



CIENCIAS BÁSICAS BIOMÉDICAS
ARTÍCULO ORIGINAL

Exploración del efecto de *Trichocereus pachanoi* en el carácter depresivo en ratas

Exploring the effect of *Trichocereus pachanoi* on the depression-like behavior in rats

Juan Luis Rodríguez Vega¹ , Richard García Ishimine² , Davis Alberto Mejía Pinedo² 

¹Universidad de Chiclayo. Lambayeque, Perú.

²Universidad Alas Peruanas. Lima, Perú.

Cómo citar este artículo

Rodríguez Vega JL, García Ishimine R, Mejía Pinedo DA. Exploración del efecto de *Trichocereus pachanoi* en el carácter depresivo en ratas. Rev haban cienc méd [Internet]. 2021 [citado]; 20(2):e2957. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/2957>

Recibido: 16 de febrero del 2020.

Aprobado: 10 de noviembre del 2020.

RESUMEN

Introducción: Existen plantas que se usan desde tiempos ancestrales con efecto alucinógeno y alteraciones al sistema nervioso central, debido a la presencia principalmente de mezcalina son usadas para cumplir objetivos tradicionales asociados a la adivinación, curandería, divinidad y otros.

Objetivos: Determinar el efecto del extracto acuoso de *Trichocereus pachanoi* a dosis de 10 %,

20 % y 30 % sobre el comportamiento exploratorio de carácter depresivo en *Rattus rattus var. albinus*.

Material y métodos: El presente estudio experimental es de carácter exploratorio aplicado, constructivo y prospectivo, se formaron 4 grupos de 10 ratas cada uno a las que se les administró extracto acuoso de *Trichocereus pachanoi* en dosis creciente, luego fueron



sometidas a natación forzada con entrenamiento previo de 15 minutos.

Resultados: El grupo que no recibió tratamiento alguno posee la más baja respuesta en gasto de tiempo para el escalamiento, comparado con los grupos B, C y D que presentan 13,5 min. 17,17 min. y 24,37 min. respectivamente. También en la evaluación de la movilidad, el grupo A posee en valor más bajo, comparado con los grupos B, C y D que presentan 13,42 min. 17,62 min. y 23,12 min., respectivamente.

ABSTRACT

Introduction: Since ancient times, some mescaline containing plants that have hallucinogen effects and cause alterations in the central nervous system have been used to fulfill traditional objectives associated with divination, healing, spirituality and others.

Objective: To determine the effect of the aqueous extract of *Trichocereus pachanoi* at doses of 10 %, 20 % and 30 % solution on depression-like exploratory behavior in *Rattus rattus var. albinus*.

Material and Methods: The present experimental study, which is exploratory, constructive and prospective in nature, was conducted in 4 groups of 10 rats. The rats were administered increasing doses of aqueous extract of *Trichocereus pachanoi*; then, they underwent forced swimming with a previous 15-minute training.

INTRODUCCIÓN

En el Perú, existe una sustancia que se obtiene del llamado cactus de San Pedro y forma parte de

Conclusiones: El tratamiento en ratas con extracto acuoso de *Trichocereus pachanoi* a concentraciones de 10 %, 20 % y 30 % ha sido eficaz en producir un efecto tranquilizante en el comportamiento exploratorio de carácter depresivo en el sujeto.

Palabras clave: Relajante, carácter depresivo, extracto, *Trichocereus pachanoi*, San Pedro, tranquilizante, mezcalina

Results: The group that did not receive any treatment had the lowest response to the duration of time spent at scaling compared to groups B, C and D that spent 13.5 min., 17.17 min., and 24.37 min., respectively. Also, in the evaluation of mobility, group A showed the lowest value compared to groups B, C and D that recorded 13.42 min., 17.62 min., and 23.12 min., respectively.

Conclusions: The treatment with aqueous extract of *Trichocereus pachanoi* at concentrations of 10 %, 20 % and 30 % applied to rats has been effective in producing a tranquilizer effect on the depression-like exploratory behavior in rats.

