las potenciales consecuencias negativas neuropsiquiátricas derivadas del uso de ayahuasca. En este sentido, aquellos sujetos que sufren las consecuencias adversas pueden haber abandonado por completo el consumo y, en consecuencia, resultar altamente inaccesibles para los investigadores. Futuras investigaciones sobre los efectos neuropsiquiátricos del uso de la ayahuasca idealmente deberían incluir personas que la utilizaron regularmente en el pasado, pero que por los motivos que fuera decidieron interrumpir su uso.

CONCLUSIONES

- El uso continuado de ayahuasca en un marco ritual no demostró cumplir criterios de adicción de acuerdo a los indicadores biopsicosociales incluidos en el ASI. El uso continuado de ayahuasca no parece estar asociado a los efectos biopsicosociales nocivos ocasionados por las drogas de abuso.
- Los grupos de usuarios de ayahuasca puntuaron más alto que sus respectivos controles en la subescala ASI-Uso de Drogas, pero ello es debido a que en el cálculo de dicho indicador se contempló el uso de ayahuasca. De hecho, dichos grupos puntuaron por debajo de sus respectivos controles en la escala ASI-Uso de Alcohol. Esta diferencia se mantuvo en la segunda evaluación.
- Se encontraron diferencias entre los grupos de ayahuasca y los de control en algunas dimensiones y subdimensiones de Temperamento en personalidad. Los grupos ayahuasca tienen más Evitación del Daño (ED) y menos Dependencia de la Recompensa (DR). La menor DR se mantuvo en la segunda evaluación.
- Se encontraron diferencias entre los grupos ayahuasca y control en algunas dimensiones y subdimensiones de Temperamento en personalidad. Los usuarios de ayahuasca puntuaron más bajo en Autodirección (AD) y más alto en Auto-Trascendencia (AT). Estas puntuaciones se mantuvieron en la segunda evaluación.
- La incidencia de sintomatología psicopatológica fue menor en los consumidores de ayahuasca, manteniéndose esa menor incidencia en la segunda evaluación, excepto para Somatización y Depresión. Teniendo en cuenta la frecuente asociación entre sustancias psicoactivas y psicopatología, la ayahuasca no parecería mostrar el perfil referido habitualmente para las drogas de abuso. Sin embargo, el hecho de que se hayan documentado casos de trastornos psiquiátricos secundarios al uso de ayahuasca deja abierta la posibilidad de que las personas que persisten en su uso sean aquellas más resistentes a sus posibles efectos deletéreos.
- Se evidenció un mejor rendimiento neuropsicológico en los consumidores de ayahuasca. De acuerdo tanto a la pruebas objetivas como al cuestionario de

CONCLUSIONES

autoinforme. Este mejor rendimiento neuropsicológico se mantuvo en general estable para la segunda evaluación.

- Los consumidores de ayahuasca mostraron mayores propósitos de vida y mayor espiritualidad que los controles. En la segunda evaluación solo se mantuvo estable la mayor diferencia en espiritualidad.
- Los consumidores de ayahuasca mostraron mayor bienestar psicológico y social que los controles, manteniéndose las puntuaciones en la Escala Global y en la de Vínculos.

REFERENCIAS

- Aghajanian, G.K. y Marek, G.J. (1997), "Serotonin induces excitatory postsynaptic potentials in apical dendrites of neocortical pyramidal cells", *Neuropharmacology*, Vol. 36 No. 4-5, pp. 589-99.
- Airaksinen, M.M. y Kari, I. (1981), "Beta-carbolines, psychoactive compounds in the mammalian body. Part I: Occurrence, origin and metabolism", *Medical Biology*, Vol. 59 No 1, pp. 21– 34.
- Araneda, R. y Andrade, R. (1991), "5-Hydroxytryptamine₂ and 5-hydroxytryptamine 1A receptors mediate opposing responses on membrane excitability in rat association cortex", *Neuroscience*, Vol. 40 No. 2, pp. 399-412.
- Barbanoj, M.J., Riba, J., Clos, S., Giménez, S., Grasa, E. y Romero, S. (2008), "Daytime ayahuasca administration modulates REM and slow-wave sleep in healthy volunteers", *Psychopharmacology (Berl)*, Vol. 196 No 2, pp. 315-26.
- Barbosa, P.C., Giglio, J.S. y Dalgalarondo, P. (2005), "Altered states of consciousness and short-term psychological after-effects induced by the first time ritual use of ayahuasca in an urban context in Brazil", *Journal of Psychoactive Drugs*, Vol. 37 No 2, pp. 193-201.
- Barbosa, P.C., Cazorla, I.M., Giglio, J.S. y Strassman R. (2009), "A six-month prospective evaluation of personality traits, psychiatric symptoms and quality of life in ayahuasca-naïve subjects", *Journal of Psychoactive Drugs*, Vol. 41 No 3, pp. 205-12.
- Barker, S.A., Monti, J.A. y Christian, S.T. (1981), "N,N-Dimethyltryptamine: an endogenous hallucinogen". *International Review of Neurobiology*, Vol. 22, pp. 83-110.
- Barker, S.A., Littlefield-Chaubaud, M.A. y David, C. (2001), "Distribution of the hallucinogens N,N-dimethyltryptamine and 5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine in rat brain following intraperitoneal injection: application of a new solid-phase extraction LC-APcI-MS-MS-isotope dilution method", *Journal of Chromatography B*, Vol. 751 No 1, pp. 37-47.

