

YAGÉ: ¿UN ADAPTÓGENO BIOLÓGICO ESPECÍFICO?

JOSÉ CARLOS BOUSO SAIZ
PSICÓLOGO ESPECIALISTA EN PSICOLOGÍA CLÍNICA
SOCIEDAD DE ETNOPSIKOLOGÍA APLICADA Y ESTUDIOS COGNITIVOS (SD'EA), ESPAÑA
jcbouso@gmail.com

Recibido: 2 de agosto de 2006
Aceptado: 5 de septiembre de 2006

RESUMEN

En el hipocampo se produce una continua proliferación celular y neurogénesis durante todo el período vital. Debido a la importancia del hipocampo en la modulación activa de los procesos emocionales y cognitivos, se ha especulado que la neurogénesis hipocampal responde a un mecanismo cerebral neuroadaptativo de adecuación a los ambientes cambiantes. Por otra parte, está demostrado que la activación farmacológica de los receptores 5-HT1A y 5-HT2A, que son los receptores cerebrales principales sobre los que actúa el yagé, inducen neurogénesis en algunas áreas concretas del sistema nervioso central, principalmente en el hipocampo. En este artículo se especula sobre la posibilidad de que el consumo continuado de yagé favorezca la adaptación cultural de los individuos a su medio no tanto debido a las visiones inducidas por el yagé como por los mecanismos biológicos subyacentes que desencadena su consumo.

Palabras clave: Yagé, hipocampo, neurogénesis, receptores 5-HT1A/2^a.

ABSTRACT

YAGÉ: A BIOLOGICAL SPECIFIC ADAPTOGEN?

In the hippocampus a continuous cellular proliferation and neurogenesis are produced during the whole vital period. Due to the importance of the hippocampus in the active modulation of the emotional and cognitive processes,

it has been speculated that the hippocampal neurogenesis responds to a cerebral neuroadaptive mechanism to adjust to changing environments. Additionally, it has been demonstrated that the pharmacological activation of the -HT1A and 5-HT2A receptors, which are the principal cerebral receptors on which the yagé acts upon, induce neurogenesis in some concrete areas of the central nervous system, principally in the hippocampus. This article speculates on the possibility that a continuous intake of yagé can benefit the cultural adaptation of individuals to their environment, not so much due to the visions it creates, but because of the underlying biological mechanisms that its consumption creates.

Key words: *Yage, hippocampus, neurogenesis, 5-HT1A/2A receptors.*

INTRODUCCIÓN

El hipocampo es una estructura cerebral con forma de caballito de mar (de ahí su nombre) situada en la superficie media del lóbulo temporal. La lesión del hipocampo (por ejemplo, por cirugía para el tratamiento de epilepsias resistentes a tratamientos convencionales) impide que se consoliden en la memoria a largo plazo nuevos contenidos y por tanto que se realicen nuevos aprendizajes, de lo que se infiere que el hipocampo juega un papel esencial en la modulación de los procesos cognitivos, sobre todo en los relacionados con la memoria episódica y declarativa. Las lesiones en el hipocampo, sin embargo, no afectan a la memoria procedimental, lo que indica que el hipocampo tiene un papel relevante en la gestión de procesos cognitivos activos (conscientes). Aunque en el pasado al hipocampo se le relacionó exclusivamente con su implicación en tareas cognitivas, actualmente está completamente aceptado su papel esencial en la modulación de procesos emocionales consistentes en codificar las experiencias vitales de acuerdo a su contenido emocional significativo (LeDoux, 2002). De hecho, se ha demostrado que los pacientes con depresión mayor y con trastorno de estrés postraumático tienen el tamaño del hipocampo significativamente más reducido que el de los controles

normales, lo cual podría explicar algunas de las alteraciones tanto emocionales como cognitivas propias de los pacientes con estos trastornos mentales (véase más abajo). El hipocampo parece pues jugar un papel importante no sólo en los trastornos neurológicos y/o neurodegenerativos (como la epilepsia del lóbulo temporal o la enfermedad de Alzheimer), sino también en los trastornos mentales relacionados con el espectro de las alteraciones del estado de ánimo (como la depresión mayor) y de la ansiedad (como el trastorno de estrés postraumático).