Keywords: Relaxing, depression-like behavior, extract, *Trichocereus pachanoi*, San Pedro, tranquilizer, mescaline.

una práctica de curandería idiosincrásica y popular, que han sido reportadas por los



investigadores.^(1,2) El *Trichocereus pachanoi* es una planta que contiene el principio activo denominado mezcalina que es un potente alucinógeno. En la región del norte del Perú se han mantenido las tradiciones de los maestros curanderos tradicionales desde el periodo Cupisnique.^(3,4)

Una parte importante de la población acude a las mesas o actos rituales, donde el maestro curandero trata con el San Pedro múltiples patologías psicosomáticas, mal de suerte y otras entidades denominadas síndromes culturales.

Esta planta ha sido empleada históricamente por diversas culturas y civilizaciones precolombinas que se asentaron en el norte del Perú, desde el período formativo (1500 a. c.) hasta la llegada de los conquistadores.^(5,6) El nombre de “cactus de San Pedro” surgió tras su empleo en el Perú colonial, pues San Pedro es el encargado de “abrir las puertas del cielo”, y la mezcalina, su principal alcaloide, abre en el ritual, el camino a la percepción de otro mundo.^(7,8)

El interés de la presente investigación se centra en el grupo de alucinógenos, que produce experiencias elevadas de la conciencia,^(9,10) que suelen ser visiones y audiciones en color y cierto nivel de armonía y bienestar. Son principalmente derivados de las estructuras indólicas, en vez de ser solamente fenílicas (mezcalina),⁽¹¹⁾ tienden a actuar a través de un agonismo del receptor 5HT-2.

El tamaño del tallo que se coge puede variar no sólo dependiendo de si conviene una dosis menor o mayor, sino también de si la planta viene de una

familia con alta concentración de alcaloide o es más bien baja; el rango de mezcalina en un ejemplar secado oscila entre un 2,3 % y un imperceptible 0,2 % del peso.⁽¹²⁾

Se caracteriza desde esta perspectiva que el humor es un estado emocional estable predominante en un individuo, en contraposición con las emociones, que se definen como las respuestas transitorias ante estímulos ambientales.⁽¹³⁾

Desde la neuroquímica se han elaborado diferentes teorías para explicar la fisiopatología de la depresión, así como para explicar el mecanismo de acción de los fármacos antidepresivos.^(14,15) Se han estudiado los niveles de monoaminas y de sus receptores en el sistema nervioso central, lo que ha dado lugar a una serie de teorías sobre la depresión,⁽¹⁶⁾ como la del déficit monoaminérgico y la de la regulación de los receptores.

Hace aproximadamente medio siglo, se introdujeron en la clínica una serie de medicamentos descubiertos por casualidad (lo que se denomina en inglés *serendipity*), como agentes para el tratamiento de la depresión y el trastorno bipolar.^(15,17,18) Este hecho revolucionó la manera de estudiar los trastornos del estado de ánimo, y ayudó al nacimiento de la psiquiatría moderna.⁽¹⁹⁾ La presente investigación tuvo como **objetivo** determinar el efecto del extracto acuoso de *Trichocereus pachanoi* a dosis de 10 %, 20 % y 30 % sobre el comportamiento exploratorio de carácter depresivo en *Rattus rattus var. albinus*.



MATERIAL Y MÉTODOS

La presente investigación es aplicada, constructiva o utilitaria^(20,21,22) y de acuerdo con el tiempo de ocurrencia es prospectiva.⁽²³⁾ Según la secuencia es longitudinal, de naturaleza experimental⁽²⁴⁾ con un diseño de estímulo creciente de acuerdo con la Tabla 1:

Tabla 1 - Diseño experimental de estímulo creciente utilizado para la distribución de grupos de ratas en la presente investigación

Grupo Antes	Estímulo	Grupo Después
A	No hay estímulo	A1
B	Estímulo de intensidad X	B1
C	Estímulo de intensidad 2X	C1
D	Estímulo de intensidad 3X	D1

La investigación fue realizada en los meses de marzo a octubre del año 2017, en las instalaciones de la Universidad de Chiclayo. Se usaron varios grupos semejantes de ratas (10 por cada grupo) que sirvieron de grupos experimentales B, C, y D y el grupo testigo o control A, y se mantuvo un lote de 10 ratas para reposición que no fue empleado para el experimento porque no se registraron incidentes que implicaran la pérdida de animales; y la variable estímulo se aplicó a diferentes dosis de 10 %, 20 % y 30 % del extracto acuoso de *Trichocereus pachanoi*.