REFERENCIAS

- Barker, S.A., McIlhenny, E.H. y Strassman, R. (2012), "A critical review of reports of endogenous psychedelic N, N-dimethyltryptamines in humans: 1955-2010", *Drug Testing and Analysis*, Vol. 4 No. 7-8, pp. 617-35.
- Brabec de Mori, B. (2011), "Tracing hallucinations. Contributing to a critical ethnohistory of ayahuasca usage in the Peruvian Amazon", en Labate, B.C. y Jungaberle, H. (Eds.), *The internationalization of Ayahuasca*, LIT-Verlag, Zürich, pp. 23-47.
- Brasiliano, S. y Hochgraf, P.B. (2006), "A influência da comorbidade com transtornos alimentares na apresentação de mulheres dependentes de substâncias psicoativas", *Revista de Psiquiatria Clínica*, Vol. 33 No 3, pp. 134-144. Disponible en: <http://www.scielo.br/pdf/rpc/v33n3/a03v33n3.pdf> (consulta: 1 Octubre 2012).
- Brierley, D.I. y Davidson, C. (2012), "Developments in harmine pharmacology - Implications for ayahuasca use and drug-dependence treatment", *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, Vol. 39 No 2, pp. 263-272.
- Buckholtz, N.S. y Boggan, W.O. (1976), "Effects of tetrahydro-beta-carbolines on monoamine oxidase and serotonin uptake in mouse brain", *Biochemical Pharmacology*, Vol. 25 No 20, pp. 2319-21.
- Buckholtz, N.S. y Boggan, W.O. (1977), "Monoamine oxidase inhibition in brain and liver produced by B-carbolines: structure-activity relationships and substrate specificity", *Biochemical Pharmacology*, Vol. 26 No 21, pp. 1991-1996.
- Bunzow, J.R., Sonders, M.S., Arttamangkul, S., Harrison, L.M., Zhang, G., Quigley, D.I., Darland, T., Suchland, K.L., Pasumamula, S., Kennedy, J.L., Olson, S.B., Magenis, R.E., Amara, S.G. y Grandy, D.K. (2001), "Amphetamine, 3,4-methylenedioxymethamphetamine, lysergic acid diethylamide, and metabolites of the catecholamine neurotransmitters are agonists of a rat trace amine receptor", *Molecular Pharmacology*, Vol 60 No 6, pp. 1181-1188..
- Büttner, A. (2011), "Review: The neuropathology of drug abuse". *Neuropathology and Applied Neurobiology*, Vol. 37 No 2, pp. 118-34.

- Callaway, J.C., Airaksinen, M.M., McKenna, D.J., Brito, G.S. y Grob, C.S. (1994). "Platelet serotonin uptake sites increased in drinkers of ayahuasca", *Psychopharmacology (Berl)*, Vol. 116 No 3, pp. 385– 387.
- Callaway, J.C., Raymon, L.P., Hearn, W.L., McKenna, D.J., Grob, C.S., Brito, G.S. y Mash, D.C. (1996), "Quantitation of N,N-dimethyltryptamine and harmala alkaloids in human plasma after oral dosing with ayahuasca". *Journal of Analytical Toxicology*, Vol. 20 No 6, pp. 492-7.
- 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*, Vol. 65 No 3, pp. 243- 256.
- Callaway, J.C., Grob, C.S., McKenna, D.J., Nichols, D.E., Shulgin, A. y Tupper, K.W. (2006), "A demand for clarity regarding a case report on the ingestion of 5-methoxy-N, N-dimethyltryptamine (5-MeO-DMT) in an Ayahuasca preparation", *Journal of Analytical Toxicology*, Vol. 30, No 6, pp. 406-7.
- Carise, D. (2005), "Clients Presenting for Substance Abuse Treatment - ASI Differences Across Countries", paper presented at the NIDA International Forum: Linking Drug Abuse and HIV/AIDS Research, Orlando, FL, USA, June 17–20.
- Casullo, M.M. y Castro, A. (2000). "Evaluación del bienestar psicológico en estudiantes adolescentes argentinos", *Revista de Psicología. Pontificia Universidad Católica del Perú*, Vol. XVIII No 1, pp. 35-68.
- Cloninger, C.R., Przybeck, T.R. y Svrakic, D.M. (1991), "The Tridimensional Personality Questionnaire: U.S. normative data", *Psychological Reports*, Vol. 69 No 3 Pt 1, pp. 1047-1057.
- Cloninger, C.R., Przybeck, T.R., Svrakic, D.M. y Wttzel, R.D. (1994), *The Temperament and Character Inventory (T.C.I.): A guide to its development and use*, Washington University, St. Louis, MO.

REFERENCIAS

- Colzato, L.S., Huizinga, M. y Hommel, B. (2009), "Recreational cocaine polydrug use impairs cognitive flexibility but not working memory", *Psychopharmacology (Berl)*, Vol. 207 No 2, pp. 225–34.
- Cottler, L.B., Robins, L.N., Grant, B.F., Blaine, J., Towle, L.H., Wittchen, H.U. y Sartorius, N. (1991), "The CIDI-core substance abuse and dependence questions: cross-cultural and nosological issues. The WHO/ADAMHA Field Trial", *British Journal of Psychiatry*, Vol. 159, No. 653-58.
- Cozzi, N.V., Gopalakrishnan, A., Anderson, L.L., Feih, J.T., Shulgin, A.T., Daley, P.F. y Ruoho, A.E. (2009), "Dimethyltryptamine and other hallucinogenic tryptamines exhibit substrate behavior at the serotonin uptake transporter and the vesicle monoamine transporter". *Journal of Neural Transmission*. Vol. 116 No 12, pp. 1591-99.
- Crumbaugh, J.C. y Maholick, L.T. (1976), *The purpose in life test*, Psychometric Affiliates. Murfreesboro, TN.
- Da Silveira, D.X., Grob, C.S., de Rios, M.D., Lopez, E., Alonso, L.K., Tacla, C. y Doering-Silveira, E. (2005), "Ayahuasca in adolescence: a preliminary psychiatric assessment", *Journal of Psychoactive Drugs*, Vol. 37 No 2, pp. 129-33.
- Davis, W. (2004), *El río: exploraciones y descubrimientos en la selva amazónica*, traducido por Suescún Oeña, N., Pre-Textos, Valencia.
- de Araujo, D.B., Ribeiro, S., Cecchi, G.A., Carvalho, F.M., Sanchez, T.A., Pinto, J.P., de Martinis, B.S., Crippa, J.A., Hallak, J.E. y Santos, A.C. (2011), "Seeing with the eyes shut: Neural basis of enhanced imagery following ayahuasca ingestión". *Human Brain Mapping*, doi: 10.1002/hbm.21381.
- de Carvajal, G. (1542), *Descubrimiento del Río de las Amazonas por el Capitán Francisco de Orellana*. Disponible en: <http://www.elpais.com/static/especiales/2011/babelia/flash/book.swf> (consulta: 1 Octubre 2012).

