

INFORME PRELIMINAR SOBRE EL ESTUDIO FARMACOLOGICO DEL "YAGE" COMO AGENTE ACTIVO SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO

Trabajo efectuado en la Universidad Nacional de Colombia, bajo la dirección del Profesor Enrique Núñez-Olarke, por los doctores:

Profesor Enrique NÚÑEZ-OLARTE, Farmacología.
Doctor César CONSTAÑ-MOSQUERA, Psiquiatría.
Doctor Fernando ROSAS, Neuro-fisiología.
Doctor Juan THEILKUHL, Farmacología.

INTRODUCCION

La experimentación farmacológica en Psiquiatría, iniciada en 1930 por Jong y Baruk con sus estudios sobre la catatonía experimental inducida por la aplicación de bulbo capnina en el animal, y extendida más tarde a la observación en seres humanos sanos y enfermos, ha sido objeto, a raíz del advenimiento de las drogas llamadas alucinógenas, de una renovación que se presenta fecunda dentro del dominio de la especialidad psiquiátrica, donde abre la posibilidad de nuevas orientaciones etiopatogénicas y psicopatológicas, dejando entrever la posibilidad de su aplicación con fines diagnósticos y terapéuticos.

A la vista de los trabajos realizados por Denber y Merlis y Frederking con mescalina, y por Sandison, Spencer y Whitelaw con L. S. D. 25¹, y del estudio de los contenidos alucinatorios llevado a cabo por Frederking², así como de las referencias de Postel y Cossa, Delay y Deniker³, sobre su aplicación en terapéutica psiquiátrica, iniciamos el estudio de una planta nativa,

reputada por los indígenas entre quienes es común su empleo, como poseedora de acciones en extremo peculiares sobre la mente de quienes la usan.

La observación de las acciones tóxicas de los extractos de *yagé* sobre el sistema nervioso datan entre nosotros de 1923, año de aparición de la tesis de grado del doctor Guillermo Fischer⁴. En su trabajo "Estudio sobre el principio activo del Yagé" hace relación a los resultados logrados mediante la aplicación de un alcaloide puro obtenido a partir de un ejemplar botánico no clasificado, resultados que se refieren a la acción de dicho alcaloide en el animal de experimentación y, en dosis mínimas, en el hombre. Dos años más tarde, A. M. Barriga Villalba⁵ publica otro trabajo: "Un nuevo alcaloide", siguiendo un planteamiento similar al de Fischer, pero insistiendo en las propiedades químicas del alcaloide "yageína". La revisión de los trabajos de estos autores resultó sumamente valiosa, no sólo por tratarse de la primera

información científica que existe sobre esta planta, sino también por la calidad de las observaciones por ellos recogidas.

El brebaje conocido con los nombres de "yagé" (Colombia), "caapi" (Brasil y Colombia), o "ayahuasca" (Ecuador y Perú) es un producto obtenido por la decocción de los troncos de diversas especies de *Banisteriopsis* (*Malpighiaceae*); principalmente se usan las especies *B. caapi*, *B. quitenensis*, *B. inebrians* y *B. Rusbyana*, a veces se emplean dos de estas especies combinadas. Posiblemente se emplee también el género *Tetrapterys*, de la misma familia; ocasionalmente añaden al cocimiento hojas de otra y otras plantas aún no identificadas botánicamente, y de las que no se sabe a ciencia cierta con qué fin se emplean⁶.

El uso del *yagé* se halla extendido en la región de la hoya del río Amazonas y en las de sus afluentes de la región limítrofe de Colombia, Ecuador, Perú y Brasil; en los territorios indígenas en los cuales es corriente su uso, la preparación y el consumo del brebaje se realizan en medio de un ceremonial de carácter religioso, como sucede en el caso del "peyotl" mexicano.

Por regla general, es el hechicero o "médico" de la tribu el encargado de manipular la liana y de preparar el cocimiento. No es posible dar una relación exacta de las técnicas empleadas por los indígenas en la elaboración de la bebida, pues esta elaboración se realiza en secreto y, dado su carácter religioso y el ceremonial de que se rodean, no ha sido posible a los investigadores la observación directa.