Se tuvieron en cuenta los siguientes criterios de manejo del modelo animal en la etapa de acondicionamiento y aclimatación:

a. Fase de acondicionamiento y aclimatación (cuarentena):

Los animales de experimentación fueron sometidos a condiciones de aclimatación y acondicionamiento por 14 días a temperatura ambiental de $22,5 \pm 2,5$ °C, con un ciclo luz/oscuridad de 12 horas, con la finalidad de que se adaptaran al entorno ambiental de laboratorio y adquirieran el peso ideal para su inclusión al ensayo, fueron alimentadas con purina.

b. Fase preliminar de dosificación:

b.1. Preparación del extracto.

Los tallos de *Trichocereus pachanoi* se seleccionaron y luego fueron cortados en rodajas uniformes de 2 cm de altura; previamente lavadas y liberadas de las espinas se colocaron en un recipiente tipo cacerola de metal acero quirúrgico y se sometieron a cocción permanente por un lapso de 8 horas.

b.2. Preparación de la dosis.

Para lograr la preparación de la dosis requerida que se administró vía oral en la rata se trabajó sobre la base de un cálculo preliminar^(12,16) que definió que con 150 ml del extracto se producen efectos psicotrópicos en una persona de 70 Kg de peso aproximado, debido a un contenido de 400 mg aproximados de mezcalina, por lo tanto, para una rata de peso promedio 0,25 kg se requieren 0,54 ml del extracto por vía oral.

Se prepararon dosis a concentraciones de 10 %, 20 % y 30 % del extracto acuoso. Para el caso de 10 % se tomaron 10 ml de extracto y se aforó con 90 ml de agua destilada, del mismo modo en 20 % se tomaron 20 ml de extracto y se aforó con 80 ml de agua destilada y para el 30 % se tomaron



30 ml del extracto y se aforaron con 70 ml de agua destilada.^(25,26,27) Para el caso de la línea base 0 %, no se administró ningún fluido al sujeto de experimentación.

c. Valoración del modelo conductual para depresión:

En el proceso de captación de datos se codificó a las ratas como series de 1 a 10, las cuales se distribuyeron en bloques A o testigo y B, C y D o experimentales en los cuales se aplicó la dosificación siguiendo una metodología de estímulo creciente; midiéndose las conductas de escalamiento, natación e inmovilidad en unidades temporales o minutos.

El “modelo animal de depresión por natación forzada”⁽²¹⁾ probablemente es el modelo farmacológico más utilizado para evaluar actividad antidepresiva, basado en el principio de la desesperanza aprendida. Cuando los roedores son colocados en un cilindro con agua, al cabo de cierto tiempo desarrollan inmovilidad la cual refleja que cesa la conducta orientada al escape. Este modelo fue originalmente desarrollado por Porsolt⁽¹²⁾ y modificado por Lucky.⁽²⁶⁾

El extracto acuoso se administró en tres ocasiones: inmediatamente después del periodo de entrenamiento de 15 minutos, 6 y 0,5 horas antes del ensayo de natación. Los aumentos en la

duración de las conductas activas, escalamiento y natación, y la consiguiente disminución del tiempo de inmovilidad fueron considerados como perfiles consistentes con un efecto tipo antidepresivo.⁽²¹⁾

En cuanto a los **aspectos éticos** de la investigación con animales de laboratorio, se han tenido en cuenta: los principios de las tres “R” de Russel (Reemplazo, reducción y refinamiento);^(27,28) la Ley 30407 “Ley de protección y bienestar animal”;⁽²⁹⁾ los criterios elementales de la *American Veterinary Association* (AVA) para el tratamiento de mamíferos pequeños en experimento, y las normas éticas de la experimentación animal de la Guía de Manejo y Cuidado de los Animales propuesta por el Ministerio de Salud del Perú, para la optimización de un medio adecuado y libre de peligros; así como una adecuada calidad de vida.