- de la Cal Ovejero, F. (2007), *Relatos del Santo Daime. Ayahuasca en Brasil*, Editorial Manuscritos. Madrid.
- de la Cal Ovejero, F. y de la Cal Ovejero, J.C. (2009), *Viaje al traspasado corazón del mundo. Rebuscando Eldorado*, Editorial Manuscritos, Madrid.
- Derogatis, L.R. (2001), *Cuestionario de 90 síntomas (SCL-90-R)*. TEA Ediciones, S.A., Madrid.
- Doering-Silveira, E., Grob, C.S., de Rios, M.D., Lopez, E., Alonso, L.K., Tacla, C. y Da Silveira, D.X. (2005a), "Report on psychoactive drug use among adolescents using ayahuasca within a religious context", *Journal of Psychoactive Drugs*, Vol. 37 No 2, pp. 141-44.
- Doering-Silveira, E., Lopez, E., Grob, C.S., de Rios, M.D., Alonso, L.K., Tacla, C., Shirakawa, I., Bertolucci, P.H. y Da Silveira, D.X. (2005b), "Ayahuasca in adolescence: a neuropsychological assessment", *Journal of Psychoactive Drugs*, Vol 37 No 2, pp. 123-28.
- dos Santos, R.G. (Ed.), (2011a), *The Ethnopharmacology of Ayahuasca*, Transworld Research Network, Kerala, India. Ebook. Disponible en: <http://www.trnres.com/ebookcontents.php?id=93> (consulta: 1 Octubre 2012)
- dos Santos, R.G. (2011b), *Pharmacology of Ayahuasca administered in repeated doses: subjective, cardiovascular and autonomic effects*. Universitat Autònoma de Barcelona - UAB, Dep. Farmacologia, Terapèutica i Toxicologia, Barcelona (Tesis Doctoral). Disponible en: <http://tdx.cesca.cat/handle/10803/83979?show=full> (consulta: 1 Octubre 2012).
- dos Santos, R.G., Valle, M., Bouso, J.C., Nomdedéu, J.F., Rodríguez-Espinosa, J., McIlhenny, E.H., Barker, S.A., Barbanoj, M.J. y Riba, J. (2011), "Autonomic, neuroendocrine, and immunological effects of ayahuasca: a comparative study with d-amphetamine", *Journal of Clinical Psychopharmacology*, Vol 31 No 6, pp. 717-26.

REFERENCIAS

- dos Santos, R.G., Grasa, E., Valle, M., Ballester, M.R., Bouso, J.C., Nomdedéu J.F., Homs, R., Barbanj, M.J. y Riba, J. (2012), “Pharmacology of ayahuasca administered in two repeated doses”, *Psychopharmacology (Berl.)*, Vol 219 No 4, 1039-53.
- Elkins, D.N., Hedstrom, L.J., Hughes, L.L., Leaf, J.A. y Saunders, C. (1988), “Toward phenomenological spirituality: Definition, description, and measurement”, *Journal of Humanistic Psychology*, Vo. 28 No. 4, pp. 5-18.
- Ernfors, P., Ibañez, C.F., Ebendal, T., Olson, L., Persson, H. (1990), “Molecular cloning and neurotrophic activities of a protein with structural similarities to nerve growth factor; developmental and topographical expression in the brain”, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, Vol. 87 No 14, pp. 5454-58.
- Fericgla, J.M. (1994), *Los jíbaros, cazadores de sueños. Diario de un antropólogo entre los shuar*, Integral, Barcelona.
- Fericgla, J.M. (1997), *Al trasluz de la ayahuasca. Antropología cognitiva, oniromancia y conciencias alternativas*, Los libros de la Liebre de Marzo, Barcelona.
- Fernández-Serrano, M.J., Pérez-García, M., Schmidt Río-Valle, J. y Verdejo-García, A. (2010), “Neuropsychological consequences of alcohol and drug abuse on different components of executive functions”, *Journal of Psychopharmacology*, Vol. 24 No 9, pp. 1317–32.
- Fernández-Serrano, M.J., Perales, J.C., Moreno-López, L., Pérez-García, M. y Verdejo-García, A. (2012), “Neuropsychological profiling of impulsivity and compulsivity in cocaine dependent individuals”, *Psychopharmacology (Berl.)*, Vol. 219 No., pp. 673-83.
- Fontanilla, D., Johannessen, M., Hajipour, A.R., Cozzi, N.V., Jackson, M.B., Ruoho, A.E. (2009), “The hallucinogen N,N-dimethyltryptamine (DMT) is an endogenous sigma-1 receptor regulator”, *Science*, Vol 323 No. 5916, pp. 934-37.

- Francis, L. y Kaldor, P. (2001), "The relationship between religion and purpose in life in an Australian Population Survey", *Research in the Social Scientific Study of Religion*, Vol 12, pp. 53-63.
- Frankel, P.S. y Cunningham, K.A. (2002), "The hallucinogen d-lysergic acid diethylamide (d-LSD) induces the immediate-early gene c-Fos in rat forebrain", *Brain Research*, Vol. 958 No. 2, pp. 251-60.
- Frecka, E., White, K.D. y Luna, L.E. (2003), "Effects of the Amazonian psychoactive beverage Ayahuasca on binocular rivalry: interhemispheric switching or interhemispheric fusion?", *Journal of Psychoactive Drugs*, Vol. 35 No 3, pp. 367-74.
- Frecka, E., White, K.D. y Luna, L.E. (2004), "Effects of ayahuasca on binocular rivalry with dichoptic stimulus alternation", *Psychopharmacology (Berl.)*, Vol. 173 No 1-2, pp. 79-87.
- Fuentes, D., Tavares, H., Camargo, C.H.P. y Gorenstein, C. (2000), "Inventário de Temperamento e de Carácter de Cloninger – Validação da versão em Português", en Gorenstein, C., Camargo, C.H.P. y Zuardi, A.V. (Eds.), *Escala de Avaliação Clínica em Psiquiatria e Psicofarmacologia*, Lemos Editorial, São Paulo, Brasil, pp. 363-369.
- Gable, R.S. (2007), "Risk assessment of ritual use of oral dimethyltryptamine (DMT) and harmala alkaloids", *Addiction*, Vol. 102 No 1, pp. 24-34.
- Gewirtz, J.C., Chen, A.C., Terwilliger, R., Duman, R.C. y Marek, G.J. (2002), "Modulation of DOI-induced increases in cortical BDNF expression by group II mGlu receptors", *Pharmacology Biochemistry & Behavior*, Vol. 73 No 2, pp. 317-326.
- Glennon, R.A., Dukat, M., Grella, B., Hong, S., Costantino, L., Teitler, M., Smith, C., Egan, C., Davis, K. y Mattson, M.V. (2000), "Binding of β -carbolines and related agents at serotonin (5-HT₂ and 5-HT_{1A}), dopamine (D₂) and benzodiazepine receptors", *Drug and Alcohol Dependence*, Vol. 60 No. 2, pp. 121-132.