Sin embargo, puede anotarse que los indígenas refieren la preparación de un cocimiento acuoso, cuya concentración no nos ha sido posible establecer. Este cocimiento se realiza en una de las chozas de la aldea y se utiliza el mismo día de su preparación. La ceremonia tiene lugar por lo general al caer la no-

che; el hechicero se presenta ataviado con adornos brillantes y plumas de colores, los indígenas se sientan alrededor de la mesa en la cual está depositada la vasija que contiene la decocción, de la cual toma el hechicero los primeros sorbos. La vasija pasa luego de mano en mano, bebiendo de ella, en poca cantidad, el resto de los presentes; este ritual se repite varias veces, con gran ceremonia y en medio de un murmullo general que va aumentando de manera paulatina a medida que avanza la intoxicación. En determinado momento, el hechicero cae presa de una violenta agitación, que se traduce en logorrea y agitación motora, que aumenta rápidamente de intensidad hasta tomar la apariencia de un cuadro intenso de agitación psicomotriz. Unos minutos más tarde el hechicero se detiene, permanece inmóvil y es entonces cuando se presentan los fenómenos que para los indígenas constituyen el efecto más importante de la planta. Ellos se refieren a la presencia de estados de adivinación, visión a distancia, transmisión del pensamiento e, incluso, suponen al hechicero capaz de realizar profecías. Objetivamente se observa que pasada la fase de agitación desordenada, el sujeto permanece quieto, con facies estuporosa, habla rápidamente haciendo un relato desordenado y confuso de las visiones que asegura estar presenciando; su relato se interrumpe en ocasiones, lanzando gritos inarticulados o sonidos que remedan voces de animales; la quietud se interrumpe por momentos a causa de los saltos espasmódicos que aparecen de cuando en vez. Más tarde, el hechicero cae extenuado y permanece durante horas sumergido en un profundo sopor. Independientemente de estas ceremonias, los indígenas utilizan el cocimiento para fines medicinales, pues le atribuyen virtudes de vermicílico y catártico; no hay referencia de la aparición de crisis similares a la descrita cuando se em-

plea en esta forma; los resultados obtenidos en el laboratorio nos llevan a suponer que se trata de preparaciones viejas, que han perdido su poder tóxico sobre el sistema nervioso, conservando aún su poder catártico.

Resulta en extremo difícil valorar ni siquiera aproximadamente los efectos que en los habituados ocasiona esta preparación. La casi totalidad de las referencias obtenidas hasta el momento, aun en sus sitios de origen, son de carácter anecdótico y, tratándose de tribus semisalvajes, resultan obviamente exageradas y deformadas. Aun con estas salvedades, resulta factible aceptar que el brebaje tiene propiedades euforizantes y, en dosis tóxicas, desencadena cuadros de agitación psicomotriz, trastornos visuales, posiblemente fenómenos alucinatorios y finalmente episodios convulsivos. Subsiguientemente al cuadro de agitación, se presenta un estado de sopor durante el cual es presumible que hay alguna actividad onírica.

El material empleado en este trabajo fue obtenido en su lugar de origen por los doctores Idrobo y Theilkuhl, con la ayuda del hechicero y curandero indígena Ambrosio Buesaquito. La planta se recolectó entre las localidades de Mocoa y El Pepino, en la Comisaría del Putumayo, Colombia. Este material corresponde a la colección Idrobo N° 2216, y fue identificado por el doctor Idrobo en el Instituto de Ciencias Naturales de la Universidad Nacional de Colombia como *Banisteriopsis quitensis* (Ndz.) Morton.

El *Banisteriopsis quitensis* es una liana que se enlaza en los árboles, aun en los más altos, de hojas aovado-lanceoladas, opuestas; se desarrolla muy bien en terrenos selváticos húmedos, en alturas de hasta 500 ms. sobre el nivel del mar y a una temperatura ambiente cercana de los 30°C. El tronco de la liana o bejuco, inicialmente delgado, adquiere con el tiempo un grosor con-

siderable, y su sección transversal presenta una serie de haces simétricos reunidos en forma de corona que dan a la liana la apariencia de un cable antorchado hacia la izquierda.

ESTUDIO QUÍMICO

Las primeras referencias que se encuentran sobre el estudio químico de las sustancias extractivas de la planta llamada *yagé* son las de Holmes⁷, quien cita el trabajo de Zerda Bayón, el cual, de una mezcla indefinida de plantas, conocidas con la denominación de *yagé*, extrajo un alcaloide, cuyas características no específica, que llamó "telepatina". En 1923 Fischer⁴ aisló un alcaloide, al cual denominó "yageína", utilizando material proveniente de una planta que en aquel entonces tampoco estaba identificada botánicamente. A este respecto es preciso anotar que el estudio experimental de Fischer fue anterior en siete años a los trabajos clásicos de Jong y Baruk⁸. Como anotábamos en la introducción, dos años más tarde, M. A. Barriga Villalba examinó otros ejemplares⁹, cuya clasificación botánica era también insuficiente, aislando del material empleado dos alcaloides, yageína y yagenina. En 1924 Rusby hizo el estudio botánico de la planta denominada *yagé*, identificada como *Banisteria caapi* Spruce⁹, y Seil y Putt extrajeron de las muestras de Rusby tres alcaloides, cuyas propiedades no investigaron¹⁰.

