

## Principios Activos Naturales con Acción Alucinógena: V. Harmina y Harmalina. Su presencia en Especies del Género *Banisteriopsis* (Malpighiaceae)

GRACIELA M. BONGIORNO de PFIRTER y ELOY L. MANDRILE

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

Continuando con nuestro propósito de considerar drogas psicotrópicas incluidas en la última nómina oficial (\*) ("Lista I") y que se hallan presentes naturalmente en distintas especies vegetales empleadas como alucinógenas por ciertas comunidades indígenas americanas<sup>1</sup>, en esta nota de actualización expondremos información sobre el conocimiento de especies del género *Banisteriopsis* y sus principales alcaloides: harmina y harmalina.

### RESEÑA HISTORICA

"Ayahuasca", "caapi", "yajé", "natema", "pindé", "dapa", "mihi", "kahi", son todos nombres vernaculares derivados de voces indígenas empleadas para designar a una liana que crece en la selva amazónica, haciéndose extensivas las denominaciones a la bebida con efectos alucinógenos obtenida por infusión o cocimiento de algunas de sus partes, principalmente los tallos. Este brebaje narcótico, ampliamente empleado por tribus indígenas sudamericanas, proporciona utilidad en profecías y adivinación, sir-

viendo en general como un alucinógeno mágico.

En el Brasil amazónico, Colombia y Ecuador (aún en sus costas sobre el O. Pacífico), el río Orinoco de Venezuela, Perú y Bolivia, distintas especies del género *Banisteriopsis* (*B. caapi*, *B. inebrians* y *B. rusbyana*) son incluidas en la preparación de bebidas narcóticas elaboradas principalmente con las cortezas de sus tallos (lianas). Es usual que sólo se emplee una de esas especies (*B. caapi*), pero ocasionalmente, en algunas áreas del Amazonas, la preparación puede incluir cortezas de *B. caapi* y hojas de *B. rusbyana*<sup>2</sup>. Los ingredientes básicos de la bebida parecen estar constituidos por *B. caapi*, en la mayor parte del rango geográfico mencionado, y por *B. inebrians* en las zonas más orientales del valle amazónico, cerca de la ladera este de los Andes.

Las hojas de *B. rusbyana*, conocidas en el Amazonas colombiano y ecuatoriano como "oco-yajé", es uno de los importantes componentes que se adicionan a la bebida preparada con cortezas de *B. caapi* y *B. inebrians*; en el brebaje a

\* Drogas de uso prohibido en la elaboración de especialidades farmacéuticas y fórmulas magistrales (Ley N° 19303, art. 3°).

veces se incluyen otras plantas tóxicas (*Alternanthera*, *Psychotria*, *Nicotiana* y *Datura*).

Las primeras referencias históricas sobre "ayahuasca" fueron realizadas por Manuel Villavicencio y publicadas en 1858 en la Geografía de la República del Ecuador<sup>3</sup>, donde se dice que la droga es una liana empleada por los indios Záparo, Mazán, Angatero y otras tribus habitantes de la cuenca del Río Napo. Allí se señala que los indígenas utilizaban las propiedades estupefacientes de una liana ("huasca") a la que llamaban "ayac-huasca" (ayac = amargo), cuya decocción bebían, para procurarse sueños terroríficos.

Siete años antes, en 1851, el británico explorador de plantas Richard Spruce puntualiza en sus notas que los indios Tukanoan, tribu del Río Vaupés, en el Brasil amazónico, utilizaban una liana a la que designaban "caapi" (del tupi caa = planta, yerba y pi (contracción de pinima = colorido, pintado) para preparar una bebida que producía alucinaciones y embriaguez. En estas observaciones, que serían publicadas años después<sup>4</sup>, el mismo Spruce refiere haber participado de la ceremonia donde se bebió el amargo brebaje. A diferencia de Villavicencio, Spruce identifica al "caapi" como una nueva especie de Malpighiaceae, usando para ello el único ejemplar que halló en flor, pues los indios cortaban inferiormente sus tallos ascendentes. En ese mismo año también seleccionó tallos para efectuar análisis químicos a partir del tipo o planta original y esas muestras<sup>5</sup>, analizadas después de más de una centuria (1969)<sup>6</sup>, dieron resultados comparables con los obtenidos por estudios realizados sobre material fresco.