No obstante todo el conocimiento acumulado que se tiene en la actualidad acerca del hipocampo, aún se está muy lejos de conocer en toda su extensión y profundidad sus funciones más específicas. De todas ellas, sin duda las más intrigantes son las relacionadas con las consecuencias funcionales de su neurogénesis. Se ha demostrado que en diversas especies animales, incluyendo la humana, el hipocampo es la única estructura cerebral en la que consistentemente se produce una proliferación celular que deriva en la formación de nuevas neuronas, si bien la funcionalidad concreta de este proceso de neurogénesis no pasa en la actualidad del terreno de la especulación, en parte por las limitaciones de los modelos existentes para estudiar el fenómeno tanto en animales como en humanos (Wiskott et al., 2006). En los epígrafes siguientes se describirá el conocimiento actual que se tiene sobre el proceso interno de la proliferación celular y la neurogénesis en el hipocampo de los mamíferos, las condiciones ambientales, conductuales y farmacológicas que se han encontrado que lo favorecen y/o lo bloquean, se discutirán las limitaciones de los modelos actuales para conocer en profundidad sus consecuencias funcionales, y se propondrá un modelo alternativo basado en las acciones del yagé (ayahuasca) para profundizar en el fenómeno, concluyendo con una serie de especulaciones al respecto.

MECANISMOS NEUROGENÉSICOS

Si bien ya en 1965 se sugirió la formación de nuevas neuronas en el cerebro de ratas adultas (Altman y Das, 1965), no fue hasta los años 90 cuando se

comprobó que este proceso se producía también en el cerebro humano adulto (Eriksson et al., 1998). Hasta el momento, se ha demostrado consistentemente la proliferación celular en dos zonas cerebrales humanas: el hipocampo y la zona subventricular de los lóbulos laterales, aunque en la actualidad algunos datos experimentales parecen indicar que también este proceso podría ocurrir en algunas áreas de la corteza cerebral (Gould et al., 1999). Solamente en el hipocampo esta proliferación celular da lugar a la formación de nuevas neuronas, si bien a día de hoy se desconoce en gran medida su funcionalidad específica más allá de su posible papel en la intervención en el procesamiento de la memoria y del aprendizaje (Mancheño y Jiménez, 2005). La proliferación celular de la zona subventricular de los lóbulos laterales, rica en células madre con características de astrocitos, daría lugar a la génesis de interneuronas en el bulbo olfatorio. Por su parte, las células madre del hipocampo residen en la zona subgranular del giro dentado y derivan en neuronas maduras que migran hacia la capa celular granular, donde se diferencian, siendo morfológica y fisiológicamente idénticas a las células granulares adultas, si bien las células jóvenes son más plásticas que las adultas y establecen conexiones sinápticas con mayor rapidez. La neurogénesis en el cerebro adulto ocurre únicamente en el nivel de las células granulares del giro dentado, no en las regiones CA3, CA1, córtex entorrinal o el subiculum, las otras estructuras de que se compone la formación hipocámpal. La tasa de supervivencia de las células que proliferan en neuronas parece limitarse a un porcentaje de entre el 25 y el 75% en función de la especie estudiada y de la edad del organismo, factores de los que depende también su vida media, que para el ser humano puede estar entre 1 y 2 años. Si bien en otras estructuras esta limitada tasa de proliferación y supervivencia pudiera tener repercusiones funcionales muy discretas, en el giro dentado, donde los axones son, aunque robustos, escasos, un pequeño porcentaje de nuevas neuronas puede suponer una importante diferencia de cara a optimizar el sistema de procesamiento de la nueva información compleja proveniente del medio (Kempermann et al., 2004).

En investigación animal se ha demostrado que ciertas condiciones ambientales, conductuales y farmacológicas promueven y/o detienen la proliferación

celular y la neurogénesis en el giro dentado del hipocampo. Así, se ha observado que cuando se somete a animales de investigación a situaciones de estrés ambiental (Gould, 1999), como por ejemplo la exposición a olores de depredadores, la exposición ante residentes intrusos, experiencias de subordinación, o a situaciones de indefensión aprendida (Malberg y Duman, 2003) se produce un bloqueo en la proliferación celular y en la neurogénesis; lo mismo ocurre también tras la administración crónica de determinadas drogas psicoactivas (Duman et al., 2001), como la morfina o los fármacos agonistas de los receptores NMDA. Por su parte, se ha demostrado, también en modelos animales, que condiciones ambientales como el ejercicio físico voluntario o el enriquecimiento estimular ambiental incrementan tanto la tasa de proliferación celular como la neurogénesis en el giro dentado del hipocampo. Sin embargo, los modelos animales en los que más consistentemente se ha encontrado el fenómeno de proliferación celular y neurogénesis son de tipo farmacológico, sobre todo cuando se han utilizado fármacos de acción selectivamente serotoninérgica (Kempermann, 2002a), lo cual, por otra parte, está ayudando a comprender y esclarecer el mecanismo de acción terapéutico de este tipo de fármacos.

