

Principios Activos Naturales con Acción Alucinógena: VI. Ibogaína. Su presencia en *Tabernanthe iboga* Baill. H. Bn. (*Apocynaceae*)

ELOY L. MANDRILE y GRACIELA M. BONGIORNO DE PFIRTER

Cátedra de Farmacognosia, Departamento de Ciencias Biológicas,
Facultad de Ciencias Exactas, Universidad Nacional de La Plata,
Calles 47 y 115, La Plata 1900, Argentina

RESUMEN. Después de una breve introducción referida a la presencia de principios activos naturales con acción alucinógena, se presenta una reseña histórica concerniente al uso de la "iboga" en ceremonias rituales del culto Bwiti, señalándose detalladamente sus efectos estimulantes y psicodélicos. También se efectúa una descripción botánica de la especie, con el detalle de diversos nombres vulgares provenientes de voces indígenas y del hábitat de la misma. Bajo el subtítulo "Composición química" se tratan los distintos alcaloides del grupo de la ibogaína, voacangina y voafilina, presentándose diversas hipótesis biogenéticas y distintas vías para su síntesis. Por último se indican los efectos de ibogaína, su principal alcaloide, sobre el SNC y el sistema cardiovascular, así como referencias a su toxicidad y biodisponibilidad.

SUMMARY. "Natural Active Principles with Hallucinogenic effects. VI. Ibogaine. Its Presence in *Tabernanthe iboga* Baill. H. Bn. (*Apocynaceae*)". After a brief introduction about the presence of natural active principles with hallucinogenic effects, a historical review on "iboga" use in Bwiti worship rituals is made, pointing out its stimulating and psychedelic effects. A botanical description of the species is also made, including folk names and habitat. Under the subtitle "Chemical composition" are considered the alkaloids of ibogaine, voacangine and voafiline group, hypothesis on their biogenesis and principal ways of synthesis. Finally, the effects of ibogaine on central nervous and cardiovascular systems are considered, so as its toxicity and bioavailability.

Si bien la mayoría de los principios activos naturales con acción alucinógena que fueran incluidos en la última nomenclatura oficial de drogas psicotrópicas (Lista I)* se encuentran presentes en especies americanas, en esta publicación nos referiremos a *Tabernanthe iboga* Baill. H. Bn., arbusto originario de las áreas tropicales y húmedas del Africa centro-occidental

(Congo y Gabón), que contiene por lo menos una docena de alcaloides indólicos alojados en sus amarillentas raíces, principalmente *ibogaína*.

RESEÑA HISTORICA

Ya en 1819 fue mencionada entre las "plantas fetiche" por un explorador inglés que escribió sobre Gabón, siendo

PALABRAS CLAVE: Ibogaína; Iboga; *Tabernanthe iboga*
KEY WORDS: *Ibogaine*; *Iboga*; *Tabernanthe iboga*

* Lista oficial de drogas de uso prohibido en la elaboración de especialidades farmacéuticas y fórmulas magistrales (Ley N° 19303, Art. 3°).

descripta como "una de las medicinas favoritas, pero violentas", suponiendo que se trataba de un hongo carbonizado, pues sin duda la conoció bajo forma de polvo.

Hace poco más de una centuria, exploradores belgas y franceses tuvieron la oportunidad de encontrarse frente a esta interesante droga y sus respectivos cultos indígenas, afirmando que aumentaba la fuerza muscular y la resistencia a la fatiga, destacando sus propiedades afrodisíacas.

Uno de los primeros informes (1864) insistía en que la raíz de "iboga" no es tóxica cuando se come, sino en grandes dosis y estando fresco y que "los guerreros y cazadores la utilizan constantemente para permanecer alertas durante las noches de vigilia"¹.

Hacia 1880 los alemanes la encontraron en Camerún (al norte de Gabón) y en 1898 señalaban que "sus raíces tenían un efecto excitante sobre el sistema nervioso, por lo cual se recomendaba su uso en las fatigosas caminatas, en los largos viajes en canoa y en las difíciles guardias nocturnas".

Unas pocas tribus descubrieron que grandes dosis inducen sobrenaturales alucinaciones visuales, dosis que, sin embargo, pueden producir la muerte. Esos nativos incorporaron la "iboga" en sus rituales de iniciación a cultos secretos. *Tabernanthe iboga* es empleada en Gabón, otras partes del Congo y aún en zonas más alejadas, pero aparentemente sólo en Gabón, donde sus propiedades alucinógenas son tan importantes como sus efectos estimulantes y presuntamente afrodisíacos, ha sido cultivada.

El primer informe sobre sus propiedades alucinógenas data de 1903, con la descripción que efectúa Guieu de los e-

fectos de una fuerte dosis de la droga sobre un iniciado en un culto fetiche del Congo "pronto todos los nervios y tendones se estiraron de una manera extraordinaria. Una locura epiléptica se apodera del individuo durante la cual, inconciente, voceaba palabras que, cuando son escuchadas por los iniciados, tienen un sentido profético y prueban que el fetiche ha entrado en él".

En Gabón, los alucinógenos son empleados en rituales de iniciación a algunas sociedades secretas, la más famosa de las cuales es la Bwiti o Bouiti, donde la droga consiguió penetrantes efectos sociales. De acuerdo a los nativos, un iniciado entra en el culto cuando "ha visto a Bwiti" o "ha comido la droga", que constituyen el único camino para ello. Las complicadas ceremonias y danzas tribales incluyen la ingestión de la raíz de esta planta y la consiguiente intoxicación varía de localidad a localidad, entrando la "iboga" en otros aspectos de la vida de los Bwiti. Los hechiceros, por ejemplo, la toman antes de pedir información al mundo de los espíritus y la droga se ingiere de dos maneras: regularmente y en dosis limitadas* antes de la ceremonia o al principio, seguida, después de la medianoche, por una dosis más pequeña o en cambio una o dos veces durante la iniciación del culto en dosis excesivas, durante un período de 8 a 24 horas.

La iboga está íntimamente asociada con la muerte: la planta es con frecuencia antropomorfizada como un ser sobrenatural, "un antepasado genérico", que es capaz de valorar o despreciar tanto a un individuo que puede llevarse al reino de los muertos.

Las dosis excesivas ingeridas durante las iniciaciones llegan a producir la

* Se raspa la corteza de la raíz y se come directamente o bien se prepara un polvo; también es bebida bajo la forma de infusión.

muerte, aunque normalmente la intoxicación sólo interfiere la actividad motora, de tal manera que los iniciados permanecen sentados observando atentamente el espacio; poco más tarde se desploman y tienen que ser llevados a un lugar especial o a un refugio en el bosque. Durante ese período, que es casi un estado de coma, la "sombra" (alma) abandona el cuerpo, según su creencia, para vagar con los antepasados en la tierra de los muertos. Los *banzie* (ángeles), o sea los iniciados, relatan así sus alucinaciones: "un pariente muerto vino hacia mí en el sueño y me dijo que comiera; yo estaba enfermo y me aconsejó que comiera iboga para curarme; yo quería conocer a Dios, conocer las cosas de los muertos y la tierra del más allá; caminé o volé sobre los caminos de muchos colores, o sobre muchos ríos, que me llevaron con los antepasados; ellos me condujeron ante los grandes dioses".