REFERENCIAS

- Goldberg, E. (2002), *El cerebro ejecutivo: lóbulos frontales y mente civilizada*, traducido por García Sanz, J, Crítica, Barcelona.
- Golden, C.J. (1994), *Stroop, test de colores y palabras*, TEA Ediciones, S.A., Madrid.
- González-Maeso, J., Ang, R.L., Yuen, T., Chan, P., Weisstaub, N.V., López-Giménez, J.F., Zhou, M., Okawa, Y., Callado, L.F., Milligan, G., Gingrich, J.A., Filizola, M., Meana, J.J. y Sealfon, S.C. (2008), "Identification of a serotonin/glutamate receptor complex implicated in psychosis", *Nature*, Vol. 452 No 7183, pp. 93-7.
- Grace, J. y Malloy, P.F. (2001), *FrSBe. Frontal Systems Behavior Scale. Professional Manual*. Psychological Assessment Resources, Inc., Lutz, FL.
- Gregg, L., Barrowclough, C. y Haddock, G. (2007), "Reasons for increased substance use in psychosis", *Clinical Psychology Review*, Vol. 27 No. 4, pp. 494-510.
- Gresch, P.J., Strickland, L.V. y Sanders-Bush, E. (2002), "Lysergic acid diethylamide-induced Fos expression in rat brain: role of serotonin-2A receptors", *Neuroscience*, Vol. 114 No. 3, pp. 707-13.
- Grispoon, L. y Bakalar, J.B. (1979), *Psychedelic drugs reconsidered*. Basic Books, New York, NY, USA.
- Grob, C.S., McKenna, D.J., Callaway, J.C., Brito, G.S., Neves, E.S., Oberlaender, G., Saide, O.L., Labigalini, E., Tacla, C., Miranda, C.T., Strassman, R.J. y Boone, K.B. (1996), "Human psychopharmacology of hoasca, a plant hallucinogen used in ritual context in Brazil". *Journal of Nervous and Mental Disease*, Vol. 184 No. 2, pp. 86-94.
- Gutiérrez, F., Sangorrín, J., Martín-Santos, R., Torres, X. y Torrens, M. (2002), "Measuring the core features of personality disorders in substance abusers using the Temperament and Character Inventory (TCI)", *Journal of Personality Disorders*, Vol.16 No. 4, pp. 344-59.

- Halpern, J.H., Sherwood, A.R., Hudson, J.I., Yurgelun-Todd, D. y Pope, H.G. (2005), “Psychological and cognitive effects of long-term peyote use among Native Americans”, *Biological Psychiatry*, Vol. 58 No. 8, pp. 624-631.
- Halpern, J.H., Sherwood, A.R., Passie, T., Blackwell, K.C. y Rutenber, A.J. (2008), “Evidence of health and safety in American members of a religion who use a hallucinogenic sacrament”, *Medical Science Monitor*, Vol.14 No. 8, pp. SR15-22.
- Heaton, R.K., Chelune, G.J., Talley, J.L., Kay, G.G. y Curtis, G. (2001), *Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin*, TEA Ediciones, Madrid.
- Herrero, M.J., Domingo-Salvany, A., Torrens, M., Brugal, M.T., Gutiérrez, F. e Itinere Investigators. (2008), “Personality profile in young current regular users of cocaine”, *Substance Use and Misuse*, Vol. 43, No. 10, pp. 1378-94.
- Hofer, M., Pagliusi, S.R., Hohn, A., Leibrock, J. y Barde, Y.A. (1990), “Regional distribution of brain-derived neurotrophic factor mRNA in the adult mouse brain”, *EMBO Journal*, Vol. 9 No. 8, pp. 2459-64.
- Instituto Nacional de Cultura, Perú (2008), *Resolución Directoral Nacional N° 836/INC “Declaran Patrimonio Cultural de la Nación a los conocimientos y usos tradicionales del Ayahuasca practicados por comunidades nativas amazónicas*, Fecha de Promulgación: 24/06/2008, Fecha de publicación: 12/07/2008, Disponible en: http://www.crespial.org/new/public_filesfile/legislacionperu.pdf (consulta: 1 Octubre 2012).
- JIFE. Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes (2010). *Informe 2010*, Disponible en: http://www.incb.org/pdf/annual-report/2010/es/Spanish_pdf (consulta: 1 Octubre 2012).
- Jocham, G. y Ullsperger, M. (2009), “Neuropharmacology of performance monitoring”, *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, Vol. 33 No. 1, pp. 48–60.

REFERENCIAS

- Kłodzinska, A., Bijak, M., Tokarski, K. y Pilc, A. (2002), "Group II mGlu receptor agonists inhibit behavioural and electrophysiological effects of DOI in mice", *Pharmacology Biochemistry & Behavior*, Vol. 73 No. 2, pp. 327-32.
- Labate, B.C. (2004), *A reinvenção do uso da ayahuasca nos centros urbanos*, Mercado de Letras, Campinas, Brasil.
- Labate, B.C. y Araújo, W.S. (Eds.), (2004), *O uso ritual da ayahuasca*, 2ª ed, Campinas, Mercado de Letras.
- Labate, B.C. y Jungaberle H. (Eds.), (2011), *The Internationalization of Ayahuasca*, Lit Verlag, Zürich.
- Labate B.C. y Feeney K. (2012), "Ayahuasca and the process of regulation in Brazil and internationally: Implications and challenges", *International Journal of Drug Policy*, Vol. 23 No. 2, pp. 154-61.
- Labate, B.C., Santana, I. y Santos, R.G. (2008), *Ayahuasca religions. A comprehensive bibliography & critical essays*, MAPS: Santa Cruz, CA.
- Lamas, X., Farré, M., Llorente, M. y Camí, J. (1994), "Spanish version of the 49-item short form of the Addiction Research Center Inventory (ARCI)", *Drug and Alcohol Dependence*, Vol. 35 No. 3, 203-39.
- Lane, H.Y., Liu, Y.C., Huang, C.L., Hsieh, C.L., Chang, Y.L., Chang, L. Chang Y-C, y Chang W-H. (2008) "Prefrontal executive function and D1, D3, 5-HT2A and 5-HT6 receptor gene variations in healthy adults", *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, Vol. 33 No. 1, pp. 47-53.
- Le Berre, A.P., Pinon, K., Vabret, F., Pitel, A.L., Allain, P., Eustache, F. y Beaunieux, H. (2010), "Study of metamemory in patients with chronic alcoholism using a feeling-of-knowing episodic memory task", *Alcoholism: Clinical & Experimental Research*, Vol. 34 No. 11, pp. 1888-98.