El procesamiento estadístico se desarrolló de modo descriptivo colectando los tiempos gastados de los sujetos experimentales en realizar actividades motoras en la natación forzada; asimismo también tuvo un modo inferencial donde se empleó la prueba de hipótesis basada en la diferencia de media significativa.

RESULTADOS

Para el caso de los tiempos gastados en las conductas de escalamiento, natación y movilidad de los especímenes de todos los grupos (Dosis A,

Dosis B, Dosis C y Dosis D), las medias y desviaciones estándar de cada grupo se encuentran registradas en la Tabla 2.



Tabla 2 - Resultados en estadígrafos de tiempo (promedio y desviación de minutos) de conductas de la rata: escalamiento, natación y movilidad obtenidos frente a las dosis de A = 0 %, B = 10 %, C = 20 % y D = 30 % del extracto

Conducta de la rata	Estadígrafos	Dosis A	Dosis B	Dosis C	Dosis D
Escalamiento	X	11.5714286	13.5	17.1666667	24.375
	ES	0.78679579	0.75592895	0.98319208	1.99553072
Natación	X	11.5714286	13.5	17.625	25
	ES	0.78679579	0.9258201	0.74402381	0
Movilidad	X	11	13.4285714	17.625	23.1111111
	ES	1.22474487	1.13389342	1.18773494	2.31540733

Estos resultados muestran que, en promedio, el grupo “Dosis A” que no recibió tratamiento alguno posee la más baja respuesta en gasto de tiempo para la conducta motora “escalamiento” de 11,57 min. comparado con el grupo “Dosis B”, “Dosis C” y “Dosis D” que presentan 13,5 min. 17,17 min. y 24,37 min. respectivamente, por tanto, la más alta duración motriz promedio fue la del grupo que recibió la dosis más alta.

En lo referente al gasto de tiempo para la conducta motora “natación” se aprecia que el grupo “Dosis A” que no recibió tratamiento alguno posee nuevamente la más baja respuesta en gasto promedio de tiempo con 11,57 min. contrastado con el grupo “Dosis B”, “Dosis C” y “Dosis D” que evidencian 13,5 min., 17,63 min. y 25 min., respectivamente, se observa un retardo en el promedio de esta conducta motora ante el estímulo creciente.

Por último, el grupo “Dosis A” sin tratamiento posee nuevamente la más baja respuesta en gasto de tiempo promedio para la conducta motora “movilidad” de 11 min. cotejado con el grupo “Dosis B”, “Dosis C” y “Dosis D” que

presentan 13,42 min. 17,62 min. y 23,12 min. cada uno, es de nuevo evidente que se presenta un retardo en el tiempo promedio de ejecución de la conducta motora de “movilidad” ante la natación forzada mediado por el estímulo creciente ofrecido por la dosis aplicada.

Las conductas del grupo Dosis A mantienen promedios similares de tiempo gastado de 11 min. a 11,57 min.; de igual manera los incrementos de dosis B y C conservan promedios de tiempo oscilantes entre 13,42 min. a 13,5 min. y 17,17 min. a 17,63 min., respectivamente. En cambio, ante la dosis de concentración más alta existe variabilidad apreciable en el orden de conductas con retardo promedio de tiempo, la conducta de “movilidad” es la de menor retardo con un promedio de 23,12 min. y la de mayor retardo la conducta de “natación” con 25 minutos.

Una vez registradas las medias y error estándar de tiempo (minutos) gastados en conductas de respuesta obtenidas del modelo animal frente a dosis de A = 0 %, B = 10 %, C = 20 % y D = 30 % del extracto acuoso de *Trichocereus pachanoi*, se



aplicó la prueba análisis de la varianza (ANOVA) de un factor para los cuatro grupos (Dosis A, Dosis B, Dosis C y Dosis D) (Tabla 3); y se obtuvo un

valor F_o de 365,38 y un valor F_t para $p < 0,05$ de 8,85.