La iboga puede actuar como un estimulante poderoso, permitiendo a quien la ingiere mantener una extraordinaria actividad física, por largos períodos, sin sentir fatiga.

Bajo los efectos de esta planta el cuerpo puede sentirse muy ligero y frecuentemente se experimenta la sensación de estar florando en el aire: de levitar. Los objetos se ven rodeados de espectros o arco iris, señal de que el *banzie* se aproxima al reino de los antepasados y los dioses. La percepción del tiempo se alarga y el iniciado siente que su viaje espiritual ha durado muchas horas y hasta días. El cuerpo se observa como si estuviera separado; alguien dijo: "aquí estoy, y allí está mi cuerpo llevando a cabo sus acciones". Las altas dosis producen sinestesias auditivas, olfativas y gustativas. El estado de ánimo puede variar de un miedo profundo hasta la franca euforia.

La importancia cultural de la droga puede apreciarse en varios aspectos. Según Schultes², la iboga es una planta de los dioses y parece que está aquí para quedarse en las culturas nativas del África centro-occidental, habiendo todavía mucho que aprender de ella.

El culto Bwiti ha ido creciendo en la última mitad del siglo; sus fieles consideran que la droga y sus respectivos cultos les permiten resistir mejor la vertiginosa transición del individualismo de su vida tribal al colectivismo y pérdida de identidad provocado por la civilización occidental. También puede ser que ofrezca una resistencia más poderosa al islamismo y cristianismo, ya que ha unificado a muchas tribus guerreras que antes eran hostiles entre sí, frente a las innovaciones europeas.

ORIGEN BOTANICO, HABITAT Y DESCRIPCION DE LA ESPECIE

El género *Tabernanthe* está representado por 5 a 7 especies, todas confinadas al África tropical. Fue instituido por H. Baillon sin precisar si debía ser inscripto en una sección del género *Tabernaemontana*, señalando en la descripción "flores casi del género *Tabernaemontana*". Es probable que con el nombre *Tabernanthe* quisiese indicar *Tabernaemontana-anthos* (del griego *anthos* = flores), es decir con flores similares a aquéllas del género *Tabernaemontana*.

El nombre *iboga* proviene del dialecto indígena Nipongivé.

Tabernanthe iboga es el único miembro de las Apocináceas empleado como alucinógeno y su hábitat se extiende desde los 10° de latitud N hasta los 10° de latitud S, en los territorios de Guinea, Camerún, Gabón, Congo y N de Angola.

Vegeta en terrenos húmedos, en la maleza de los bosques tropicales (tam-

bién en suelo arenoso y seco), sobre todo en la foresta del Mayumbé o Majumbé. Abundante en el delta del río Ogowé y a lo largo de su curso, especialmente en las vicinidades del fuerte Lambarené, a mitad de camino entre Cabo López y Niolé y en la zona comprendida desde el territorio de Urungu u Oronga y Uganda.

Se la encuentra en la costa, en Guinea y Gabón y a 500 m.s.m. en el Congo. A menudo es cultivada en la entrada de los corrales pueblerinos.

Según las tribus y regiones, la planta adquiere diversos nombres vulgares:

En Gabón: *obouété*, *loboka*, *libonka*, *aboua*, *aboga* (dialeto Pahouin), *iboga* (dial. Nipongivé), *deboga* (dial. Bekele), *iboka* (dial. Majumba).

En Congo: *boga* (dial. Apindij), *inkoni*, *élabu-pandu*, *ikuke* (dial. Mongo), *bougensengo* (dial. Benguela), *inaolo a ikakuna* (dial. Turumbu), *inaolo aebangabanga* (dial. Tahiluluba).

En Angola: *bocca*.

Es un pequeño arbusto de más de 6 pies de alto. Sus raíces robustas, amarillas, están muy ramificadas. Las ramas son delgadas, cilíndricas y lenticeladas. Posee hojas pecioladas (pecíolo de 2-3 mm de largo) elíptico-ovadas o abovado-lanceoladas, acuminadas, basalmente agudas o largamente cuneadas, generalmente de 7,5-13 cm de largo y 2,5-4,5 cm de ancho (ocasionalmente pueden llegar a medir hasta 22 x 7 cm), con 9-11 nervaduras oblicuas, arqueadas, verde-amarillento en el envés.

Las inflorescencias son indefinidamente umbeliformes o subcorimbosas y con pocas flores (generalmente 5-12), más cortas que las hojas; pedúnculo de 1-4 cm de largo y pedicelos de aproximadamente 8 mm de largo.

Las flores son diminutas y amarillentas, rosadas o blancas, con máculas rosa-

das. Cáliz 5-partido, de 1-1,5 mm de largo, con sépalos ampliamente ovados o subtriangulares, ciliolados, con 1 ó 2 glándulas basales en su interior. Corola subcilíndrica, hipocrateriforme, que presenta un tubo largo y delgado, abruptamente ensanchado en la boca o garganta, con lóbulos torcidos y redondeados, de 2,5 mm de largo.



Figura 1. *Tabernanthe iboga*

Fruto elipsoide, de 18-24 mm de largo, con pericarpio crustáceo y pequeño, algunas veces coronado con la base del estilo persistente; su ápice es amarillo-anaranjado y se presenta en pares, llegando a ser tan grande como una aceituna. Semillas globosas o a veces elipsoidales de 6 mm de largo, con testa corchosa.

COMPOSICION QUIMICA

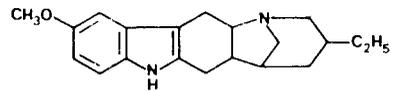
Las raíces de *iboga* contienen 7-8% de agua, 5-10% de sales minerales, almidón, taninos y pequeñas cantidades de lípidos³. Los alcaloides totales representan 1-3% de la raíz entera y 5-6% de su corteza.

La base principal, *ibogaína*, fue aislada en 1901 al estado cristalino por Dybowski y Landrin⁴ y también simultáneamente por Haller y Keckel⁵ quienes la denominaron *ibogina*. Su estructura fue establecida definitivamente en 1957 por Taylor *et al.*⁶. Es un alcaloide monobásico con dos átomos de N y un solo O en el grupo metoxilo del núcleo indólico.

La *ibogaína* cristaliza de soluciones alcohólicas en pequeñas agujas prismáti-

cas coloreadas; es levorrotatoria $[\alpha]_D = -53$ (ETOH), p.f. 152 °C, soluble en alcohol, éter, cloroformo, acetona y prácticamente insoluble en agua.

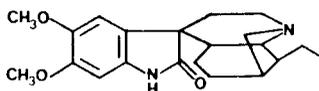
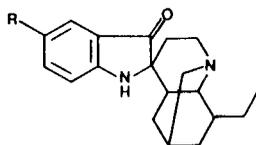
Como clorhidrato tiene un p.f. 299 °C, $[\alpha]_D = -67$ (MeOH), $[\alpha]_D = -37,3$ (H₂O), soluble en agua, metanol, etanol, prácticamente insoluble en éter y débilmente en cloroformo y acetona.