En 1928 Merck aisló el alcaloide principal y lo denominó "banisterina"¹¹; investigaciones subsiguientes llevaron a identificar este alcaloide con la harmina¹², obtenida con anterioridad a partir del *Peganum harmala* L. cuyas semillas se venían utilizando desde hacía mucho tiempo en la India con fines medicinales, pues se les atribuían propiedades antihelmínticas y narcóticas¹³. O'Connell y Lynn estudiaron

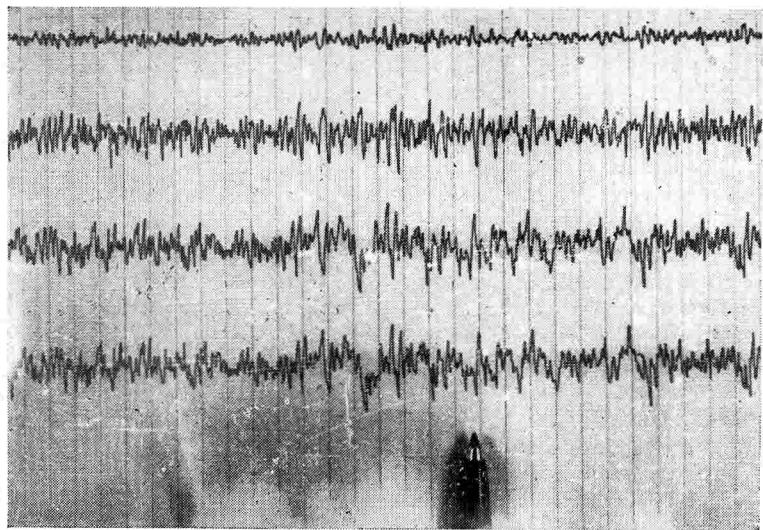


Figura N° 1. — Velocidad del papel 15 mm/seg. Muestra la actividad del conejo en anestesia quirúrgica con nembutal como se observa en la región posterior del cerebro (1er. canal) y en las regiones anteriores (canales 2, 3 y 4) compuestas por ondas lentas de alto voltaje en las anteriores y espigas nembutálicas difásicas que no se observan en la región posterior.

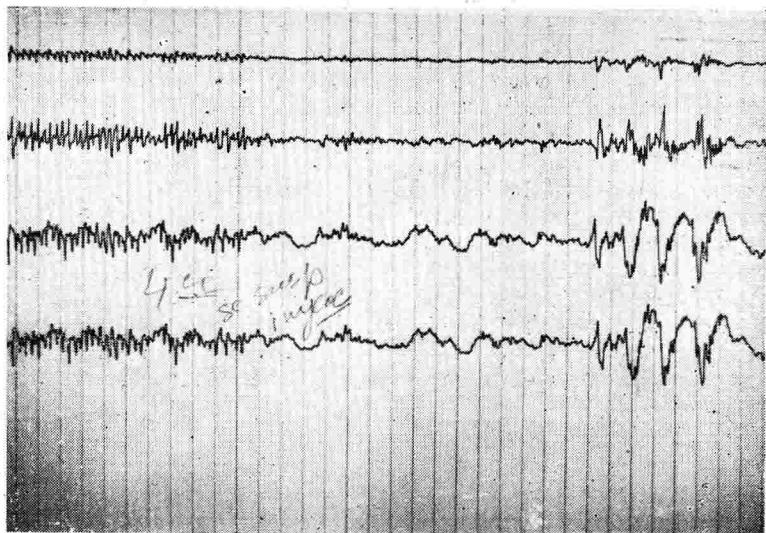


Figura N° 2. — Velocidad del papel, 15 mm/seg. Al terminar la inyección de 4 cc. de Ext. se suspende la actividad normal del sueño, presentando el trazado un aplanamiento durante 6", en el cual comienzan a esbozarse ondas lentas que se continúan al final de ellos con una descarga paroxística de ondas lentas de alto voltaje entremezcladas con ondas agudas más lentas. El electrodo posterior (1er. canal) muestra solamente actividad rápida y ondas agudas.

también la planta llamada *yagé*, identificada por R. E. Schultes como *Banisteriopsis inebrians* Morton, aislando de sus troncos un alcaloide que identificaron como harmina, alcaloide que se hallaba en las muestras en la proporción del 0.15%¹⁴.

Aún no se ha logrado establecer definitivamente si las especies de *Banisteriopsis* hasta ahora estudiadas contienen más de un alcaloide, pero el alcaloide llamado banisterina, telepatina o yageína por los diferentes autores, es idéntico a la harmina¹⁵.