-
- Levine, E.S. y Black, I.B. (1997), "Trophic factors, synaptic plasticity, and memory", *Annals of the New York Academy of Sciences*, 835, pp. 12-19.
- Lima, F., Naves, M., Motta, J., Migueli, J., Brito, G. y et al. (2002), "Sistema de Monitoramento Psiquiátrico em Usuários do Chá Hoasca", *Revista Brasileira de Psiquiatria*, Vol. 24, No. 2, Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1590/S1516-44462002000600014> (consulta: 1 Octubre 2012).
- Llagostera, A., Torres, Cm., y Costa, M.A. (1988), "El complejo psicotrópico en Solcor-3 (San Pedro de Atacama)", *Estudios Atácamenos*, Vol. 9, pp. 61-98. MChAP (Museo Chileno de Arte Precolombino).
- López-Pavillard, S. (2008), *Recepción de la ayahuasca en España*. Tesis T.F.M. (Trabajo Fin de Máster). Universidad Complutense de Madrid, Madrid, Disponible en: <http://eprints.ucm.es/7922/>, (consulta: 1 Octubre 2012).
- Luna, L.E. (1986a), "Bibliografía sobre el ayahuasca", *América indígena*, Vol. 46 No. 1, pp. 235-245.
- Luna, L.E. (1986b), "Apéndices", *América indígena*, Vol. 46 No. 1, pp. 247-251.
- Macher, R.B. y Earleywine. M. (2012), "Enhancing neuropsychological performance in chronic cannabis users: The role of motivation", *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, Vol. 34 No. 4, pp. 405-15.
- MacLean, K.A., Johnson, M.W. y Griffiths, R.R. (2011), "Mystical experiences occasioned by the hallucinogen psilocybin lead to increases in the personality domain of openness", *Journal of Psychopharmacology*, Vol. 25 No. 11, pp. 1453-61.
- MacRae, E. (1992), *Guided by the moon. Shamanism and the ritual use of ayahuasca in the Santo Daime religion in Brazil*, Ebook, Disponible en: <http://www.neip.info/downloads/edward/acks.htm> (consulta: 1 Octubre 2012).

REFERENCIAS

- Maj, M., D'Elia, L., Satz, P., Janssen, R., Zaudig, M., Uchiyama, C., Starace, F., Galderisi, S., Chervinsky, A, y World Health Organization, Division of Mental Health/Global Programme on AIDS. (1993), "Evaluation of two new neuropsychological tests designed to minimize cultural bias in the assessment of HIV-1 seropositive persons: a WHO study". *Archives of Clinical Neuropsychology*, Vol. 8 No. 2, pp. 123-35.
- Marek, G.J., Wright, R.A., Gewirtz, J.C. y Schoepp, D.D. (2001), "A major role for thalamocortical afferents in serotonergic hallucinogen receptor function in the rat neocortex", *Neuroscience*, Vol. 105 No. 2, pp. 379-92.
- Mathias, A.C.R., Vargens, R.W., Kessler, F.H. y Cruz, M.S. (2009), "Differences in addiction severity between social and probable pathological gamblers among substance abusers in treatment in Rio de Janeiro", *International Journal of Mental Health and Addiction*, Vol. 7 No. 1, pp. 239-49.
- McKenna, D.J. (1999), "Ayahuasca: an ethnopharmacologic history", en Metzner, R. (Ed.), *Ayahuasca: Hallucinogens, Consciousness, and the Spirit of Nature*, Thunder's Mouth Press, New York, NY.
- McKenna, D.J. (2004), "Clinical investigations of the therapeutic potential of ayahuasca: rationale and regulatory challenges". *Pharmacology & Therapeutics*, Vol. 102 No. 2, pp. 111-29.
- McKenna, D.J. y Towers, G.H.N. (1984), "Biochemistry and pharmacology of tryptamine and beta-carboline derivatives: a minireview", *Journal of Psychoactive Drugs*, Vol. 16 No. 4, pp. 347-58.
- McKenna, D.J., Luna, L.E. y Towers, C.H.N. (1986), "Ingredientes biodinámicos en las plantas que se mezclan al Ayahuasca. Una farmacopea tradicional no investigada", *América Indígena*, Vol. 46 No. 1, pp.73-100.

- Mckenna, D.J., Callaway, J.C. y Grob, C.S. (1998), "The scientific investigation of Ayahuasca: a review of past and current research". *The Heffter Review of Psychedelic Research*, Vol. 1, pp. 65-77, Disponible en: http://www.erowid.org/chemicals/ayahuasca/ayahuasca_journal3.shtml (consulta: 1 Octubre 2012).
- McLellan, A.T., Kushner, H., Metzger, D., Peters, R., Smith, I., Grissom, G., Pettinati, H. y Argeriou, M. (1992), "The Fifth Edition of the Addiction Severity Index", *Journal of Substance Abuse Treatment*, Vol. 9 No. 3, pp. 199-213.
- McLellan, A.T., Cacciola, J.C., Alterman, A.I., Rikoon, S.H. y Carise, D. (2006), "The Addiction Severity Index at 25: origins, contributions and transitions". *American Journal on Addictions*, Vol. 15 No. 2, pp. 113-24.
- Miller, E.K., Cohen, J.D. (2001), "An integrative theory of prefrontal cortex function". *Annual Review of Neuroscience*, Vol. 24, pp. 167-202.
- Moreno, J.L., Holloway, T., Albizu, L., Sealfon, S.C. y González-Maeso, J. (2011), "Metabotropic glutamate mGlu2 receptor is necessary for the pharmacological and behavioral effects induced by hallucinogenic 5-HT_{2A} receptor agonists", *Neuroscience Letters*, Vol. 493 No. 3, pp. 76-9.
- Naranajo, C. (1967), "Psychotropic properties of the harmala Alkaloids", En Efron, D.H., Holmstedt, B. y Kline, N.S. (Eds.), *Ethnopharmacologic search for psychoactive drugs*, U.S. Department of Health, Education, and Welfare, Whashington WA, pp. 385-91.
- Naranjo, C. (1987), "Ayahuasca Imagery and the Therapeutic Property of the harmala alkaloids", *Journal of Mental Imagery*, Vol. 11 No. 2, pp. 131-136.
- Naranjo, P. (1959), "Estudio comparativo de la harmina, la dietilamida del ácido lisérgico (LSD-25) y la mescalina", *Revista de la Confederación Médica Panamericana*, Vol. 6, pp. 1-8.