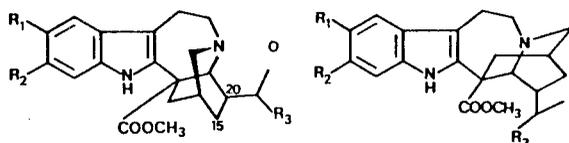
ibogaína

Los alcaloides de estructura conocida pueden clasificarse en tres grupos: Grupo de la *ibogaína*, Grupo de la *vocanagina* y Grupo de la *voafilina*.

		Grupo de la <i>ibogaína</i>		
		R ₁	R ₂	R ₃
<i>Ibogaína</i> ^{4,5}	C ₂₀ H ₂₆ N ₂ O	CH ₃ O-	H	H
<i>Tabermantina</i> ⁷	C ₂₀ H ₂₆ N ₂ O	H	CH ₃ O-	H
<i>Ibogamina</i> ⁸	C ₁₉ H ₂₄ N ₂	H	H	H
<i>Iboxigaina</i> ⁹	C ₂₀ H ₂₆ N ₂ O ₂	CH ₃ O-	H	OH
<i>9 HO - 9H - Ibogaína</i> ¹⁰	C ₂₀ H ₂₈ N ₂ O ₃	CH ₃ O-	H	H
<i>9 HO - 9H - Ibogamina</i> ¹⁰	C ₁₉ H ₂₆ N ₂ O	H	H	H
<i>Gabonina</i> ¹⁰	C ₄₂ H ₅₆ N ₄ O ₈			
<i>Iboquina</i> ⁹	C ₂₀ H ₂₄ N ₂ O ₂			

*Kisantina*¹⁰C₂₁ H₂₈ N₂ O₃*Iboluteína*⁹C₂₀ H₂₆ N₂ O₂R = CH₃O*Demetoxiiboluteína*⁹C₁₉ H₂₄ N₂ O

R = H

Grupo de la voacanginaR₁R₂R₃*Voacangina*^{11,12}C₂₀ H₂₈ N₂ O₃CH₃O-

H

H

*Voacristina*¹³C₂₂ H₂₈ N₂ O₄CH₃O-

H

OH

*Isovoacangina*¹⁴C₂₂ H₂₈ N₂ O₃

H

CH₃O-

H

*Catarantina*¹⁵C₂₁ H₂₄ N₂ O₂

H

H

H

*Conofaringina*¹⁴C₂₃ H₃₀ N₂ O₄CH₃O-CH₃O-

H

*Voacriptina*¹³C₂₂ H₂₆ N₂ O₄CH₃O-

H

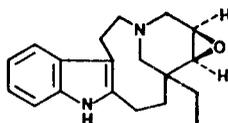
= O

*Coronaridina*¹⁶C₂₁ H₂₆ N₂ O₂

H

H

H

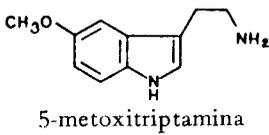
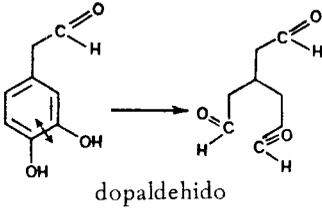
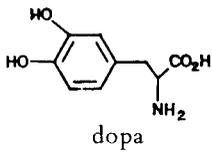
Grupo de la voafilina*Voafilina*¹⁷C₁₉ H₂₄ N₂ O**BIOGENESIS**

Existen varias hipótesis sobre la biogénesis de estos alcaloides; los mecanismos propuestos están apoyados en los lineamientos dados por Robinson¹⁸ y por Winkerstein *et al.*¹⁹, que determinaron como precursores para la formación de alcaloides indólicos a los aminoácidos triptofano y fenilalanina.

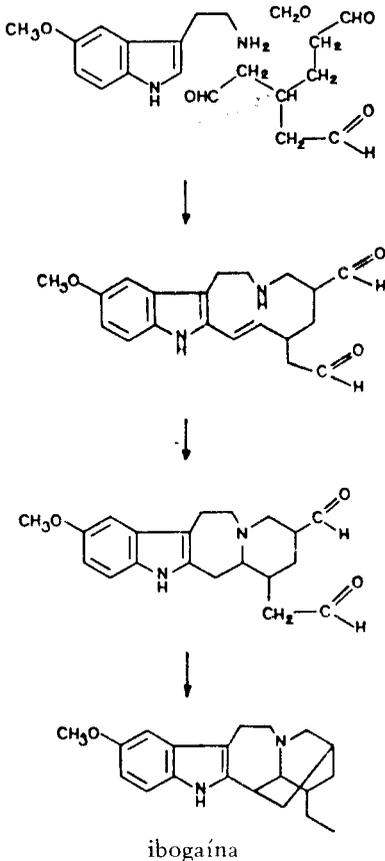
Daremos un esquema de dos de las principales teorías para la formación de Ibogaína y otra para Catarantina.

Biogénesis de Ibogaína

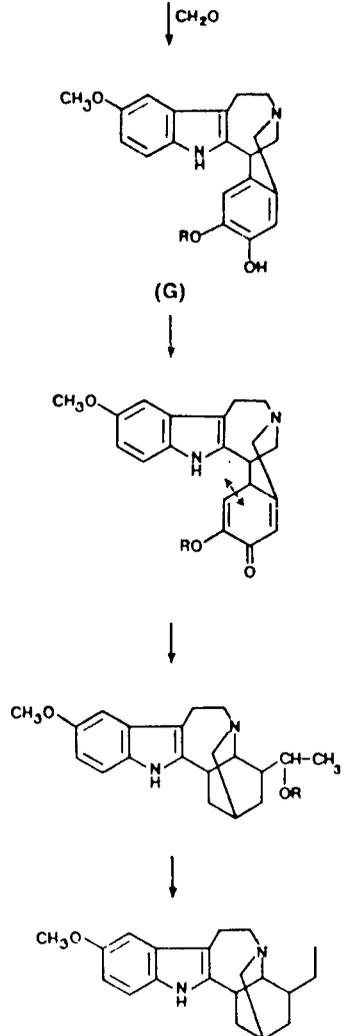
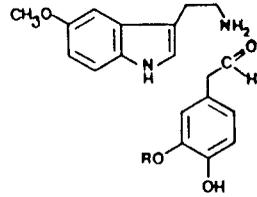
La hipótesis de Goutarel²⁰ indica que un metabolito de 3-4-dihidroxi-fenilalanina (DOPA), el dopaldheido, se decicla y combina con 5-metoxitriptamina.