En 1853 Spruce descubre el empleo del "caapi" entre los indios Guaibo, de los valles superiores del Orinoco colom-

biano y venezolano, precisando "no sólo bebían una infusión parecida a la de los Vaupés, sino que también masticaban el tallo seco". El mismo investigador determina en 1857 que en los Andes ecuatorianos, los záparos ingieren un narcótico conocido como "ayahuasca", considerando que la especie es idéntica a la empleada por los Vaupés, pero conocida con un nombre diferente; comenta además que, de la planta misma, Villavicencio no pudo decir más que era una liana o enredadera y que el relato de sus propiedades coincide maravillosamente con la especie que Spruce había previamente encontrado en Brasil.

En la centuria que sigue al destacado trabajo de Spruce, muchos exploradores, botánicos, viajeros, antropólogos y otros científicos (merecen ser citados von Martius, Orton, Créaux, Tyler, Wiffen, Koch-Grünberg, Reimburg, etc.) se refieren a "ayahuasca", "caapi" o "yajé", usualmente y con frecuencia sin una identificación botánica que vaya más allá de la afirmación que "la droga proviene de una liana de la jungla"<sup>7 8 9</sup>.

En 1931, Juan A. Domínguez publica una apretada síntesis de trabajos referidos al tema<sup>10</sup>.

También existen referencias a que tal vez fueran empleadas otras especies de *Banisteriopsis*, y aún una especie de *Mascagnia*, pero con alusiones vagas y usualmente sin adecuada autenticidad botánica<sup>8</sup>.

De relevante interés fueron los trabajos de Rusby<sup>11</sup> y White<sup>12</sup> en Bolivia y la publicación de Morton<sup>13</sup> (1931) sobre notas de campo muy detalladas efectuadas por el meticuloso botánico Klug, en el Putumayo colombiano. Simultáneamente, agregan interesantes datos los estudios de los rusos Varanof y Juzepczuk, en el Caquetá colombiano (1925-26).

El botánico colombiano García-Barriga ha efectuado un valioso aporte al conocimiento de este interesante tema y un excepcionalmente completo estudio etnobotánico fue publicado por Friedberg en 1965<sup>14</sup>.

Finalmente, en 1958, un estudio monográfico sobre Malpighiaceae de Colombia, realizado por Cuatrecasas, proveyó de una firme base taxonómica para la clarificación de problemas etnobotánicos y fitoquímicos<sup>15 16</sup>.

A partir de una evaluación crítica del campo de trabajo de todos los orígenes, está ahora ampliamente confirmado que las dos principales fuentes de "ayahuasca", "caapí" y "yajé" en el valle amazónico, "natéma" en Ecuador y "pindé" en la costa colombiana del Pacífico, son las cortezas de *B. caapi* y *B. inebrians*. *Descripción de las especies, hábitat y origen botánico.*

*Banisteriopsis caapi* (Spr. ex Griseb.) Morton es un arbusto trepador o una gigantesca liana de corteza usualmente lisa y oscuro color pardo-rojizo.

Las ramas subcilíndricas, ligeramente pubescentes, rápidamente se vuelven glabras en los nudos más alejados.

Las hojas son opuestas, cartáceas, verdes, con pecíolo flexuoso (1-2,5 cm de largo), no densamente pubescentes, apicalmente biglandulosas, ampliamente aovado-lanceoladas, basalmente redondeadas o cuneado-decurrentes, apicalmente acuminado-cuspidadas (más de 2 cm), margen entero, de 8-18 cm de largo y 3,5-8 cm de ancho, con superficie superior glabra e inferior también glabra o con pelos poco esparcidos.

Las pequeñas flores, de 12-14 mm de diámetro, son pediceladas (pedicelos de 3-8 mm de diámetro); presentan cinco sépalos aovado-lanceolados, algo obtusos, densamente vellosos, de 2,5-3 mm de lar-

go y 1,5 mm de ancho, con o sin 8 glándulas basales y cinco pétalos rosados, cloqueado-suborbiculados o aovados, fimbriados, de 5-7 mm de largo y 4-5 mm de ancho, unguiculados (con una uña de 1,5 mm de largo). Androceo con 10 estambres de filamento bastante delgado, complanados, anteras desiguales, elípticas, de 0,6-1,2 mm de largo más o menos pilosas; conectivo glandular-carnoso. Ovario escasamente veloso, estilo glabro, basalmente adelgazado, de 3 mm de largo