REFERENCIAS

- Naranjo, P. (1986), “El *ayahuasca* en la arqueología ecuatoriana”, *América indígena*, Vol. 46 No. 1, pp. 117-127.
- Narby, J. (1997), *La serpiente cósmica. El ADN y los orígenes del saber*, Takiwasi, Tarapoto, Perú.
- Nestor, L.J., Ghahremani, D.G., Monterosso, J. y London, E.D. (2011), “Prefrontal hypoactivation during cognitive control in early abstinent methamphetamine-dependent subjects”, *Psychiatry Research*, Vol. 194 No. 3, pp. 287-95.
- Oberauer, K., Schulze, R., Wilhelm, O. y Süß, H.M. (2005), “Working memory and intelligence—their correlation and their relation: comment on Ackerman, Beier, and Boyle”, *Psychological Bulletin*, Vol. 131 No. 1, pp. 61–65.
- Ogalde, J.P., Arriaza, B.T. y Soto, E.C. (2009), “Identification of psychoactive alkaloids in ancient Andean human hair by gas chromatography/mass spectrometry”, *Journal of Archaeological Science*, Vol. 36 No. 2, pp. 467-72.
- Ott, J. (1999), “Pharmahuasca: human pharmacology of oral DMT plus harmine”, *Journal of Psychoactive Drugs*, Vol. 31 No. 2, pp. 171-177.
- Ott, J. (2004), *Pharmactheon: Drogas enteogénicas, sus fuentes vegetales y su historia*, traducido por Riba, J, La Liebre de Marzo, Barcelona.
- Ott, J. (2006), *Análogos de la Ayahuasca*, traducido por Ott, J., Ediciones Amargord, Madrid.
- Passetti, F., Dalley, J.W. y Robbins, T.W. (2003), “Double dissociation of serotonergic and dopaminergic mechanisms on attentional performance using a rodent five-choice reaction time task”, *Psychopharmacology (Berl.)*, Vol. 165 No. 2, pp. 136-45.
- Pedrero-Pérez, E.J. (2006a), “Diferencias de personalidad entre adictos a sustancias y población general. Estudio con el TCI-R de casos clínicos con controles emparejados”, *Adicciones*, Vol. 18 No. 3, pp. 135-48.

- Pedrero-Pérez, E.J. (2006b), “Temperamento, carácter y trastornos de la personalidad. Aplicación del TCI-R a una muestra de consumidores de drogas en tratamiento y su relación con el MCMI-II”, *Adicciones*, Vol. 18 No. 2, pp. 135-148.
- Pedrero-Perez, E.J. y Rojo-Mota, G. (2008), “Diferencias de personalidad entre adictos a sustancias y población general. Estudio con el TCI-R de casos clínicos con controles emparejados”, *Adicciones*, Vol. 20 No. 3, pp. 251-61.
- Pechansky, F., von Diemen, L., Kessler, F., Hirakata, V., Metzger, D. y Woody, G.E. (2003), “Preliminary estimates of human immunodeficiency virus prevalence and incidence among cocaine abusers of Porto Alegre, Brazil”. *Journal of Urban Health*, Vol. 80 No. 1, pp. 115-26.
- Pennes, H.H. y Hoch, P.H. (1957), “Psychotomimetics, clinical and theoretical considerations: harmine, WIN-299 and nalline”, *American Journal of Psychiatry*, Vol. 113 No. 10, pp. 887-892.
- Plotkin, M.J. (1993), *Tales of a Shaman's Apprentice: An ethnobotanist searches for new medicines in the Amazon rain forest*. Viking, New York, NY.
- Polari de Alberga, A. (1994), *Ayahuasca*, Obelisco, Barcelona.
- Riba, J. (2003), *Human Pharmacology of Ayahuasca*. Doctoral Thesis: Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, Disponible en: <http://www.tdx.cesca.es/TDX-0701104-165104>. Accessed in 05/10/2011 (consulta: 1 Octubre 2012).
- Riba, J. y Barbanoj, M.J. (2005), “Bringing ayahuasca to the clinical research laboratory”, *Journal of Psychoactive Drugs*, Vol. 37 No. 2, pp. 219-30.
- Riba, J., Rodríguez-Fornells, A., Strassman, R.J. y Barbanoj, M.J. (2001a), “Psychometric assessment of the Hallucinogen Rating Scale”, *Drug and Alcohol Dependence*, Vol. 62 No. 3, pp. 215-23.

REFERENCIAS

- Riba, J., Rodríguez-Fornells, A., Urbano, G., Morte, A., Antonijoan, R., Montero, M., Callaway, J.C. y Barbanoj, M.J. (2001b), "Subjective effects and tolerability of the South American psychoactive beverage Ayahuasca in healthy volunteers", *Psychopharmacology (Berl.)*, Vol. 154 No. 1, pp. 85-95.
- Riba, J., Anderer, P., Morte, A., Urbano, G., Jane, F., Saletu, B. y Barbanoj, M.J. (2002a), "Topographic pharmaco-EEG mapping of the effects of the South American psychoactive beverage ayahuasca in healthy volunteers", *British Journal of Clinical Pharmacology*, Vol. 53 No. 6, pp. 613-28.
- Riba, J., Rodríguez-Fornells, A. y Barbanoj, M.J. (2002b), "Effects of ayahuasca on sensory and sensorimotor gating in humans as measured by P50 suppression and prepulse inhibition of the startle reflex, respectively", *Psychopharmacology (Berl.)*, Vol. 165 No. 1, pp. 18-28.
- Riba, J., Valle, M., Urbano, G., Yritia, M., Morte, A. y Barbanoj, M.J. (2003), "Human pharmacology of ayahuasca: subjective and cardiovascular effects, monoamine metabolite excretion, and pharmacokinetics", *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, Vol. 306, No. 1, pp. 73-83.
- Riba, J., Anderer, P., Jane, F., Saletu, B. y Barbanoj, M.J. (2004), "Effects of the South American psychoactive beverage ayahuasca on regional brain electrical activity in humans: a functional neuroimaging study using low-resolution electromagnetic tomography", *Neuropsychobiology*, Vol. 50 No. 1, pp. 89-101.
- Riba, J., Romero, S., Grasa, E., Mena, E., Carrió, I. y Barbanoj, M.J. (2006), "Increased frontal and paralimbic activation following ayahuasca, the pan-Amazonian inebriant", *Psychopharmacology (Berl.)*, Vol. 186 No. 1, pp. 93-8.
- Rodd, R. (2008), "Reassessing the cultural and psychopharmacological significance of Banisteriopsis caapi: preparation, classification and use among the Piaroa of Southern Venezuela", *Journal of Psychoactive Drugs*, Vol. 40 No. 3, pp. 301-307.