Se ha demostrado que la depleción serotoninérgica inducida tanto por la inhibición de la síntesis de serotonina (5-HT) como por la lesión selectiva de las neuronas que la contienen disminuye la neurogénesis en el giro dentado del hipocampo (Brezun y Daszuta, 1999) y este mismo fenómeno se ha observado cuando se han bloqueado los receptores serotoninérgicos 5-HT_{1A} (Jacobs et al., 1998). El fenómeno inverso se ha encontrado cuando se ha administrado fluoxetina, un fármaco ampliamente utilizado para el tratamiento de la depresión que inhibe selectivamente la recaptación de serotonina (Jacobs, 2002; Gould, 1999; Malberg et al., 2000; Duman et al., 2001), lo cual ha demostrado que, aparte de que la fluoxetina ejerce su acción principalmente actuando como agonista de los receptores 5-HT_{1A}, estos receptores cerebrales están implicados en la neurogénesis del hipocampo en el cerebro adulto y que el bloqueo de la neurogénesis inducida mediante estrés ambiental utilizando un paradigma de indefensión aprendida puede revertirse

con fluoxetina (Malberg y Duman, 2003). Se ha encontrado también que la tasa de supervivencia de las nuevas neuronas aparecidas tras el tratamiento crónico con fluoxetina es del 75% en el cerebro adulto de la rata (Malrberg y Duman, 2003). Estos descubrimientos han permitido esclarecer el papel que juegan los fármacos antidepresivos en la recuperación de la depresión. La hipótesis que prevalecía antes de que este conjunto de datos apareciera se conoce como hipótesis monoaminérgica y entendía la depresión como un desbalance en las concentraciones de monoaminas cerebrales, fundamentalmente serotonina. Sin embargo, esta hipótesis no explicaba satisfactoriamente el hecho de que los efectos terapéuticos de los fármacos antidepresivos tardaran en aparecer entre 3 y 6 semanas después del inicio del tratamiento teniendo en cuenta que una sola dosis es ya capaz de producir incrementos significativos en las concentraciones cerebrales de serotonina. Los resultados previamente descritos explican mejor éste hasta ahora desconcertante fenómeno: el tiempo que tardan los fármacos antidepresivos en ejercer efectos terapéuticos es precisamente el tiempo que tardan las células madre del giro dentado en proliferar y diferenciarse como neuronas por lo que los efectos antidepresivos de los fármacos tipo fluoxetina pueden obedecer no tanto directamente a un incremento de la seroronina cerebral, como a los efectos indirectos de dicho incremento en el incremento de la neurogénesis hipocampal (Jacobs, 2001). Esta hipótesis ha obtenido respaldo experimental en el único estudio en el que se ha estudiado específicamente la relación entre la neurogénesis hipocampal y los comportamientos de tipo depresivo en un modelo de investigación animal (Santarelli et al., 2003). Por último, este conjunto de datos parece ser coherente con algunas de las pruebas que se tienen provenientes de la investigación en humanos.

La ansiedad y la depresión son trastornos psicológicos que están estrechamente relacionados. Se sabe que en los organismos sometidos a situaciones continuadas de estrés se produce una activación del eje hipotálamo-pituitario adrenal (HPA) que promueve una alta liberación de hormonas corticoesteroides como el cortisol, que frenan la proliferación celular y la neurogénesis hipocampal pudiendo incluso llegar a producir neurotoxicidad

(Saplosky, 1996). De hecho, se han realizado estudios en humanos, utilizando Resonancia Magnética, en los que se ha encontrado que los pacientes con depresión mayor tienen un volumen hipocampal menor que el de los sujetos controles, que dicha reducción correlaciona positivamente con el tiempo que dura el trastorno (Sheline, 2000) y que parece ser reversible con la remisión de los síntomas (Frodl et al., 2002). Un menor volumen hipocampal también se ha encontrado en pacientes con trastorno de estrés postraumático (Bremner et al., 1995), si bien las relaciones de causalidad están confusas ya que el volumen del hipocampo es estadísticamente similar entre pares de gemelos con o sin dicho trastorno (Gilbertson et al., 2002), lo cual sugiere por otra parte que un volumen hipocampal reducido puede predisponer a sufrir este tipo de trastorno psicológico. Estos hallazgos podrían explicar algunos de los déficits cognitivos y emocionales que sufren este tipo de pacientes. Por otra parte, la demostrada eficacia de los fármacos antidepresivos de acción serotoninérgica para tratar este tipo de trastornos así como el tiempo medio que tardan en ejercer sus acciones terapéuticas son coherentes igualmente con la hipótesis de que en algunos de los síntomas cognitivos y emocionales del espectro de los trastornos de la depresión y la ansiedad hay una alteración estructural en el hipocampo y que la recuperación puede que deba pasar necesariamente por la regeneración de las células dañadas para lo cual el tratamiento con fármacos de acción agonista serotoninérgica parece ser la opción terapéutica más eficaz (Ebmeier et al., 2006).