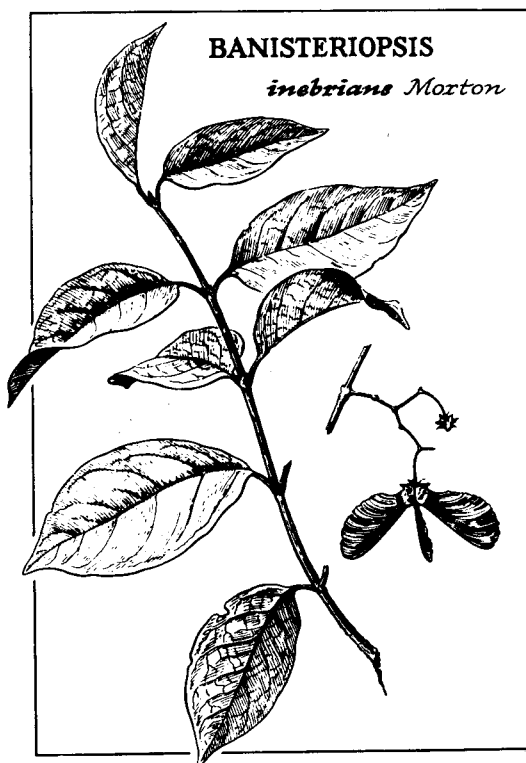
Sus abundantes inflorescencias, axilares o terminales, en panojas cimosas son tan largas como las hojas; las brácteas foliáceas son aovadas, agudas, de base redondeada, pubescentes, de 1,5-3 cm de largo y 1-1,5 cm de ancho. Basalmente son carnosoglandular, con ejes y ramitas cenicientas, vellosotomentosas.

El fruto es una sámara con alas de 3,5 cm de largo, apretadamente vellosa, venulosa-cortante, basalmente algo verrugosa.

*B. caapi* habita naturalmente en el oeste del valle amazónico de Brasil, Bolivia, Ecuador y Perú. Salvaje y cultivada en parcelas de jardines indígenas, esta especie probablemente también lo sea por los aborígenes de la costa del Pacífico, en Colombia y Ecuador.

*B. inebrians* Morton difiere de *B. caapi* por su textura foliar, ubicación de las glándulas y forma de hojas y sámaras. Es encontrada en el oeste amazónico de Colombia, Ecuador y probablemente Perú

*B. rusbyana* (Ndz.) Morton es una especie insuficientemente conocida; se la ha hallado en el Amazonas de Bolivia, Colombia, Ecuador y posiblemente Perú. Las extraordinarias diferencias entre esta especie y las otras dos sugieren, a través de estudios quimiotaxonómicos, que puedan pronosticarse dudas, aún hasta de su inclusión genérica.



Al botánico inglés Richard Spruce (1851) le corresponde el honor de haber identificado el "caapi" como una nueva especie de Malpighiaceae, empleando para ello una colección en completa floración tomada de la liana usada para preparar la bebida. Spruce efectúa una detallada descripción e inspirándose en su nombre vernacular la designa *Banisteria caapi*. La descripción fue publicada por Grisebach al referirse a Malpighiaceae de la Flora Brasiliensis<sup>17</sup>.

Un estudio taxonómico de la familia Malpighiaceae efectuado durante la presente centuria demostró que esta especie y otras con ella relacionadas pueden ser incluidas en el género *Banisteria*, pero no con precisión.

En 1931, Morton transfiere el concepto al género *Banisteriopsis*<sup>13</sup>, creado por Robinson como una segregación de *Banisteria* L. La designación correcta entonces es *Banisteriopsis caapi* (Spr. ex Griseb.) Morton.

En el mismo año Morton también describe, como especie relacionada y similar a la empleada como alucinógena, a *B. inebrians* a partir de material del lejano oeste amazónico de Colombia.

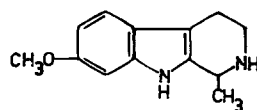
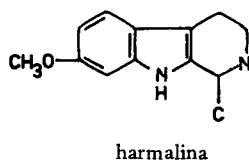
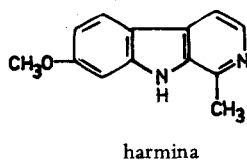
#### COMPOSICION QUIMICA

Los primeros estudios químicos del género *Banisteriopsis* datan de 1923. Según relata Dominguez<sup>10</sup>, grupos colombianos de trabajo aislaron "telepatina", "banisterina" o "yagéina", aunque esas investigaciones adolecen de falta de confiabilidad en la determinación botánica del material vegetal.