Tabla 3 - Promedio de tiempo (minutos) gastados en conductas de respuesta obtenidas del modelo animal, según grupo y tratamiento

Origen de las variaciones	gl (grados de libertad)	Suma de los cuadrados	Cuadrado Medio	F_o	F_t
Entre tratamiento	$4 - 1 = 3$	285,14	$285,14/3 = 95$	$95/0,26 = 365,38$	8,85
Dentro de grupos (Error)	$12 - 4 = 8$	2,1	$2,1/8 = 0,26$		
Total	$12 - 1 = 11$	287,24	-		

$p < 0,05$

Es evidente el rechazo de la hipótesis nula ($H_o = \mu_1 = \mu_2 = \dots = \mu_k$) por ser el valor obtenido de F_o (365,38) significativamente mayor al valor crítico para F_t de 8,85. Además, se acepta la hipótesis alternativa (H_1) por la que al menos uno de los grupos tiene una media distinta del resto de grupos y, por lo tanto, las diferencias encontradas no pueden explicarse por el azar, sino que evidencian una diferencia en los promedios de

tiempo para los diferentes valores de tiempos de respuesta conductual ante la “desesperanza aprendida”. Se tuvo en cuenta la estimación de los parámetros del modelo asumiendo una distribución de probabilidad de la variable dependiente (dosis) versus la variable independiente (tiempos de exploración según cuadrantes: conductas de escalamiento, natación e inmovilidad).

DISCUSIÓN

La fisiología del procesamiento motor en una rata obedece a un sistema cuyas entradas sensoriales presentan la base para estímulos como el estado interno – incentivo que desarrolla los estadios motivacionales a nivel del hipotálamo lateral que mediante el refuerzo primario activa el área ventral – tegmental donde están las neuronas dopaminérgicas.⁽³⁰⁾

La información kinestésica permite la integración de la trayectoria, la información de los puntos de referencia permite los procesamientos de los

puntos de referencia y la información de la cualidad del ambiente activa el procesamiento de la cualidad del ambiente, estas tres funciones están en la corteza parietal posterior de la rata; para el caso de la trayectoria se activa la corteza retrosplenial que genera un patrón de información kinestésico que actúa a nivel del hipocampo; para los puntos de referencia estos activan la corteza entorhinal que a través de un patrón de información de referencias también activa el hipocampo; el cual que por medio de un



patrón de información de lugares, activa la corteza pre límbica que genera la representación de lugares, esta corteza pre límbica también es activada por el procesamiento de la cualidad del ambiente.⁽¹³⁾

El área ventral tegmental por medio de un refuerzo efectivo activa el estriado ventral o núcleo accumbens que es centro de receptores de serotonina inhibiendo su síntesis, es en este momento que al bajar los niveles de este neurotransmisor se produce el evento depresivo, el cual por refuerzo secundario activa al área ventral tegmental, y bajo estas condiciones se logra el aprendizaje en el modelo animal (desesperanza aprendida).

La corteza pre límbica permite la representación de lugares las que bajo expectativas y direcciones generan una selección de acción que es de por sí una salida motriz que es el escalamiento, la natación y la movilidad que disminuye su latencia en el tiempo, la inmovilidad se constituye como el signo depresivo por excelencia.⁽³⁰⁾

Un trastorno del estado de ánimo, como la depresión, posee características especiales en su fisiopatología, en tanto resulta de cambios plásticos generados en el Sistema Nervioso Central (SNC) por su interacción con el cuerpo y el entorno.

La presente investigación esboza un modelo hipotético basándose en el presupuesto de que las conductas adaptativas emergen de la interacción bidireccional entre el SNC, el cuerpo (conducta motriz) y el entorno (cilindro de agua). El procesamiento emocional es clave en esta interacción, ya que permitirá a la rata sentir, reconocer la valencia e internalizar las

situaciones benéficas o negativas (que podrían generarle daño o beneficio) provenientes de un entorno esencialmente cambiante.