- Rodriguez, E., Cavin, J.C., West, J.E. (1982), "The possible role of Amazonian psychoactive plants in the chemotherapy of parasitic worms: a hypothesis", *Journal of Ethnopharmacology*, Vol. 6 No. 3, pp. 303-309.
- Sanchez-Ramos, J.R. (1991), "Banisterine and Parkinson's disease", *Clinical Neuropharmacology*, Vol. 14 No. 5, pp. 391-402.
- Santos, R.G. y Strassman, R.J. (2008), "Ayahuasca and Psychosis", *British Journal of Psychiatry (Online)*, 3 December, disponible en: http://bjp.rcpsych.org/content/190/1/81.2/reply#bjrcpsych_el_22556 (consulta: 1 Octubre 2012).
- Santos, R.G., Landeira-Fernandez, J., Strassman, R.J., Motta, V. y Cruz, A.P.(2007), "Effects of ayahuasca on psychometric measures of anxiety, panic-like and hopelessness in Santo Daime members", *Journal of Ethnopharmacology*, Vol. 112 No. 3, pp. 507-13.
- Schultes, R.E. (1969), "De Plantis toxicariis e mundo novo tropicale commentationes IV", *Harvard Botanical Museum Leaflets*, Harvard University, Vol. 22, pp. 133-64.
- Schultes, R.E. (1976), *Hallucinogenic Plants*, Golden Press, New York, NY.
- Schultes, R.E. y Hofmann, A. (1982), *Plantas de los dioses. Orígenes del uso de los alucinógenos*, traducido por Blanco, A., Fondo de Cultura Económica, México.
- Scruggs, J.L., Patel, S., Bubser, M. y Deutch, A.Y. (2000), "DOI-Induced activation of the cortex: dependence on 5-HT_{2A} heteroceptors on thalamocortical glutamatergic neurons", *Journal of Neuroscience*, Vol. 20 No. 23, pp. 8846-52.
- Serrano-Dueñas, M., Cardozo-Pelaez, F. y Sánchez-Ramos, J.R. (2001), "Effects of Banisteriopsis caapi extract on Parkinson's disease", *The Scientific Review of Alternative Medicine*, Vol. 5 No. 3, pp. 127-132.
- Shanon, B. (2002), *The Antipodes of the Mind: Charting the Phenomenology of the Ayahuasca Experience*, Oxford University Press: Oxford and New York, NY.

REFERENCIAS

- Shen, H.W., Jiang, X.L., Winter, J.C. y Yu, A.M. (2010), "Psychedelic 5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine: metabolism, pharmacokinetics, drug interactions, and pharmacological actions", *Current Drug Metabolism*, Vol. 11 No. 8, pp. 659-66.
- Shulgin, A. y Shulgin, A. (1997), *TIHKAL: the continuation*, Transform Press, Berkeley.
- Slotkin, T.A., Distefano, V. y Au, W.Y. (1970), "Blood levels and urinary excretion of harmine and its metabolites in man and rats", *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, Vol. 173 No. 1, pp. 26-30.
- Smith, R.L., Canton, H., Barret, R.J. y Sanders-Bush, E. (1998), "Agonist properties of N,Ndimethyltryptamine at 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} serotonin receptors", *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, Vol. 61 No. 3, pp. 323-330.
- Spalletta, G., Bria, P. y Caltagirone, C. (2007), "Differences in temperament, character and psychopathology among subjects with different patterns of cannabis use", *Psychopathology*, Vol. 40 No. 1, pp. 29-34.
- Spinella, M. (2003), "Relationship between drug use and prefrontal-associated traits". *Addiction Biology*, Vol. 8 No. 1, pp. 67-74.
- Spruce, R. (1908), *Notes of a botanist on the Amazon and Andes*, Vol. 2, Macmillan, London.
- Stenner, K. (2005), *The Authoritarian Dynamic*, Cambridge University Press, New York, NY.
- Strassman, R.J. (1996), "Human psychopharmacology of N,N-dimethyltryptamine", *Behavioural Brain Research*, Vol. 73, No. 1-2, pp. 121-24.
- Strassman, R.J. y Qualls, C.R. 1994, "Dose-response study of N,N-dimethyltryptamine in humans. I. Neuroendocrine, autonomic, and cardiovascular effects", *Archives of General Psychiatry*, Vol. 51 No. 2, pp. 85-97.

- Strassman, R.J., Qualls, C.R., Uhlenhuth, E.H. y Kellner, R. (1994), "Dose-response study of N,N-dimethyltryptamine in humans. II. Subjective effects and preliminary results of a new rating scale", *Archives of General Psychiatry*, Vol. 51 No. 2, pp. 98-108.
- Strassman, R.J., Qualls, C.R. y Berg, L.M. (1996), "Differential tolerance to biological and subjective effects of four closely spaced doses of N,N-dimethyltryptamine in humans", *Biological Psychiatry*, Vol. 39 No. 9, pp. 784-95.
- Su, T.P., Hayashi, T. y Vaupel, D.B. (2009), "When the endogenous hallucinogenic trace amine N,N-dimethyltryptamine meets the sigma-1 receptor", *Science Signalling*, Vol. 2 No. 61, pp. pe12.
- Suárez, C (2011), *Ayahuasca, amor y mezquindad. Kaka en el Amazonas*, Ediciones Amargord, Madrid.
- Suzuki, O., Katsumata, Y., y Oya, M. (1981), "Characterization of eight biogenic indoleamines as substrates for type A and type B monoamine oxidase". *Biochemical Pharmacology*, Vol. 30 No. 12, p. 1353-58.
- Szára, S. (1956), "Dimethyltryptamin: its metabolism in man; the relation to its psychotic effect to the serotonin metabolism", *Experientia*, Vol. 12 No. 11, pp. 441-42.
- Szára, S. (1957), "The comparison of the psychotic effect of tryptamine derivatives with the effects of mescaline and LSD-25 in self-experiments", en Garattini, S. y Ghetti, V. (Eds.), *Psychotropic drugs*, Elsevier, Amsterdam, pp. 460-67.
- Szára, S. (2007), "DMT at fifty", *Neuropsychopharmacologia Hungarica*, Vol. 9 No. 4, pp. 201-205.
- Tekin, S. y Cummings, J.L. (2002), "Frontal-subcortical neuronal circuits and clinical neuropsychiatry: an update". *Journal of Psychosomatic Research*, Vol. 53 No. 2, pp. 647-54.