EL YAGÉ COMO POSIBLE INDUCTOR DE NEUROGÉNESIS

Los datos presentados hasta el momento provenientes de la investigación animal arrojan conclusiones muy interesantes acerca del papel del hipocampo en la modulación del comportamiento. El hecho de que estresores ambientales inducidos experimentalmente, la destrucción del giro dentado mediante radiación por rayos X, o la desactivación de los receptores 5-HT_{1A} hipocampales bien por medio farmacológicos bien en ratones clonados carentes de dicho receptor, induzcan un bloqueo en la neurogénesis que se relaciona con alteraciones comportamentales, sugiere que el hipocampo juega

un papel esencial a la hora de adaptar al organismo a las situaciones cambiantes del entorno. Por otra parte, el hecho de que tanto un ambiente estimular enriquecido como el ejercicio físico voluntario incrementen el proceso de neurogénesis indica de nuevo que una adecuada organización y codificación de los nuevos estímulos ambientales requiere de una reorganización en las redes neuronales encargadas de su adecuado procesamiento. Sin embargo, los modelos animales tienen la limitación intrínseca de no poder arrojar resultados acerca de la función adaptativa de dicho proceso ante requerimientos ambientales complejos debido a que los animales no disponen de un acceso libre y arbitrario a distintos estímulos de significación biológica, como los que se dan en su medio natural, por lo que la extrapolación de estos datos resulta necesariamente limitada a la hora de entender en profundidad el papel del hipocampo en los procesos de adaptación activa de los organismos a sus medios naturales y por lo tanto en comprender en profundidad la funcionalidad específica de la neurogénesis hipocampal. El modelo animal se enfrenta con su mayor dificultad a la hora de extrapolar sus resultados al contexto natural en los modelos farmacológicos: el incremento de la neurogénesis inducido por medio de fármacos serotoninérgicos es muy difícil de estudiar en un laboratorio debido a que el medio es siempre estable por lo que las nuevas neuronas no tienen forma de poder expresarse funcionalmente, de ahí que la única investigación farmacológica realizada hasta el momento se haya centrado en estudiar los efectos deletéreos del bloqueo de la neurogénesis y no tanto los efectos adaptativos de su expresión positiva. Paradójicamente, son precisamente los modelos farmacológicos los más interesantes de cara a entender dicha funcionalidad, ya que son los que con mayor precisión nos permiten entender las estructuras cerebrales subyacentes a dicho proceso al activarlas selectivamente, por lo que la estrategia más adecuada para, por una parte entender las funciones de la neurogénesis hipocampal en contextos naturales complejos, y por otra, para comprender mejor sus mecanismos biológicos implicados, debe pasar necesariamente por diseñar modelos farmacológicos en los que a los organismos se les permita expresar arbitrariamente la funcionalidad de la neurogénesis dentro de ambientes estimularmente ricos. Aún en el caso de que este tipo de estudios se realizaran

en el futuro, seguirían existiendo numerosas limitaciones a la hora de extrapolar la especificidad funcional del modelo animal al cerebro humano adulto, donde tanto su estructura como el medio en el que se desenvuelve son mucho más complejos.

Pero antes de presentar un modelo humano *a priori* ideal para investigar la funcionalidad de la neurogénesis hipocampal es necesario primero tener un modelo teórico del funcionamiento del hipocampo. El equipo de Kempermann ha propuesto un modelo heurístico (Kempermann, 2002b; Kempermann y Kronenberg, 2003; Kempermann et al., 2004), que posteriormente fue puesto a prueba utilizando un modelo computacional (Wiskott et al., 2006), que establece la hipótesis de que el giro dentado del hipocampo es la estructura encargada de codificar las claves provenientes del ambiente antes de que sean enviadas a los depósitos de la memoria a largo plazo. Al ser el giro dentado la estructura encargada de codificar la información estimular y estar estructuralmente compuesto por unas fibras neuronales escasas pero robustas, resulta biológicamente a la vez más económico y funcional generar nuevas neuronas más que establecer nuevas conexiones, ya que de esta forma las neuronas antiguas permiten mantener la información sobre los códigos de los estímulos ya conocidos mientras que las nuevas neuronas hacen posible la codificación de los nuevos, de tal forma que puedan integrarse sin interferencias en el sistema. El resto de estructuras hipocampales no necesitan pues generar nuevas células nerviosas para mantener la estabilidad del sistema ya que su funcionamiento no se basa en la comunicación con estructuras externas al hipocampo, sino en su intercomunicación interna, para lo cual es más eficiente establecer nuevas conexiones en lugar de generar nuevas neuronas, lo cual por otra parte sería contraproducente ya que dificultaría la integración de la información. Por último, el hecho de que con la edad disminuya la neurogénesis puede implicar que a medida que el organismo envejece también se enfrenta cada vez menos a nuevos retos ambientales por lo que las estructuras antiguas siguen siendo útiles para manejarse adecuadamente en su medio sin necesidad de generar una alta tasa de neurogénesis.