En 1927, simultáneas publicaciones de diferentes investigadores<sup>18,19,20,21</sup> demuestran que los precedentes hallazgos corresponden a una sola especie química, idéntica al alcaloide ya conocido como "harmina", que Fritsche había aislado casi cien años antes (1847) a partir de las semillas de *Peganum harmala* L. (Zigofilaceae).

Trabajos posteriores de A.L. Chen<sup>22</sup> confirmaron la presencia de harmina en distintos órganos de *B. caapi*.

En 1957 Hochstein y Paradies<sup>23</sup> demostraron que, junto a harmina, dos componentes menores la acompañaban en pequeña cantidad: harmalina y d-1, 2, 3, 4, tetrahydroharmina, sugiriendo que podrían constituir los principales componentes psicoactivos.



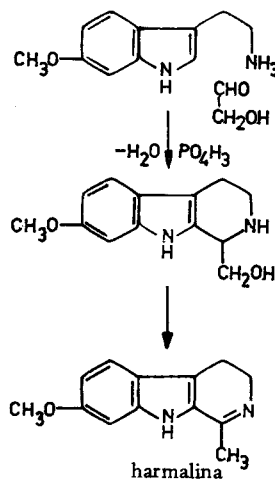
d-1, 2, 3, 4-tetrahydroharmina

V. Deulofeu<sup>24</sup> efectúa en 1967 una completa revisión y sumario de los alcaloides presentes en el género *Banisteriopsis* y especies relacionadas.

Más recientemente, L. Rivier y J.E. Lindgren<sup>25</sup>, publican en 1972 un estudio sobre "ayahuasca", incluyendo interesantes consideraciones etnobotánicas y una actualizada reseña de su composición química.

Las estructuras para harmina y harmalina fueron propuestas por Perkin y Robinson en 1919<sup>26</sup> y confirmadas por síntesis por Manske y colaboradores en 1927<sup>27</sup>. Vías sintéticas más convenientes fueron ideadas posteriormente por Späth y Lederer<sup>28</sup>, Akabori y Saito<sup>29</sup>, Harvey y Robson<sup>30</sup> y Spenser<sup>31</sup>.

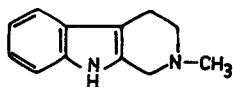
La síntesis de harmalina por condensación de 6-metoxitriptamina con glicolaldehído (método de Spenser) es mostrada a continuación:



Por reducción harmalina origina tetrahydroharmina y por suave oxidación se convierte en harmina<sup>32</sup>.

En 1965, Poisson<sup>33</sup> comunica que las hojas de *B. rusbyana* contienen N-N

dimetiltriptamina en concentración relativamente alta (0,64%). Este descubrimiento fue corroborado por Agurell y otros<sup>34</sup> y der Marderosian y colaboradores<sup>35</sup>, quienes hallaron componentes menores como N-metiltriptamina, 5-metoxi N,N-dimetiltriptamina, bufotenina y trazas de N-metil tetrahydro- $\beta$ -carbolina.



N-metil tetrahydro  $\beta$ -carbolina

#### ACCION FARMACOLOGICA

Como antecedentes aetnofarmacológicos, ya referidos en parte, debemos decir que la "ayahuasca" ha llamado la atención popular porque numerosas crónicas encomian sus poderes telepáticos<sup>36</sup>.

En las narraciones de nativos, con frecuencia el indio manifiesta ilusiones de vivos colores con predominio del azul y es casi siempre acosado por ataques de serpientes gigantes y jaguares; estos animales a menudo lo humillan, ya que es difícil defenderse de ellos. La repetición de jaguares y serpientes en las visiones producidas por la "ayahuasca" ha intrigado a los psicólogos. Se entiende que dichos animales poseen un rol protagónico pues son los únicos seres respetados y temidos por los indios de los bosques tropicales, debido a su poder y ocultamiento, asumiendo un lugar primordial en las creencias religiosas de los aborígenes<sup>37</sup>.

La ingestión de "ayahuasca" por lo general produce náuseas, vértigo y vómitos, conduciendo a estados eufóricos y hasta agresivos.