Se afirma que las emociones generan cambios alostáticos⁽³¹⁾ que conducen, en situaciones normales, a modificar los procesos homeostáticos vinculados al procesamiento de esas emociones, que son llamadas por Craig⁽³²⁾ emociones homeostáticas, como el dolor, la alimentación, la ingesta líquida, la temperatura, el sexo, las conductas maternantes, etcétera.

Cuando el proceso adaptativo y su representación fisiológica no encuentran salida, la rata es incapaz de afrontar la carga alostática (*uncoping*) se produce el estrés y, a largo plazo, emerge la depresión como la incapacidad de un sistema de adaptarse, generándose una nueva plasticidad que inhibe la acción con sus conductas relacionadas.⁽³³⁾ Por ello, la depresión debe entenderse como un padecimiento que involucra la mayor parte de las funciones del cerebro (especialmente la motora: natación, escalamiento e inmovilidad).

Se postula que la mezcalina tiende a corregir este evento, que afecta el estado de ánimo y que es causado por una deficiencia en los niveles de serotonina en los sitios receptores a este neurotransmisor que median sus acciones y efectos.⁽³⁴⁾

En la depresión una liberación disminuida de la serotonina lleva a una baja concentración de esta en la biofase, lo que genera el estado depresivo en el roedor, disminuyendo los tiempos promedio de actividad motora, adaptándose a la desesperanza aprendida. Luego del tratamiento con el extracto acuoso del cactus que contiene



como principio activo a la mezcalina se desarrollaría una inhibición de la recaptación neuronal incrementándose la concentración del NT, con lo que se recupera el estado afectivo, y los tiempos actividad motora (natación, escalamiento, movilidad) se prolongan.

De esta manera el sistema configurado con entradas sensoriales y salida motriz, al emplearse el extracto acuoso de *Trichocereus pachanoi* (que entre sus componentes está la mezcalina que es un agonista de los receptores de serotonina) actuaría a nivel del estriado ventral y núcleo accumbens, afectando el aprendizaje de la “desesperanza” debido a la normalización de la concentración de serotonina en la biofase, enviando señales al hipocampo que activa a la corteza pre límbica, la cual en el esquema de representación de lugares bloquearía el aprendizaje (desesperanza aprendida) haciendo factible una respuesta motriz más prolongada en tiempo de escalamiento, natación y movilidad.

CONCLUSIONES

Se concluye que el tratamiento *in vivo* con el extracto acuoso de *Trichocereus pachanoi* a concentraciones de 10 %, 20 % y 30 % ha sido eficaz en producir un efecto tranquilizante en el comportamiento exploratorio de carácter depresivo en el sujeto experimental; se evidencia que la rata adaptativamente activa un afrontamiento ante situaciones que se

La presencia de conductas de tipo exploratorio que se obtuvieron por efecto de la dosis de extracto de *Trichocereus pachanoi*, evidencian que la conducta de natación sostenida es directamente proporcional a la acción del extracto. La administración aguda de pocas dosis de mezcalina (contenida en el extracto) equivale al empleo de “fármacos antidepresivos” evidenciándose un incremento de la latencia temporal de aparición de conducta de afrontamiento a la natación forzada.

Una *limitación* de la presente investigación es no poder dosificar la mezcalina, al no existir registros de investigaciones sobre el tema y tener poca información en la red y en físico referida al extracto de este cactus aplicado a modelos conductuales animales (rata), para salvar ese escollo la investigación adoptó la estrategia de usar aproximaciones basadas en cálculo aritmético de regla de tres simple y en la modelización de un mecanismo probable.

consideran “sin salida”, permitiendo que la latencia temporal de aparición de conductas motoras en la natación forzada disminuya, lo cual ante el tratamiento con el extracto habilita un incremento de tiempo en la duración de la conducta motora: natación, escalamiento y movilidad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Schultes RE, Raffauf RF. Vine of the soul: Medicine men, their plants and rituals in the Colombian Amazon. USA: Synergistic Press; 1992.
2. Ram Manohar P. Toxicity of Ayurvedic Medicines and Safety Concerns: Ancient and Modern Perspectives Toxicology in Antiquity