En definitiva, el giro dentado del hipocampo es la estructura de que se sirve nuestro cerebro para adaptarse activamente al medio y la neurogénesis es la forma que tiene de hacerlo eficientemente. La alta plasticidad neuronal del hipocampo puede ser debida a que es una estructura cerebral densamente poblada de fibras serotoninérgicas y presenta además una rica diversidad de receptores serotoninérgicos. El sistema serotoninérgico evolucionó como un sistema de regulación general que se modifica a sí mismo en respuesta a los estímulos externos, por lo que presenta una plasticidad especial incluso en el cerebro adulto (Azmitia, 1999). No es de extrañar por tanto que sean precisamente algunos receptores serotoninérgicos los responsables de inducir neurogénesis hipocampal. Como ya hemos visto, la activación de los receptores 5-HT_{1A} induce consistentemente proliferación celular que se deriva en una alta tasa de neurogénesis, la cual se correlaciona con la remisión de síntomas depresivos en modelos animales (Santarelli et al., 2003); este mismo receptor es responsable también, junto con los 5-HT_{2A}, del proceso de proliferación celular en el giro dentado del hipocampo (Banar et al., 2004). El modelo ideal pues para poder comprender en toda su profundidad y especificidad la funcionalidad de la neurogénesis hipocampal en el cerebro humano adulto sería aquél en el que sujetos normales tuvieran por iniciativa propia crónicamente activados los receptores cerebrales encargados de inducir neurogénesis dentro de un contexto ambiental complejo y normalizado. Este modelo ideal es posible encontrarlo en la realidad social.

El yagé es un té psicoactivo que se obtiene de la combinación de dos tipos de compuestos farmacológicos presentes en diversas fuentes vegetales como son la *Banisteriopsis caapi* y la *Psychotria viridis*, la primera rica en alcaloides harmalínicos como harmina, harmalina, tetrahydroharmina (THH), harmol y harmanol (Yritia et al., 2002) y la segunda rica en dimetiltriptamina (DMT). Los alcaloides harmalínicos pertenecen a la categoría farmacológica de las betacarbolinas, compuestos que actúan en el organismo como inhibidores de la enzima monoaminoxidasa (MAO). La DMT es una sustancia con actividad agonista específica sobre los receptores serotoninérgicos 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C} (Glennon et al., 2000). La DMT no es bioactiva por vía oral debido

a que la MAO la desactiva en el nivel hepático y gastrointestinal (Riba et al., 2003), pero esto no ocurre si se combina con un IMAO, como es el caso de las betacarbolinas (Ott, 2006). Los indios nativos de la cuenca amazónica descubrieron este proceso en un pasado remoto y desde entonces el yagé es consumido con fines rituales por la mayoría de los pueblos amazónicos (Shultches y Hofmann, 1980). De hecho, todo el sistema mitológico de estos pueblos está basado en las visiones que obtienen tras ingerir este té de propiedades alucinógenas, que también consumen cuando tienen que tomar decisiones importantes, o antes de salir a cazar para visualizar previamente dónde se encontrarán las presas; este fenómeno ha llevado a pensar a algunos antropólogos que las visiones que induce la ayahuasca les sirven a estos pueblos para realizar continuas readaptaciones culturales frente a los aspectos cambiantes de su medio ambiente, sirviéndoles como “adaptógenos inespecíficos” (Fericgla, 1994). Pero el consumo de yagé actualmente no es exclusivo de pueblos amazónicos sino que su consumo ritual se ha expandido entre los núcleos urbanos de muchos países tanto sudamericanos como del resto del mundo, bien en forma de iglesias ayahuasqueras, bien en contextos terapéuticos y/o de búsqueda espiritual (Ott, 2006; Labate, 2004; Ronderos, 2003; Metzner, 1999).

El yagé tiene además una singularidad respecto al resto de compuestos alucinógenos con actividad agonista serotoninérgica, y es que la DMT, que es el alcaloide responsable de sus efectos psicoactivos, no induce tolerancia (Strasman et al., 1996). Esta singularidad es de suma importancia de cara a estudiar el papel de los receptores 5-HT1A y 5-HT2A en la proliferación celular y neurogénesis hipocampal, ya que la tolerancia a los efectos de los alucinógenos viene definida por una regulación a la baja de dichos receptores, quedando funcionalmente desactivados; la no aparición de tolerancia inducida por DMT indica pues que dichos receptores se encuentran activados a pesar de los consumos continuados, lo cual indicaría que cada vez que se consume ayahuasca los receptores encargados de inducir proliferación celular y neurogénesis se activan. Algunos miembros de las iglesias ayahuasqueras incluso toman dosis no alucinógenas de yagé a diario porque afirman que

les hace sentirse emocionalmente bien, a la vez que dicen no manifestar efectos secundarios. Datos provenientes de ensayos clínicos hacen pensar que incluso dosis no alucinógenas de yagé podrían estar activando los receptores 5-HT1A: cuando en el laboratorio se administró a un grupo de voluntarios sanos una dosis no psicoactiva de DMT combinada con pindolol, un fármaco antagonista de los receptores 5-HT1A, se indujeron efectos psicoactivos de una magnitud de entre 2 y 3 veces mayor que cuando se administró sólo la dosis no psicoactiva (Strassman, 1996), lo cual indica que los receptores 5-HT1A juegan un papel importante en la farmacología de la ayahuasca fundamentalmente contrarrestando la acción de los receptores responsables de los efectos subjetivos, los 5-HT2A. Este mecanismo de acción parece indicar además que tanto los receptores 5-HT1A como los 5-HT2A son activados por el yagé incluso cuando se toman dosis no psicoactivas.