Los efectos de la bebida varían según la técnica de preparación, la circunstancia bajo la que se toma, la cantidad ingerida, el número y tipo de mezclas y el propósito con el cual se usa<sup>38</sup>. Estos efectos se alteran considerablemente al a-

gregar hojas de *Banisteria rusbyana* o *Psychotria viridis*. Se cree que la triptaminas de esos aditivos son inactivas cuando se ingieren oralmente, a menos que existan inhibidores de la monoamino oxidasa (MAO). La harmina y sus derivados, presentes en *B. caapi* y *B. inebrians*, son inhibidores de este género y potencializan las triptaminas. Ambos tipos de alcaloides son alucinógenos<sup>39</sup>. La vivacidad y duración de las alucinaciones visuales aumenta notablemente con la presencia de estos aditivos. Mientras que las visiones con la bebida básica aparecen por lo regular en azul, púrpura o gris, las inducidas por el uso de aditivos de triptaminas pueden presentarse en brillantes rojos y amarillos.

Sin aditivos, la intoxicación con "ayahuasca" puede ser agradable; produce visiones luminosas con los ojos cerrados después de un período de vértigo, nerviosismo, profusa transpiración y algunas veces náuseas. Durante una etapa de cansancio se inicia la percepción de colores: luego de un comienzo acromático, las imágenes adquieren un tono azul difuso ahumado que a poco aumenta en intensidad; finalmente hay quien duerme, aunque interrumpido su sueño por pesadillas y opresión<sup>40</sup>. El efecto más agudo y frecuente después de la intoxicación es una fuerte diarrea.

Con el aditivo de triptaminas, muchos de esos efectos se intensifican. Además aparecen palpitations, convulsiones, midriasis y taquicardia. Una evidencia de temor o agresividad suele anunciar estados avanzados de intoxicación.

Las experiencias farmacodinámicas no son concluyentes. Podemos señalar que manifestaciones de intoxicación con harmina, en gatos, corresponden al efecto de un excitante central espasmógeno. El evidente efecto excitante de harmina

y harmalina está relacionado muy probablemente con la acción inhibitoria de la MAO<sup>41</sup>. Es conocido que esta enzima participa en la descomposición de aminas biógenas y su inhibición permite una acumulación de epinefrina y norepinefrina en el organismo.

Pequeñas dosis de harmina (25-75 mg) suministradas subcutáneamente han demostrado producir euforia en el hombre<sup>42</sup>. Turner y colaboradores<sup>43</sup> dudan que harmina sea psicotomiméticamente activa, aunque Gershon y Lang<sup>44</sup> encuentran que causa sueño y aparentes alucinaciones en el perro.

Pennes y Hoch<sup>45</sup> comunican efectos similares al LSD en pacientes mentales a quienes se les administró endovenosamente 150-200 mg. Altas dosis (300-400 mg) por vía bucal producen como único disturbio perceptivo la impresión de un movimiento ondulatorio, así como una parestesia y baja sensibilidad de la piel en contacto con un estímulo doloroso.

En un estudio con trescientos voluntarios a quienes se administró oral-

mente o intravenosamente clorhidrato de harmalina, sin indicación de dosis, Naranjo observó aislamiento o retiro del mundo exterior y extrema pasividad<sup>46</sup>. El efecto más característico fue el entrecerrado de ojos para la contemplación de imágenes de vívidos y brillantes colores; no fueron observados otros efectos psicotomiméticos tales como sentimientos de éxtasis, característicos de otros alucinógenos.

Podríamos concluir diciendo que especies del género *Banisteriopsis*, utilizadas solas en la preparación de bebidas (ayahuasca) poseen propiedades psicotomiméticas que se potencian por la presencia de DMT y otras triptaminas relacionadas; harmina y harmalina son inhibidores de MAO, impidiendo la desaminación oxidativa de las triptaminas y por lo tanto aumentando sus efectos.

Estos alcaloides y sus derivados han sido usados sólo en experiencias farmacodinámicas y no han encontrado aplicación terapéutica.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Pfirter, G.B. y E.L. Mandrile (1982) *Acta Farm. Bonaerense* 1 (2): 111-20
2. Schoultzes, R.E. (1969) *Science* 163: 245
3. Villavicencio, M. (1858) *Geografía de la República del Ecuador*, New York, R. Caigshead, pág. 371
4. Spruce, R. (1908) en Wallance, A.R. "Notes of Botanist on the Amazon and Andes" Ed. Mac Millan, London, reimpressa en Nueva York, Johnson Reprint, 1970
5. Schultes, R.E. (1968) *Rhodora* 70: 313-39
6. Schultes, R.E., B. Holmstedt y L.E. Lindgren (1969) *Bot. Mus. Leaflet*, Harvard U. 22: 121-32
7. Naranjo, P. (1970) "Ayahuasca: Religión y Medicina". Quito. Ed. Universitaria
8. Schultes, R.E. (1957) *Bot. Mus. Leaflet*, Harvard U. 18: 1-56
9. Schultes, R.E. (1961) *Texas J. Pharm.* 2: 168-85
10. Domínguez, J.A (1931) *Publ. N° 48, Inst. de Bot. y Farmacol. F.C.M.*, Buenos Aires
11. Rusby, H.H. (1923) *J. Am. Pharm. Assoc.*, 12: 1123
12. White, O.E. (1922) *Brooklyn Bot. Gard. Rec.*, 11, 3: 93-105
13. Morton, C.V. (1931) *J. Wash. Acad. Sci.*, 21: 485-88
14. Friedberg, C. (1965) *J. Agric. Trop. Bot. Appl.*, 12: 403-37; 550-94; 720-80
15. Cuatrecasas, J. (1958) *Prima Flora Colombiana*, 2 Malpighiaceae Webia, 32, N° 2: 343-64