- [Internet]. Oxford: Ed. Academic Press; 2019 [Citado 16/08/2018]. Disponible en: <https://www.amrita.edu/publication/chapter-31-toxicity-ayurvedic-medicines-and-safety-concerns-ancient-and-modern>
3. Burger R. The sacred center of Chavín de Huántar. In: Townsend R. The ancient Americas: art from sacred landscaped. Chicago: Art Institute of Chicago; 1992. p. 265-77.
4. Camino L. Cerros, plantas y lagunas poderosas: la medicina al norte de Perú. 3 ed. Lima: Lluvia Editores; 2014.
5. Dos Santos RG, Bouso JC, Alcázar Córcoles MÁ. Efficacy, tolerability, and safety of serotonergic psychedelics for the management of mood, anxiety, and substance-use disorders: a systematic review of systematic reviews. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2018; 11: 889-902.
6. JG, De Smet PA, El-Seedi HR, Beck O. Mescaline use for 5.700 years. *Lancet*. 2002; 359:1866.
7. Carod FJ, Vázquez Cabrera C. Una visión transcultural de la patología neurológica y mental en una comunidad maya tzeltal de los Altos de Chiapas. *Rev Neurol*. 1996; 24: 848-54.
8. Ott J. The Age of entheogens and the angels dictionary [Internet]. Kennewick: Natural Products Co; 1995 [Citado 16/08/2018]. Disponible en: <https://paginas.uepa.br/herbario/wp-content/uploads/2018/03/Jonathan-Ott-Pharmacotheon-entheogenic-drugs-their-plant-sources-and-history-Natural-Products-Co-1996.pdf>
9. Quirce CM, Tyler V, Maickel R P. Concepciones culturales de los estados alterados de la conciencia. *Neuroeje* [Internet]. 1988 [Citado 16/08/2018];6(1):15-30. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-581823>
10. Steward OC. Peyote religion: A history. Oklahoma. 2 ed. USA: University of Oklahoma Press; 2013.
11. Nichols DE. Differences between the mechanism of action of MDMA, MBDB and the classic hallucinogens. Identification of a new therapeutic class: Entactógenos. *Journal of Psychoactive Drugs*. 1986; 18: 305-13.
12. Porsolt RD, Le Pichon M, Jaffre M. Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments. *Nature*. 1977; 266: 730-2.
13. Redollar D, Ferran B, Cristina M, Roser N, Jordi S. Farmacología y Endocrinología del comportamiento. Barcelona: Editorial UOC; 2012.
14. Gouzoulis Mayfrank E, Hermle L. Are the entactógenos, a distinct psychoactive substance class? The contribution of human experimental studies to the classification of MDMA and other chemically related methylenedioxy amphetamine derivatives. *The Heffter Review of Psychedelic Research*. 1998; 1: 46-50.
15. Kehne JH, McClosky TC, Taylor VL, Black Ck, Fadayel GM, Schmidt CT. Effects of serotonin releasers 3, 4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA), 4-chloro (PCA) and fenfluramine on acoustic and tactile startle reflexes in the rat. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1992; 260: 78-89.
16. Shulgin A, Nichols D, Braun U, Braun G; Peyton J III. Mescaline Analogs: Substitutions at the 4-position. *NIDA Res Monogr* [Internet]. 1978 [Citado 16/08/2018];22:27-37. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/101882/>