Existen muy pocos estudios en los que se han investigado los efectos neuropsicológicos y psicopatológicos del consumo crónico de ayahuasca y todos ellos se han realizado entre miembros de iglesias brasileñas ayahuasqueras. En el primer estudio de este tipo se encontró que los consumidores de ayahuasca, con un consumo mínimo de 10 años, no cumplían con ningún criterio diagnóstico de trastorno mental (evaluado mediante la CIDI) y obtuvieron mejores puntuaciones en una prueba de memorial verbal (el Test de Aprendizaje Auditivo-Verbal WHO-UCLA) (Grob et al., 1996). En un estudio realizado en adolescentes de esa misma iglesia en el que participaron 40 sujetos y 40 controles se encontraron diferencias significativamente menores en ansiedad, somatización y problemas atencionales en el grupo ayahuasca (Da Silveira et al., 2005) aunque no se produjeron diferencias en variables neuropsicológicas (Doering-Silveira et al., 2005). En un último estudio, desarrollado por nuestro equipo de investigación con una muestra de 61 miembros de otra iglesia brasileña frente a 60 controles se encontraron unos índices de psicopatología (evaluados con el SCL-90-R) estadísticamente inferiores en el grupo ayahuasca, así como un mejor rendimiento en una prueba de flexibilidad cognitiva (el WCST) y en otra de resistencia a la interferencia proveniente de estímulos externos (el test de Stroop) (datos no publicados). Si bien ninguno

de estos estudios estaba originalmente pensado para evaluar específicamente funciones hipocampales, una posible interpretación de los resultados podría realizarse con base a la acción de los receptores 5-HT_{1A/2A} sobre el proceso de neurogénesis del giro dentado del hipocampo, aunque esta explicación no pasa del mero terreno especulativo. Si esta hipótesis fuera correcta, las explicaciones tradicionalmente esbozadas tanto para explicar la adaptación de los pueblos amazónicos a su medio ambiente como el mejor rendimiento neuropsicológico y menores índices de psicopatología encontrados en los consumidores de ayahuasca en contextos religiosos, basadas en el papel de las visiones inducidas por la ayahuasca para autorregular el comportamiento, deberían ser revisadas, ya que probablemente esa autorregulación vendría motivada menos por la importancia de las visiones como por el papel neuromodulador de los receptores serotoninérgicos que activa la ayahuasca. Sería por tanto interesante que los futuros estudios con consumidores crónicos de ayahuasca se centraran en investigar específicamente el rendimiento en tareas relacionadas con la actividad del hipocampo, la estrategia más adecuada posible hoy día para investigar la funcionalidad de la proliferación celular y neurogénesis del giro dentado de dicha estructura.

CONCLUSIONES

Debido a que en la patología de muchas enfermedades neurológicas, como por ejemplo el Alzheimer y las epilepsias del lóbulo temporal, así como trastornos mentales con amplios índices de prevalencia, como la depresión y los trastornos de ansiedad, el hipocampo juega un papel crucial, el conocer con mayor profundidad su funcionamiento tanto en el nivel neurobiológico como comportamental podrá servir para abordar de manera más eficiente este tipo de enfermedades de amplio impacto social. De ahí que si el yagé, bien consumido a diario a dosis no psicoactivas, bien consumido regularmente de forma ritualizada a dosis psicoactivas demostrara inducir neurogénesis y esa neurogénesis se acompañara de efectos psicológicos positivos a largo plazo, el ahorro en gasto farmacéutico para el tratamiento de muchos trastornos mentales y neurológicos sería incalculable. El impacto económico de este

fenómeno tendría, por otra parte, una desafortunada repercusión negativa para la industria farmacéutica.

Por otra parte, el impacto científico de esta hipótesis redundaría en un mejor entendimiento del proceso de evolución de la especie humana al comprenderse mejor los mecanismos implicados en la adaptación de los organismos a su medio. Otra repercusión importante afectaría al campo de las ciencias sociales, ya que si los mecanismos de adaptación cultural a los ambientes cambiantes responden más a causas neurobiológicas que psicológicas, las explicaciones tradicionales que entienden los procesos adaptativos de los individuos como consecuencia de la influencia que tienen las cosmovisiones peculiares sobre el comportamiento individual deberían revisarse, ya que los resultados indicarían que las cosmovisiones no pasan de ser un mero producto de procesos neurobiológicos complejos.