16. Cuatrecasas J. (1965) *J. Agric. Trop. Bot. Appl.*, 12: 424-9
17. Grisebach, A. (1858) *Martius Flora Brasiliensis*, 12 (1): 42-3, Lipsiae
18. Perrot, E. y Raymond-Hamet (1927) *Comptes Rend.*, 184: 1266-8
19. Lewin, L. (1928) *Arch. Exp. Path. Pharmacol.*, 129: 133-49
20. Wolfes, O. y K. Rumpf (1928) *Arch. Pharm.* 266: 188-9
22. Chen, A.L. y K.K. Chen (1939) *Quart. J. Pharm. Pharmacol.* 12: 30-8
23. Holchstein, F.A. y A.M. Paradies (1957) *J. Am. Chem. Soc.* 79: 5735-6
24. Deulofeu, V. (1967) *Ethnopharmacologic Search for Psychoactive Drugs. Public Health Serv. Publ. N° 1645*, U.S. Gout. Printing Office, Washington D.C., págs. 393-402
25. Rivier, L. y J.E. Lindgren (1972) *Econ. Bot.*
26. Perkin, W.H. y R. Robinson (1919) *J. Chem. Soc.* 115: 933-72
27. Manske, R.H.F., W.R. Perkin y R. Robinson (1927) *J. Chem. Soc.* 1927: 1-15
28. Späth, E. y E. Lederer (1930) *Ber.*, 63: 120-5
29. Akabori, S. y K. Saito (1930) *Ber.*, 63: 2245-9
30. Harvey, D.G. y W. Robson (1938) *J. Chem. Soc.* 1938: 97-101
31. Spencer, D.I. (1959) *Can. J. Chem.* 37: 1851-8
32. Fischer, O. (1889) *Ber.*, 22: 637-45
33. Poison, J. (1965) *Ann. Pharm. Fr.* 23: 241-4
34. Agurell, S., B. Holmstedt y J.E. Lindgren (1968) *Ann. J. Pharm.* 140: 148-51
35. der Marderosian, A.H., H.V. Pinkley y M.F. Dobbins (1968) *Am. J. Pharm.* 140: 137-47
36. Chen, A.L. y K.K. Chen (1939) *Quart. J. Pharm. Pharmacol.* 12: 30-2
37. Schultes, R.E. y A. Hofman (1979) "*Plants of the gods*". Mc Graw Hill Co. Pub. England, 120-7
38. Schultes, R.E. (1963) *Psychodelic Rev.* 1: 145-60
39. Brown, F.Ch. (1972) "*Hallucinogenic drugs*". I. Newton Kugelmass Ed. Springfield. Illinois
40. Hoffer, A. y H. Osmond (1967) "*The hallucinogens*". Cap. IV, págs. 472-80. Acad. Press N.Y.
41. Pletscher, A., H. Besendorf, H.P. Bachtold y K.F. Gay (1959) *Helv. Physiol. Pharmacol. Acta* 17: 202
42. Lewin, L. (1928) *Arch. Exp. Path. Pharmacol.* 129: 133
43. Turner, W.J., S. Merlis y A. Carl (1955) *Amdr. J. Psychiat.* 112: 466
44. Gershon, S. y Lang, W.J. (1962) *Arch. Intern. Pharmacodyn.* 135: 31
45. Pennes, H.H. y P.H. Hoch (1957) *Amer. J. Psychiat.* 113: 887
46. Naranjo, C. (1967) "*Ethnopharmacologic Search for Psychoactive Drugs*". D. Efron, B. Holmstedt y N.S. Kline Eds. Public Health Service Publication N° 1645, pág. 291