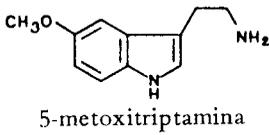
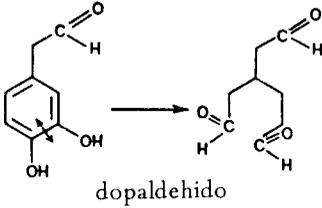
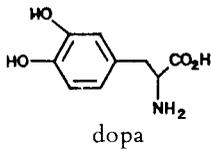


La secuencia de la reacción, en la que interviene también formol proveniente de la glicina, sería la siguiente:

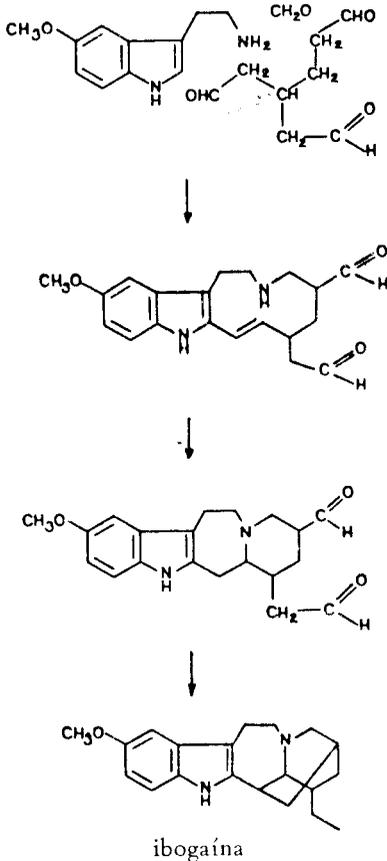


Para Percheron²¹, 5-metoxitriptamina se combinaría con dopaldehído y formol (la glicina es el aminoácido precursor) para formar la molécula intermedia (G), que puede tautomerizarse, sufrir la apertura de un anillo y reciclarse conduciendo a Ibogaína.

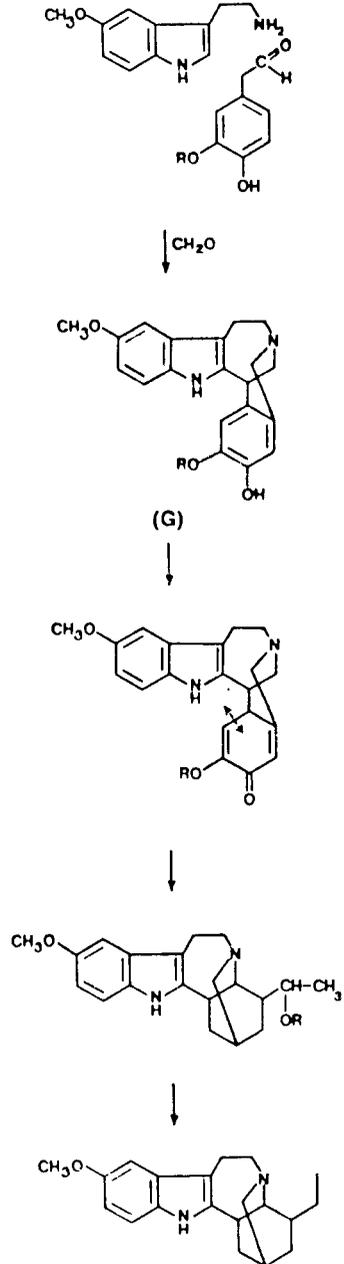


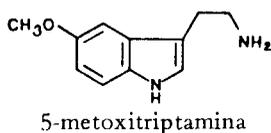
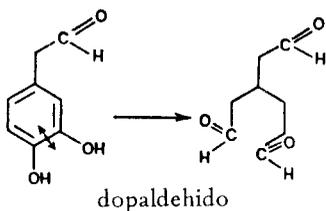
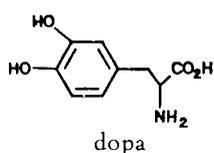


La secuencia de la reacción, en la que interviene también formol proveniente de la glicina, sería la siguiente:

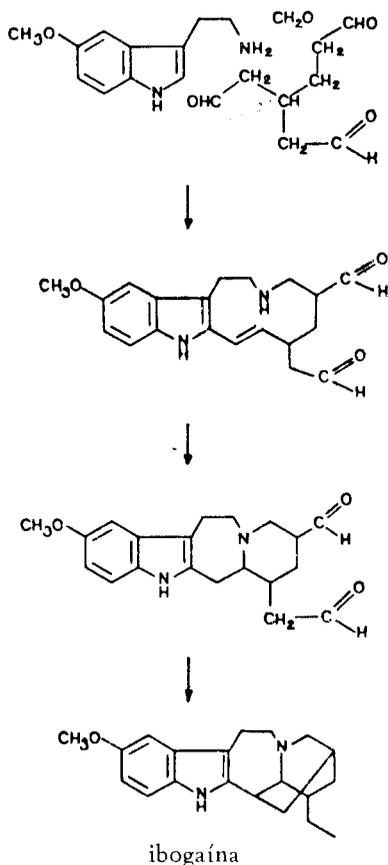


Para Percheron²¹, 5-metoxitriptamina se combinaría con dopaldehído y formol (la glicina es el aminoácido precursor) para formar la molécula intermedia (G), que puede tautomerizarse, sufrir la apertura de un anillo y reciclarse conduciendo a Ibogaína.

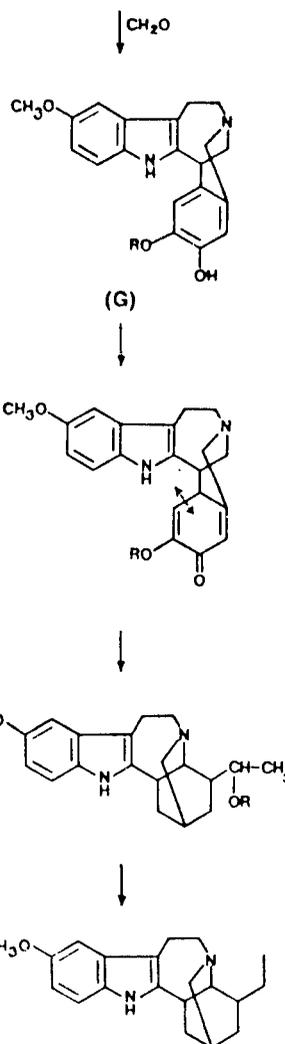
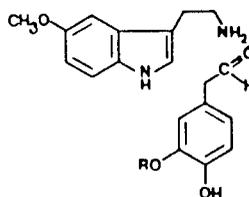




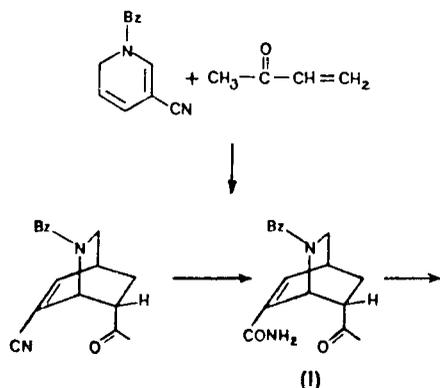
La secuencia de la reacción, en la que interviene también formol proveniente de la glicina, sería la siguiente:



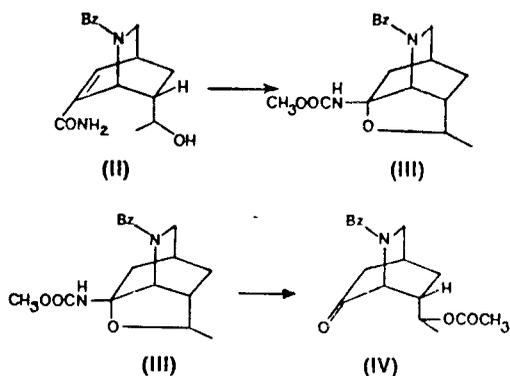
Para Percheron²¹, 5-metoxitriptamina se combinaría con dopaldehido y formol (la glicina es el aminoácido precursor) para formar la molécula intermedia (G), que puede tautomerizarse, sufrir la apertura de un anillo y reciclarse conduciendo a Ibogaína.