Si bien estas hipótesis son atrevidas, altamente especulativas y sin duda cuestionables, lo que sin duda no lo es tanto es el planteamiento de un posible papel neurogénico del yagé. Profundizar en esta hipótesis supone investigar la funcionalidad de la neurogénesis hipocampal partiendo de un modelo naturalista basado en humanos, lo cual supone una superación de las limitaciones propias de los modelos animales. Debido a que el consumo de yagé se ha expandido por todo el mundo, en la actualidad se puede disponer de un número suficientemente importante de sujetos que cotidiana y voluntariamente activa sus receptores serotoninérgicos encargados de inducir neurogénesis, por lo que serían sujetos ideales para investigar en profundidad cuáles son las consecuencias funcionales de dicho proceso, del cual hasta el momento existe un profundo vacío debido precisamente a la limitación de los modelos desarrollados hasta el día de hoy.

REFERENCIAS

- Altman J., Das G.D. Autoradiographic and histological evidence of postnatal hippocampal neurogenesis in rats. *J Comp Neurol.* 1965 Jun; 124(3): 319-35.
- Azmitia E.C. Serotonin neurons, neuroplasticity, and homeostasis of neural tissue. *Neuropsychopharmacology.* 1999 Aug; 21(2 Suppl): 33S-45S.
- Banasr M., Hery M., Printemps R., Daszuta A. Serotonin-induced increases in adult cell proliferation and neurogenesis are mediated through different and common 5-HT receptor subtypes in the dentate gyrus and the subventricular zone. *Neuropsychopharmacology.* 2004 Mar; 29(3): 450-60.
- Bremner, J., Randall, R., Scott, T., Bronen, R., Seibyl, J., Southwick, S., Delaney, R., Mccarthy, G., Charney, D., Innis, R. (1995). MRI-based measurement of hippocampal volume in patients with combat-related posttraumatic stress disorder. *American Journal of Psychiatry,* 152: 973-981.
- Brezun J.M., Daszuta A. Depletion in serotonin decreases neurogenesis in the dentate gyrus and the subventricular zone of adult rats. *Neuroscience.* 1999; 89(4): 999-1002.
- Da Silveira D.X., Grob C.S., De Rios M.D., Lopez E., Alonso L.K., Tacla C., Doering-Silveira E. Ayahuasca in adolescence: a preliminary psychiatric assessment. *J Psychoactive Drugs.* 2005 Jun; 37(2): 129-33.
- Doering-Silveira E., Lopez E., Grob C.S., De Rios M.D., Alonso L.K., Tacla C., Shirakawa I., Bertolucci P.H., Da Silveira D.X. Ayahuasca in adolescence: a neuropsychological assessment. *J Psychoactive Drugs.* 2005 Jun; 37(2): 123-8.
- Duman R.S., Nakagawa S., Malberg J. Regulation of adult neurogenesis by antidepressant treatment. *Neuropsychopharmacology.* 2001 Dec; 25(6): 836-44.
- Ebmeier K.P., Donaghey C., Steele J.D. Recent developments and current controversies in depression. *Lancet.* 2006 Jan 14; 367(9505): 153-67.
- Eriksson P.S., Perfilieva E., Bjork-Eriksson T., Alborn A.M., Nordborg C., Peterson D.A., Gage F.H. Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat Med.* 1998 Nov; 4(11): 1313-7.
- Fericgla J.M. “¿Alucinógenos o adaptógenos inespecíficos?”. En: J.M. Fericgla (Ed.): *Plantas, chamanismo y estados de conciencia.* Barcelona:

Los libros de la Liebre de Marzo, 1994.

Frodl T., Meisenzahl E.M., Zetzsche T., Born C., Groll C., Jager M., Leinsinger G., Bottlender R., Hahn K., Moller H.J. Hippocampal changes in patients with a first episode of major depression. *Am J Psychiatry*. 2002 Jul; 159(7): 1112-8.

Gilbertson M.W., Shenton M.E., Ciszewski A., Kasai K., Lasko N.B., Orr S.P., Pitman R.K.. Smaller hippocampal volume predicts pathologic vulnerability to psychological trauma. *Nat Neurosci*. 2002 Nov; 5(11): 1242-7.

Glennon R.A., Dukat M., Grella B., Hong S., Costantino L., Teitler M., Smith C., Egan C., Davis K., Mattson M.V. Binding of beta-carbolines and related agents at serotonin (5-HT(2) and 5-HT(1A)), dopamine (D(2)) and benzodiazepine receptors. *Drug Alcohol Depend*. 2000 Aug 1; 60(2): 121-32.