REFERENCIAS

- Thomas, K. y Davies, A. (2005), "Neurotrophins: a ticket to ride for BDNF", *Current Biology*, Vol. 15 No. 7, pp. R262-R264.
- Tosello, D. (2001), *Escala de avaliação de Sintomas-90-R, SCL-90-R: Adaptação, precisão e validade*, Tese apresentada ao Curso de Pós-Graduação em Psicologia do Instituto de Psicologia e Fonoaudiologia, Pontifícia Universidade Católica de Campinas, Universidade Católica de Campinas, Brazil.
- Trichter, S., Klimo, J. y Krippner, S. (2009), "Changes in spirituality among ayahuasca ceremony novice participants", *Journal of Psychoactive Drugs*, Vol. 41 No. 2, pp. 121-34.
- Tupper, K.T. (2008), "The globalization of ayahuasca: Harm reduction or benefit maximization?", *International Journal of Drug Policy*, Vol. 19 No. 4, pp. 297-303.
- Vaidya, V.A., Marek, G.J., Aghajanian, G.K. y Duman, R.S. (1997), "5-HT_{2A} receptor-mediated regulation of brain-derived neurotrophic factor mRNA in the hippocampus and the neocortex", *Journal of Neuroscience*, Vol. 17 No. 8, pp. 2785-95.
- Valdivia, R. (2012), "Descubriendo Pucallpa". In, Vol. 3, Disponible en: <http://inlan.com/2012/03/descubriendo-pucallpa/> (consulta: 1 Octubre).
- Verdejo-García, A., Rivas-Pérez, C., López-Torrecillas, F. y Pérez-García, M. (2006a), "Differential impact of severity of drug use on frontal behavioral symptoms", *Addictive Behaviors*, Vol. 31 No. 8, pp. 1373-82.
- Verdejo-García, A., Bechara, A., Recknor, E.C. y Pérez-García, M. (2006b), "Executive dysfunction in substance dependent individuals during drug use and abstinence: An examination of the behavioral, cognitive and emotional correlates of addiction", *Journal of the International Neuropsychological Society*, Vol. 12 No. 3, pp. 405-15.

- Verdejo-García, A., Lawrence, A.J. y Clark, L. (2008), “Impulsivity as a vulnerability marker for substance-use disorders: review of findings from high-risk research, problem gamblers and genetic association studies”, *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, Vol. 32 No. 4, 777-810.
- Villablanca, J. y Riobó, F. (1970), “Electroencephalographic and behavioral effects of harmaline in intact cats and in cats with chronic mesencephalic transection”, *Psychopharmacologia*, Vol. 17 No. 4, pp. 302-13.
- Villavicencio, M. (1958), *Geografía de la República del Ecuador*, Imprenta de Robert Graighead, New York, NY.
- Wallach, J.V. (2009), “Endogenous hallucinogens as ligands of the trace amine receptors: a possible role in sensory perception”, *Medical Hypotheses*, Vol. 72 No. 1, pp. 91-94.
- Wasson, R.G. (1993), *El hongo maravilloso: Teonanácatl. Micolatría en Mesoamérica*, traducido por Garrido, F., Fondo de Cultura Económica, México.
- Wechsler, D. (1999), *Escala de Inteligencia Wechsler para Adultos (WAIS-III)*, 3ª Ed., TEA Ediciones, S.A., Madrid.
- Williams, G.V., Srinivas, G.R. y Goldman-Rakic, P.S. (2002), “The physiological role of the 5-HT_{2A} in working memory”, *Journal of Neuroscience*, Vol. 22 No. 7, pp. 2843-54.
- Winkelman, M. (2005), “Drug tourism or spiritual healing? Ayahuasca seekers in Amazonia”, *Journal of Psychoactive Drugs*, Vol. 37 No. 2, pp. 209-18.
- Yanai, K., Ido, T., Ishiwata, K., Hatazawa, J., Takahashi, T., Iwata, R. y Matsuzawa, T. (1986), “In vivo kinetics and displacement study of a carbon-11-labeled hallucinogen, N,N-[11C]dimethyltryptamine”, *European Journal of Nuclear Medicine*, Vol. 12 No. 3, pp. 141-46.

REFERENCIAS

- Yasuhara, H. (1974), "Studies on monoamine oxidase (report XXIV). Effect of harmine on monoamine oxidase", *Japanese Journal of Pharmacology*, Vol. 24 No. 4, pp: 523-33.
- Yasuhara, H., Sho, S., y Kamijo, K. (1972), "Differences in the actions of harmine on the oxidations of serotonin and tyramine by beef brain mitochondrial MAO", *Japanese Journal of Pharmacology*, Vol. 22 No. 3, pp. 439-41.
- Yritia, M., Riba, J., Ortuño, J., Ramirez, A., Castillo, A., Alfaro, Y., de la Torre, R. y Barbanoj, M.J. (2002), "Determination of N,N-dimethyltryptamine and beta-carboline alkaloids in human plasma following oral administration of Ayahuasca", *Journal of Chromatography B. Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*, Vol. 779 No. 2, pp. 271-81.
- Yücel, M., Lubman, D.I., Solowij, N. y Brewer, W.J. (2007), "Understanding drug addiction: a neuropsychological perspective". *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, Vol. 41 No. 12, pp. 957-68.
- Zhai, Y., George, C.A., Zhai, J., Nisenbaum, E.S., Johnson, M.P. y Nisenbaum, L.K. (2003), "Group II metabotropic glutamate receptor modulation of DOI-induced c-fos mRNA and excitatory responses in the cerebral cortex", *Neuropsychopharmacology*, Vol. 28 No. 1, pp. 45-52.