17. Hermle L, Spitzer M, Borchardt D, Kovar KA, Gouzoulis E. Psychological effects of MDE in normal subjects. Are entactogens a new class of psychoactive agents?. *Journal of Clinical Neuropsychopharmacology*. 1993; 8: 171-6.
18. Cryan JF, Lucky I. Antidepressant-like behavioral effects mediated by 5-hydroxytryptamine_{2c} receptors. *J Pharmacol Exper Ther*. 2000; 295: 1120-6.
19. Bickel W, Marsch L. Toward a behavioral economic understanding of drug dependence: delay discounting processes. *Addiction*. 2001; 96: 73-86.
20. Maschi F, Carbone C, Ferrari H R. De reactivo biológico al animal sintiente: el bienestar animal como cambio de paradigma en la investigación biomédica y su impacto en los resultados. *Analecta Veterinaria* [Internet]. 2019 [Citado 10/02/2020];39(1):34. Disponible en: <https://doi.org/10.24215/15142590e034>
21. Sánchez H, Reyes C. Metodología y diseños en la investigación científica. Lima: Editorial Mantaro; 2010.
22. Soto V. Bases para la investigación científica y tesis universitaria [Internet]. Perú: Colegio Médico del Perú; 2012 [Citado 16/08/2018]. Disponible en: <https://core.ac.uk/download/pdf/71999747.pdf>
23. Falcón P, Zabaleta V. Metodología de la investigación científica. Perú: CEPEUNT Universidad Nacional de Trujillo; 2014.
24. Manson W, Lott D. Ethology and comparative psychology. *Annual Review of Psychology* [Internet]. 2013 [Citado 15/08/2018];27:129-54. Disponible en: <https://www.annualreviews.org/doi/pdf/10.1146/annurev.ps.27.020176.001021>
25. Harley Mason J, Laird AH, Smythies Jr. The metabolism of mescaline in the human; delayed clinical reaction to mescaline. *ConfinNeurol* [Internet]. 1958 [Citado 15/08/2019];18(2):152-5. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13597487>
26. Lucky I. The forced swimming test as a model for core and components behavioral effects of antidepressant drugs. *Pharmacol.Biochem* [Internet]. 1997 [Citado 15/08/2018];8(6):523-32. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9832966>
27. Leminger O. A contribution to the chemistry of alkoxyated phenethylamines - Part 2. Otakar Leminger Chemicky Prumysl [Internet]. 1972 [Citado 16/08/2018];22(553):[Aprox. 2 p.]. Disponible en: <https://erowid.org/archive/rhodium/chemistry/leminger.html>
28. Shulgin AT, Shulgin A. Pihkal: A Chemical Love Story. California: Editorial Transform Press; 1991.
29. Congreso de la República del Perú. Ley de protección y bienestar animal. Ley 30407 [Internet]. Perú: Congreso de la República del Perú; 2016 [Consultado 18/08/2018]. Disponible en <http://www.leyes.congreso.gob.pe/Documentos/Leyes/30407.pdf>
30. Barrera A. Modelo de cognición espacial y navegación en ratas para controlar a un robot móvil autónomo [Tesis Doctoral]. México:



Universidad Nacional Autónoma de México; 2007.

31. McEwen BS. Sex, estrés and the hippocampus: allostasis, allostatic load and the aging process. *Neurobiol Aging* [Internet]. 2002 [Citado 16/08/2018];23(5):921-39. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12392796>

32. Craig AD. A new view of pain as a homeostatic emotion. *Trends Neurosci* [Internet]. 2003 [Citado 16/08/2018];26(6):303-7. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12798599>

33. Bossong MG, Mehta MA, van Berckel BN, Howes OD, Kahn RS, Stokes PR. Further human evidence for striatal dopamine release induced by administration of Δ 9-tetrahydrocannabinol (THC): selectivity to limbic striatum. *Psychopharmacology (Berl)*. 2015; 232 (15): 2723-9.

34. Castrén E. Is mood chemistry?. *Nat Rev Neurosci* [Internet]. 2005 [Citado 16/08/2018];6(3):241-6. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15738959>

Conflictos de intereses

Los autores expresan que no tienen conflicto de intereses.

Contribución de autoría

JLRV: Investigador principal, metodología del trabajo y actividad de laboratorio.

RGI: investigador colaborador, marco teórico y actividad de laboratorio.

DAMP: investigador colaborador, actividad de laboratorio y recolección de información.

Todos los autores participamos en la discusión de los resultados y hemos leído, revisado y aprobado el texto final del artículo.