Gould E. Serotonin and hippocampal neurogenesis. *Neuropsychopharmacology*. 1999, 21 (2S): 46S-51S.

Gould E., Reeves A.J., Graziano M.S., Gross C.G. Neurogenesis in the neocortex of adult primates. *Science*. 1999 Oct 15; 286(5439): 548-52.

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. Human psychopharmacology of hoasca, a plant hallucinogen used in ritual context in Brazil. *J Nerv Ment Dis*. 1996 Feb; 184(2): 86-94.

Jacobs B.L. Adult brain neurogenesis and depression. *Brain Behav Immun*. 2002 Oct; 16(5): 602-9.

Kempermann G.A. Regulation of adult hippocampal neurogenesis - implications for novel theories of major depression. *Bipolar Disord*. 2002a Feb; 4(1): 17-33.

Kempermann G. Why new neurons? Possible functions for adult hippocampal neurogenesis. *J Neurosci*. 2002b Feb 1; 22(3): 635-8.

Kempermann G., Kronenberg G. Depressed new neurons--adult hippocampal neurogenesis and a cellular plasticity hypothesis of major depression. *Biol Psychiatry*. 2003 Sep 1; 54(5): 499-503.

Kempermann G., Wiskott L., Gage F.H. Functional significance of adult neurogenesis. *Curr Opin Neurobiol*. 2004 Apr; 14(2): 186-91.

Labate, B. *A reinvenção do uso da ayahuasca nos centros urbanos*. Campinas: Mercado de Letras, 2004.

- Ledoux J. *Synaptic self. How our brains become who we are*. New York, NY: Penguin books, 2002.
- Malberg J.E., Eisch A.J., Nestler E.J., Duman R.S. Chronic antidepressant treatment increases neurogenesis in adult rat hippocampus. *J Neurosci*. 2000 Dec 15; 20(24): 9104-10.
- Malberg J.E., Duman R.S. Cell proliferation in adult hippocampus is decreased by inescapable stress: reversal by fluoxetine treatment. *Neuropsychopharmacology*. 2003 Sep; 28(9): 1562-71.
- Mancheño E. y Jiménez M. ¿Es posible la reparación del cerebro? *Mente y cerebro* 2005 Nov/Dic; 15: 34-49.
- Metzner R. (Ed.). *Ayahuasca: Human consciousness and the spirits of nature*. New York, NY: Thunder's Mouth Pr, 1999.
- Ott J. *Análogos de la ayahuasca*. Madrid: Amargord, 2006.
- Radley J.J., Jacobs B.L. 5-HT1A receptor antagonist administration decreases cell proliferation in the dentate gyrus. *Brain Res*. 2002 Nov 15; 955(1-2): 264-7.
- Riba J., Valle M., Urbano G., Yritia M., Morte A., Barbanoj M.J. Human pharmacology of ayahuasca: subjective and cardiovascular effects, monoamine metabolite excretion, and pharmacokinetics. *J Pharmacol Exp Ther*. 2003 Jul; 306(1): 73-83.
- Ronderos J. Chamanismos, neochamanismos y la medicina tradicional del yagé en el Eje Cafetero. *Cultura y Droga*. 2003 8(10): 83-118.
- Santarelli L., Saxe M., Gross C., Surget A., Battaglia F., Dulawa S., Weisstaub N., Lee J., Duman R., Arancio O., Belzung C., Hen R. Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. *Science*. 2003 Aug 8; 301(5634): 805-9.
- Saplosky R. Why stress is bad for your brain? *Science*. 273: 749-750.
- Sheline Y.I. 3D MRI studies of neuroanatomic changes in unipolar major depression: the role of stress and medical comorbidity. *Biol Psychiatry*. 2000 Oct 15; 48(8): 791-800.
- Schultes R.E., Hofmann A. (1980). *The botany and chemistry of hallucinogens*. Charles C. Thomas, Springfield, Illinois.
- Strassman R.J. Human psychopharmacology of N,N-dimethyltryptamine.

Behav Brain Res. 1996; 73(1-2): 121-4.

_____, Qualls C.R., Berg L.M. Differential tolerance to biological and subjective effects of four closely spaced doses of N,N-dimethyltryptamine in humans. *Biol Psychiatry.* 1996 May 1; 39(9): 784-95.

Wiskott L., Rasch M.J., Kempermann G. A functional hypothesis for adult hippocampal neurogenesis: avoidance of catastrophic interference in the dentate gyrus. *Hippocampus.* 2006; 16(3): 329-43.

Yritia M., Riba J., Ortuno J., Ramirez A., Castillo A., Alfaro Y., De La Torre R., Barbanoj M.J. Determination of N,N-dimethyltryptamine and beta-carboline alkaloids in human plasma following oral administration of Ayahuasca. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci.* 2002 Nov 5; 779(2): 271-81.