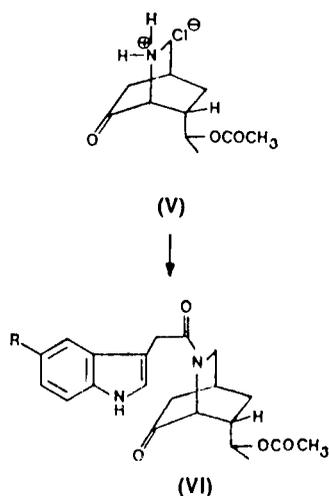
co polisustituido, por una reacción de Diels-Alder entre una cetona alfa vinílica y una dihidropiridina sustituida³⁴⁻³⁶.



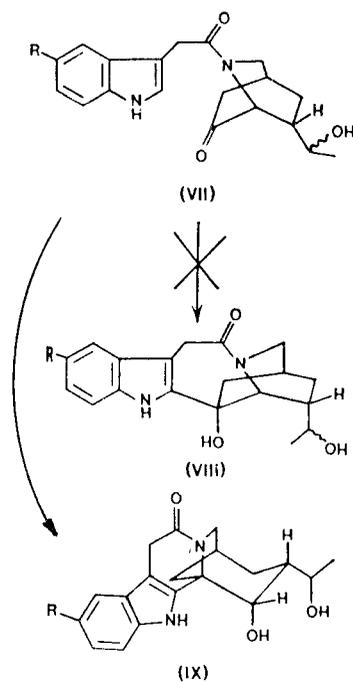
El compuesto (I) permitirá, en etapas sucesivas, la obtención de los alcaloides deseados. Podemos esquematizar cómo son las etapas de esta transformación: (I) es reducido a (II) por el borohidruro de sodio; (II) es transformado en uretano (III) por la reacción de Hofmann. La hidrólisis de (III) por Acido sulfúrico 6 N, es seguida de una acetilación, obteniéndose (IV).



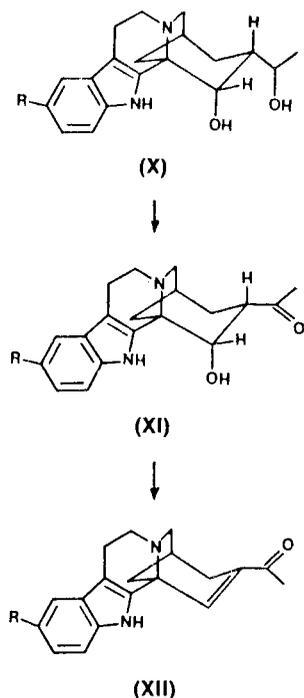
En este estado se elimina el benzoilo y se transforma en clorhidrato (V), que permite la condensación de esta molécula con cloruro de β -indolilacetilo ($R = H$) para la síntesis de ibogamina, o con cloruro de 5-metoxi- β -indolilacetilo ($R = OCH_3$) si se quiere obtener ibogaína.



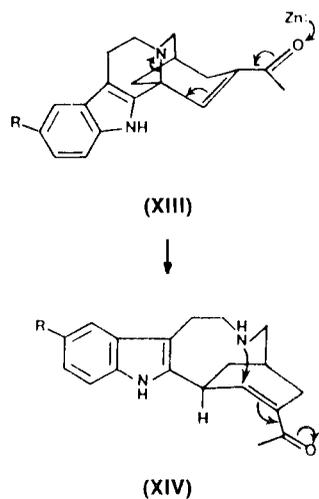
El compuesto intermedio (VI), amorfo, puede ser desacetilado en medio alcalino para dar el compuesto cristalizado (VII) y éste, tratado por el ácido p-toluensulfónico en cloruro de etileno hirviendo, se transforma en una lactama a la que se atribuyó la estructura (VIII) pero que se comprobó responde a la fórmula (IX).



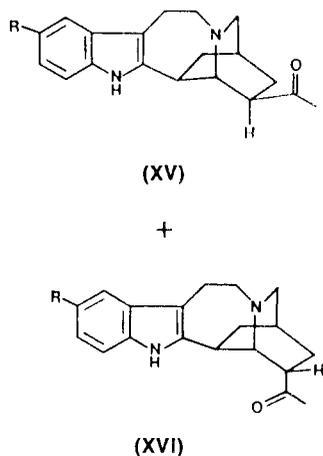
(IX) es reducida por hidruro de aluminio y de litio a (X), oxidable por el dimetilsulfóxido y la diciclohexilcarbodiimida a hidroxicetona (XI), que por deshidratación nos da la cetona insaturada (XII).



Esta cetona insaturada (XII) se trata con Zn (XIII) transformación seguida de un reordenamiento por adición de Michael (XIV).



El compuesto (XIV) se equilibra en dos isómeros (XV) y (XVI), que mediante una reducción de Wolff-Kishner, son transformados en ibogamina y epiibogamina (si R = H) y en ibogaína y epiibogaína (si R = OCH₃).



ACCION FARMACOLOGICA

Sobre el sistema nervioso central.

El primer estudio farmacodinámico se debe a Phisalix³⁷ en 1901. Por este trabajo se conoce que la principal acción de la ibogaína se ejerce sobre el S.N.C., puede observarse fácilmente en el perro, que presenta un comportamiento de embriaguez e hipertermia. Hoffer y Osmond³⁸ confirman 66 años más tarde esas propiedades estimulantes centrales ejercidas por este alcaloide. Osmond³⁹, en una revisión de los efectos clínicos de agentes psicotomiméticos (marihuana, peyote, amanita) incluye también iboga. Todos alteran en efecto el pensamiento, la percepción, el humor, perturban la percepción propioceptiva e interoceptiva sin causar alteraciones mayores del S.N.A.; en fuertes dosis puede conducir a la desorientación, turbación de la memoria, estupor y narcosis.

Salmoiraghi *et al.*⁴⁰ observan que pequeñas dosis de Ibogaína, LSD-25, BOL-

148 (Bromolisérgico), bufotenina y mescalina potencializan el efecto de la serotonina.

La acción alucinógena de tales drogas puede estar ligada a una ocupación de los receptores celulares de serotonina, lo que hace predominar la acción de los centros simpáticos antagónicos.

Se estima que ibogaína es una de las sustancias activas sobre el S.N.C. capaces de interferir con la ceruloplasmina; su actividad de oxidasa promueve la oxidación de catecolaminas y serotonina, en presencia de oxígeno. La ibogaína y la 2-bromo-LSD disminuyen la oxidación de serotonina y aumentan las catecolaminas como la LSD, pero en menor grado. Se interpreta que estos compuestos pueden ligarse a la ceruloplasmina sobre los receptores de serotonina. Esta unión inhibiría la de serotonina a la ceruloplasmina y deformaría esta molécula de alfa-2-globulina, aumentada por su interacción con las catecolaminas. La consecuencia práctica de la fijación de tales compuestos sobre la ceruloplasmina sería un aumento de la tasa de serotonina disponible y una disminución de las catecolaminas.

Los trabajos de Kotowsky *et al.*⁴¹ apoyan la suposición según la cual la serotonina estaría implicada en la acción de ibogaína. Según estos autores el alcaloide produce en el ratón una disminución de la agresividad, debido a que responde a un mecanismo serotoninérgico.

Otros efectos centrales de ibogaína pueden resultar de su acción anticolinesterásica, observada aparentemente por primera vez por Vicent y Sero⁴².

Bovet *et al.*⁴³ ubican la ibogaína junto a mescalina, anfetamina y adrenalina, a los que está vinculada la LSD, como agentes desincronizantes, semejantes a los colinérgicos (acetilcolina, anticolinesterá-

sicos, eserina, nicotina), activadores de la formación reticulada, en oposición a los compuestos que reproducen el estado de sincronización del sueño (hipnóticos, parasimpáticos, etc.).

Schneider y Sigg⁴⁴ prueban la acción anticolinesterásica de la ibogaína a nivel de la formación reticulada ascendente, inyectando atropina, que suprime totalmente los efectos del alcaloide a ese nivel y demuestran que no altera los reflejos, pero que ejerce una acción anticonvulsivante significativa *vis a vis* del electrochoque; Chen *et al.*⁴⁵ constatan que la ibogaína es capaz de suprimir las extensiones tónicas inducidas en el ratón por el pentetrazol o la corriente eléctrica, inactivadas por la acción producida por la estricnina. Schneider y Sigg⁴⁴ explican el efecto potencializador de ibogaína sobre la morfina por su acción anticolinesterásica y comentan el efecto potencializador de la ibogaína y la tabernantina sobre la analgesia producida por la morfina, codeína, dihidromorfina, etc. Aquí cabe la comparación con los trabajos de Pouchet *et al.*⁴⁶, para quienes ibogaína provoca, luego de una fase de hiperestesia, una anestesia, menos fuerte que la inducida por cocaína. Estas observaciones explican la utilización de iboga por los indígenas en odontalgias.

La actividad anticolinesterásica de iboga e ibogaína fue objeto de estudios diversos. Así Vicent y Lagreu⁴⁷ muestran el poder anticolinesterásico de una tintura o de un extracto que puede ser muy superior (hasta 100 veces más para iboga) que la de los alcaloides aislados. Admiten que las propiedades anticolinesterásicas de iboga y *kola* participan de la acción tónica "defatigante" de estas drogas; también demuestran que la colinesterasa del páncreas se diferencia de la del suero, comparando los efectos de iboga-

ína, cafeína y eserina, respectivamente, sobre la colinesterasa del páncreas, suero y cerebro.

Podemos concluir que la acción simpaticosténica de ibogaína, tabernantina, ibogamina e iboluteína no es paralela a su efecto anticolinesterásico; es del mismo orden para cada uno de esos alcaloides, pero muy limitada para explicar esa acción en dosis pequeñas.

Sobre el sistema cardiovascular.

Los efectos diuréticos y sobre la tensión vascular de la ibogaína no escapan a los primeros investigadores que se interesan por las propiedades de este alcaloide³⁷, ya que es precisamente notable su poder de depresor cardíaco⁴⁸⁻⁵⁰ encontrado por Wurman⁵¹ y por Raymond-Hamet y Rothlin⁵². Estos últimos descubren que la ibogaína posee la propiedad de aumentar la acción hipertensiva de la adrenalina. Esta facultad puede ser utilizada como medio para evaluar la actividad fisiológica de la droga. Este alcaloide suprime, por otra parte, los efectos hipertensores inducidos por la oclusión de las carótidas, pero contrariamente a la cocaína aumenta la hipertensión producida por la tiramina⁵³ y deja de subsistir aquella producida por la efedrina^{54,55}. Raymond-Hamet⁵⁶ pone en evidencia la acción hipertensiva de este alcaloide, confirmado por Sero⁵⁷. y su actividad simpaticosténica sobre los vasos de la pata del perro.

Para Schneider y Rinehart^{58,59} el poder hipotensor de la ibogaína sobre el perro anestesiado parece ligado a un efecto cardíaco directo, porque sobre el perro no anestesiado se observa en contrario una elevación de la tensión arterial. También la ibogaína ejerce sobre el corazón de los mamíferos efectos cronotropos e ionotropos negativos. La disminución del

débito cardíaco constatado sobre el perro anestesiado es en gran parte responsable de la caída de la tensión arterial, mientras que la tensión arterial del perro no anestesiado debe ser considerada como un efecto diferencial entre la acción inhibidora directa sobre el corazón y el componente de estímulo central.

TOXICIDAD Y BIODISPONIBILIDAD

Raymond-Hamet⁵² estudia la acción de la ibogaína primeramente sobre órganos aislados, luego sobre los mismos órganos pretratados por ergotamina, adrenalina o ancetilcolina y demuestra que la ibogaína se comporta como un verdadero antagonista de las sustancias simpaticolíticas⁵⁶. Paris *et al.*⁶⁰ concluyen a partir de un estudio sobre la excitabilidad neuromuscular en ranas que ibogaína e iboga no modifican la cronaxia del nervio, pero descienden la cronaxia del músculo por una acción directa sobre éstos.

Ensayando varias sustancias (incluida ibogaína) capaces de modificar la acción farmacológica de polipéptidos como la angiotensina y la sustancia P, Walaszek y Bunag⁶¹ encuentran que sobre seis drogas, sólo harmalina e ibogaína antagonizan las respuestas contráctiles producidas sobre el íleon de cobayo por la sustancia P y la angiotensina. Por el contrario, con 18 drogas testigos, la ibogaína no ha puesto en evidencia en pollos un efecto antagonista significativo de la acción cardiovascular de la sustancia P.

Según Wurman⁵¹, un extracto alcohólico de iboga produce, además del efecto hipertermizante y de las variaciones cardíacas conocidas en el conejo, una elevación de la hemoglobina en la rata, aumento de la producción del ácido láctico por el bacilo búlgaro y el crecimiento de plántulas de porotos.

La toxicidad del clorhidrato de ibogaína corresponde a una DL_{50} evaluada a 82 mg/kg por vía intraperitoneal en el cobayo⁶².

Dhahir *et al.*⁶³ estudiaron la distribución del clorhidrato de ibogaína en la rata: una hora después de la administración de 50 mg i.v. de clorhidrato de ibogaína, se mantiene en el animal el 42% de la dosis total, con concentración máxima en el hígado; luego de 8 hs solamente se encuentra el 12% de la dosis aplicada, con cantidades insignificantes en hígado, riñones, cerebro y sangre; a las 12 hs se elimina totalmente del organismo animal.

ACTIVIDAD FARMACODINAMICA DE IBOGAINA Y OTROS ALCALOIDES DE IBOGA

En 1955 dos equipos de investigadores describen por primera vez las propiedades farmacológicas de raíces de *Voacanga africana* Stapf ex S. Elliot y separan la *voacangina*. El primer equipo, compuesto por Quevauviller *et al.*⁶⁴ encuentra en las raíces de *Voacanga* actividad hipotensora, débilmente inhibidora del sistema orto y parasimpático y acción directa sobre el miocardio. Por otro lado, La Barre *et al.*⁶⁵ observan igualmente por parte de estas raíces actividad sobre las orejas aisladas del conejo, diferente a la producida por digitalina, pero con un 1/40 de su actividad y 1/3 de su toxicidad.

Blanpin *et al.*⁶⁶ estudian la toxicidad de clorhidrato de voacangina y sus efectos sobre los sistemas nervioso central, cardiovascular y nervioso autónomo. Evalúan la DL_{50} por vía i.v. en ratas y concuerdan con Zetler y Unna⁶⁷ en que la muerte se produce por asfixia luego de violentas convulsiones a dosis vecinas de la DL_{50} . A dosis subtóxica, el animal es-

tá postrado o presenta una marcha titubeante y acusa algunas convulsiones ligeras. En la dosis de 10 mg/kg i.v. la voacangina deprime la motilidad, mientras que no se opone a las convulsiones e intoxicación debida al penétrazol, ni a la acción exitomotriz de la tremorina* y exalta las convulsiones provocadas por la estriquina. También prolonga los tiempos de sueño del hexobarbital. La LD_{100} del sulfato de voacangina por vía yugular sería de 348 mg/kg en el cobayo.

Este alcaloide tiene acción ligeramente hipotensora, resultando de la vasodilatación periférica que provoca, sumada a un efecto depresor cardíaco débil; contrariamente a la ibogaína, no es anticolinérgica.

Zetler⁶⁸ expone en una revisión general las propiedades farmacológicas de doce indólicas naturales de la sub-Tribu *Tabernaemontainae* y de once derivados hemisintéticos.

Resumiendo este trabajo se puede decir que muchos compuestos estimulan el SNC por un mecanismo de tipo anfetamínico y que entre ellos, ibogamina, ibogalina, conofaringina y coronaridina (alcaloides de iboga) ejercen en antagonismo *vis a vis* más o menos pronunciado de la catalepsia a reserpina y a los efectos bradicardizantes. Algunos alcaloides producen importantes temblores, mientras otros como tabernantina, ibogalina, conaridina (que poseen además, propiedades diuréticas señaladas por Svoboda *et al.*⁶⁹), voacangina, conofaringina y voacristina inducen la catalepsia y producen efecto hipotensor y bradicardizante en el gato anestesiado, acción cardíaca que resiste a la vagotomía y a la atropina. Ibogalina y tabernantina (que tiene propiedades cardiovasculares análogas a las de i-

* 1,1'-(2-butililene)-dipirrolidina (produce Parkinsonismo experimental).

bogaína) serían los alcaloides más activos.

Partiendo de los efectos fuertemente ionotropos y cronotropos negativos de la mayor parte de los alcaloides indólicos de iboga y de *voacanga*, Zetler y Singbartel⁷⁰ estudian en 1970 la acción inhibitoria de estas sustancias sobre los efectos cardíacos de la noradrenalina, llegan a la conclusión que harmina, voacangina y el propranolol son los productos más activos para oponerse a la acción ionotropa y cronotropa de la adrenalina. Piensan que los efectos depresores cardíacos de la ibogamina, tabernantina, ibogaína, ibogalina, iboxantina, isovoacangina, conofaringina, voacangina, coacristina no son ni de tipo quinidina ni de tipo propranolol, sino que se ejercen directamente sobre el tejido nervioso cardíaco por una acción distinta a la beta-bloqueante.

En 1972, Zetler y Lessau⁷¹, publican un nuevo trabajo, estudiando entre otras, la acción de ibogamina y de la tabernantina sobre el período refractario de la oreja izquierda del cobayo y las modificaciones que ellas aportan a la acción de la estrofantina, reduciendo su actividad ionotropa.

RELACION ESTRUCTURA/ACTIVIDAD

Hay escasos estudios: Kelley *et al.*⁷², aplicando la prueba de los estereomodelos de Dreiding, concluyen que la ibogaína (como otras drogas alucinógenas) puede ocupar los mismos receptores que la serotonina.

Singbartl *et al.*⁷³ consideran que el

efecto tremorígeno de ibogaína, iboxigaina e ibogalina está más relacionado con la naturaleza de los sustituyentes que con la liposolubilidad.

Zetler *et al.*⁷⁰ indican que en estos alcaloides la presencia de un grupo metoxilo sobre el núcleo indólico aumenta la actividad cronotropa negativa, acrecentando su afinidad por el tejido nervioso cardíaco y que la introducción de un grupo carbometoxi sobre el núcleo de la isonuclidina disminuye especialmente la actividad ionotropa negativa.

Podríamos concluir esta reseña, señalando que los trabajos químicos y farmacológicos sobre iboga o sus alcaloides son numerosos y de interés, aunque discontinuos, si bien últimamente se cuenta con algunos estudios parciales. Se puede afirmar que en los últimos cuarenta años se corroboran las propiedades cardiovasculares y centrales de la ibogaína, logrando poner en evidencia para los otros alcaloides de iboga algunas propiedades particulares, tanto como un perfil cardiovascular y central similar al de ibogaína. Deben considerarse más como reactivos farmacológicos que como medicamentos, por las acciones sobre el sistema nervioso central, que los hace de difícil manejo. La dificultad de empleo reside precisamente sobre la acción estimulante sobre el corazón y el SNC. Es razonable esperar modificaciones sobre la relación estructura/actividad que permita conferir a esta molécula una acción típicamente central.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Pope, H.G. (1969) *Econ. Bot.* 23: 174-84
2. Schultes, R.E. y A. Hofmann (1979) "*Plants of the gods: origins of hallucinogenic use*", Mc Graw-Hill Book Company (UK) Ltd., Maidenhead, Engl.

3. Paris, R.R. y H. Moyse (1971) "*Matière Médicale*", Masson & Cie., Paris, Tomo III, págs. 81-4
4. Dybowski, J. y E. Landrin (1901) *C.R.Ac.Sc.* 133: 748-50
5. Haller, A. y E. Heckel (1901) *C.R.Ac.Sc.* 133: 850-3
6. Taylor, W.I. (1957) *J. Am. Chem. Soc.* 79: 3298-9
7. Delourme-Houdé, J. (1946) *Ann. Pharm. Fr.* 430-6
8. Burckhardt, C.A., R. Goutarel, M.M. Janot y E. Schlittler (1952) *Helv. Chim. Acta*, 35: 642-3
9. Goutarel, R., F. Percheron y M.M. Janot (1958) *C.R. Acad. Sci.* 246: 279-81
10. Dickel, D.F., C.L. Holden, R.L. Maxfield, L.E. Paszek y W.I. Taylor (1958) *J. Am. Chem. Soc.* 80: 123-5
11. Janot, M.M. y R. Goutarel (1955) *C.R. Acad. Sci.* 240: 1719-20
12. Janot, M.M. y R. Goutarel (1955) *C.R. Acad. Sci.* 240: 1800-1
13. Renner, U. (1957) *Experientia* 15: 185-6
14. Renner, U., D.A. Prins y G.W. Stoll (1959) *Helv. Chim. Acta* 42: 1572-81
15. Gorman, M., N. Neuss, G.H. Svoboda, A.J. Barnes y N.J. Coné (1959) *J. Am. Pharm. Assoc.* 48: 256-7
16. Gorman, M., N. Neuss, N.J. Cone y J.A. Deyrup (1960) *J. Am. Chem. Soc.* 82: 1142-5
17. Goutarel, R., J. Poissons, G. Croquelois, Y. Rolland y C. Miet (1974) *Ann. Pharm. Franc.* 32: 521-4
18. Robinson, R. (1917) *J. Chem. Soc.* 111: 876-99
19. Winkerstein, E. y M. Walter (1927) *Helv. Chim. Acta* 10: 577-84
20. Goutarel, R. (1954) "*Recherches sur quelques alcaloides indoliques et leur relations avec le métabolisme du tryptophane et de la dihydroxy-phénylanine*". Tesis Doctoral en Ciencias, Paris, 136
21. Percheron, F., (1959) "*Contribu à l'étude de quelques alcaloides de l'iboga et du Voacanga (Apocynacées)*". Anales de Chimie 305-64 (Tesis Doctoral en Ciencias)
22. Battersby, A.R., R.T. Brown, J.A. Knight, J.A. Martín y A.O. Plunkett (1966) *Chem. Comm.*: 346-7
23. Battersby, A.R. (1967) *Pure. Appl. Chem.* 14: 117-36
24. Battersby, A.R., J.C. Byrne, R.S. Kapil, J.A. Martin y T.G. Payne (1968) *Chem. Comm.*: 951-3
25. Qureshi, A.A. y A.I. Scott (1968) *Chem. Comm.*: 945-6
26. Qureshi, A.A. y A.I. Scott (1968) *Chem. Comm.*: 947-8
27. Scott, A.I. y A.A. Qureshi (1969) *J. Am. Chem. Soc.* 91: 5874-6
28. Kuiney, J.P., R.T. Brown y E. Piers (1964) *J. Am. Chem. Soc.* 86: 2287-8
29. Sallay, S.I. (1964) *Tetrahedron Letters* 35-36: 24443-50
30. Huffman, J.W., C.B.S. Rao y T. Kamiya (1965) *J. Am. Chem. Soc.* 87: 2288
31. Rosenmund, P., W.H. Haase, J. Bauer y R. Frische (1975) *Chem. Ber.* 108: 1871-95
32. Büchi, G., D.L. Coffen, K. Kocsis, P.E. Sonnet y F.E. Ziegler (1965) *J. Am. Chem. Soc.* 87: 2073-5
33. Büchi, G., D.L. Coffen, K. Kocsis, P.E. Sonnet y F.E. Ziegler (1966) *J. Am. Chem. Soc.* 88: 3099-109
34. Ban, Y., T. Wakamatsu, Y. Fujimoto y T. Oishi (1968) *Tetrahedron Letters* 30: 3383-6
35. Muneyashi, I., K. Kezati (1969) *Chem. Com.*: 88
36. Nagata, W., S. Hirai, T. Okumara y K. Kawata (1968) *J. Am. Chem. Soc.* 90: 1650-1
37. Phisalix, M.C. (1901) *C.R. Soc. Biol.* 53: 1077-81
38. Hoffer, A., H. Osmond (1967) "*The Hallucinogens*", Academic Press, New York, pág. 468
39. Osmond, H. (1957) *Ann. N.Y. Ac. Sci.* 66: 418-34
40. Salmoiraghi, G.C. y I.H. Page (1957) *J. Pharm. Exp. Thérap.* 120: 20-5
41. Kotowski, W., W. Rewerski y T. Piechocki (1972) *Pharmacology* 7: 259-63
42. Vicent, D. y I. Sero (1942) *Travaux Membres Soc. Chim. Biol.* 24: 1352-7
43. Bovet, D., V.G. Longo y B. Silvestrini (1957) "*Les méthodes d'investigations électrophysiologiques dans l'étude des médicaments tranquillisants*". "*Psychotropic drugs*". Elsevier Scientific Publishing Company, Amsterdam, págs. 193-206
44. Schneider, J.A. y E.G. Sigg (1957) *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 66: 765-6

45. Chen, G. y B. Bohner (1958) *J. Pharm. Exp. Therap.* **123**: 212-5
46. Pouchet, G. y J. Chevalier (1905) *Bull. Gén. Thérap.* **149**: 211-5
47. Vincent, M.D. y R. Lagreu (1949) *Bull. Soc. Chim. Biol.* **31**: 1043-50
48. Lambert, M. (1901) *C.R. Soc. Biol.* **53**: 1096-7
49. Lambert, M. (1902) *Arch. int. Pharmacodyn. Thérap.* **10**: 101-20
50. Landrin, A. (1905) "De l'Iboga et de l'Ibogaïne". Thèse Doct. Méd., Paris
51. Wurman, M. (1939) "Contribution à l'étude expérimentale et thérapeutique d'un extrait de *Tabernanthe manii* d'origine gabonaise". Thèse Doct. Méd., Paris
52. Raymond-Hamet y E. Rothlin (1939) *Arch. int. Pharmacodyn.* **63**: 27-39
53. Raymond-Hamet (1940) *C.R. Soc. Biol.* **133**: 426-9
54. Raymond-Hamet (1940) *C.R. Soc. Biol.* **134**: 541-4
55. Raymond-Hamet (1940) *C.R. Acad. Sci.* **211**: 285-8
56. Raymond-Hamet (1941) *Bull. Acad. Méd.* **124**: 243-5
57. Sero, I. (1944) "Une Apocynacée d'Afrique équatoriale: *Tabernanthe iboga*". Thèse Doc. Univ. (Pharmacie), Toulouse
58. Schneider, J.A. y R.K. Rinehart (1957) *Arch. int. Pharmacodyn.* **110**: 92-102
59. Rinehart, R.K. y J.A. Schneider (1957) *J. Pharmacol. Exp. Thérap.* **119**: 179-80
60. Paris, R. y C. Vairel (1949) *C.R. Acad. Sci.* **228**: 436-7
61. Walaszek, E.J., C.G. Huggins y C.M. Smith (1963) *Ann. N.Y. Acad. Sci.* **104**: 281-9
62. Delourme-Houdé, J. (1946) *Ann. Pharm. Fr.* **46**: 430-6
63. Dhahir, H.I., A.B. Richards, C.N. Jain y R.B. Forney (1971) *Toxicol. applied. Pharmacol.* **19**: 420
64. Quevauviller, A., R. Goutarel y M.M. Janot (1955) *Ann. Pharm. Fr.* **13**: 423-4
65. La Barre, J. y L. Gillo (1955) *C.R. Soc. Biol.* **149**: 107-77
66. Blanpin, O., A. Quevauviller y C. Pontus (1961) *Térapie* **16**: 941-5
67. Zetler, G. y K.R. Unna (1959) *Arch. expect. Pathol. Pharmacol.* **236**: 122-3
68. Zetler, G. (1964) *Arzneimittel Forsch.* **14**: 1277-86
69. Svoboda, G.H., I.S. Johnson, M. Gorman y N. Neuss (1962) *J. Pharm. Sci.* **51**: 707-20
70. Zetler, G. y G. Singbartl (1970) *Pharmacology* **4**: 129-42
71. Zetler, G. y W. Lessau (1972) *Pharmacology* **8**: 235-43
72. Kelley, J.M. y R.H. Adamson (1973) *Pharmacology* **10**: 28-31
73. Singbartl, G., G. Zetler y L. Schlosser (1973) *Neuropharmacol.* **12**: 239-44