El material utilizado, obtenido en su lugar de origen como anotábamos antes, consistente en troncos sin descortezar del *Banisteriopsis quitensis*, se pulverizó y se secó a peso constante, a 40°C, a partir de este polvo se prepararon tres clases de extractos:

a) El producto pulverizado se maceró por una noche con diez veces su peso de ácido acético al 15%; el extracto filtrado se alcalinizó fuertemente con hidróxido de potasio y luego se extrajeron los alcaloides por agitación con porciones sucesivas de éter y cloroformo; se evaporó totalmente el solvente, y el residuo se redissolvió con ácido sulfúrico diluido (0, 1 N), de manera que en la solución obtenida un centímetro cúbico equivalía a un gramo de planta seca.

b) Una parte del polvo seco se maceró durante una noche con diez veces su peso de una mezcla a partes iguales de éter y cloroformo; el líquido filtrado se evaporó totalmente y el residuo se redissolvió en ácido sulfúrico diluido de manera de obtener una concentración equivalente a un gramo de planta seca por centímetro cúbico.

c) Se maceró durante una noche una parte de polvo seco con diez partes de alcohol de 95%; el líquido filtrado se concentró por evaporación, añadiendo al final de la operación la cantidad calculada de ácido sulfúrico diluido y eliminando el sobrante de alcohol por

calentamiento. Un centímetro cúbico de la solución extractiva así obtenida equivale a un gramo de planta seca.

La aplicación intraperitoneal al ratón de estos tres extractos, permitió obtener en todos los casos una respuesta farmacológica cuantitativa y cualitativamente comparable, con las salvedades de la susceptibilidad individual anotadas luego; en consecuencia, en todos los ensayos farmacodinámicos posteriores se utilizaron extractos obtenidos según la técnica c) arriba descrita.

A lo largo del trabajo experimental tuvimos ocasión de comprobar que los extractos obtenidos en el laboratorio, por razones que no logramos aclarar, perdían rápidamente su actividad. La respuesta del animal a la aplicación de las sustancias extractivas era cada vez más débil, hasta desaparecer o ser casi imperceptible cuando se utilizaron extractos cuya preparación databa de un mes o más.

La planta contiene alcaloides, detectables en las sustancias extractivas mediante los reactivos de Valser, Dragendorff y Scheibler; las soluciones extractivas ácidas, y más aún las soluciones acuosas de las sales de los alcaloides aislados, presentan una marcada fluorescencia azul verdosa, detectable a simple vista, y fluorescencia verde a la luz ultravioleta, datos estos que permiten suponer la presencia de harmina en las soluciones¹²⁻¹⁴. Esta sospecha se ve reforzada por los trabajos existentes sobre la acción farmacodinámica de la harmina¹²⁻¹⁴ y por la indiscutible similitud de la acción farmacodinámica de las sustancias extractivas del *Banisteriopsis quitensis* con los cuadros de intoxicación experimental con harmina observados por Jong¹⁶ y por Gunn.

El estudio químico de los principios activos de la planta, que se presenta incompleto, resultó en extremo difícil, a causa principalmente de que contando con cantidades reducidas del material original, cada una de las maniobras

debía ser sometida a un control muy riguroso; debe tenerse en cuenta, además, que en cada una de las extracciones debíamos producir solamente la cantidad exacta de principios activos que utilizariamos en los días subsiguientes. En la actualidad se continúa en el laboratorio el estudio químico de los alcaloides, el cual, como los demás puntos oscuros de este trabajo, será objeto de una nueva comunicación.

FARMACODINAMIA DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS

El estudio experimental de los principios activos obtenidos a partir del material original comprende tres series de experiencias: estudio de la intoxicación en animales intactos; estudio de los trazados electroencefalográficos inducidos por la intoxicación, y estudio de la respuesta hemodinámica durante la intoxicación.

A. *Estudio de la intoxicación en animales intactos.*

El estudio de la acción de los principios extractivos de la planta sobre la actividad general en el animal fue iniciada por Fischer en 1923 y continuado por Barriga y Villalba en 1925; no hemos tenido conocimiento de trabajos posteriores. Los citados autores describen la aparición en el ratón y en la rata, de un temblor fino generalizado, fenómenos paralíticos de extremidades que ocasionan trastornos de la marcha, trastornos respiratorios consistentes en alteración del ritmo, y somnolencia. Fischer describe en los mamíferos superiores la aparición de cuadros de agitación motora.

En esta parte del trabajo utilizamos soluciones de los principales extractivos de la planta, obtenidos en el mismo laboratorio según la técnica descrita.

Los animales utilizados en las experiencias fueron mantenidos aislados y sometidos a condiciones ambientales constantes durante todo el tiempo de su empleo. Procuramos evitar las interferencias capaces de falsear las respuestas.

En el ratón utilizamos la vía intraperitoneal, dividiendo los animales en varios lotes a los cuales se aplicaron dosis diferentes de los principios extractivos de la planta. Estas dosis oscilaron entre los 5 y 20 mgrs. de equivalencia a planta seca por gm. de peso, el vehículo ácido (pH de aproximadamente 2,5), no sobrepasó el volumen de 1,5 cc.

Las respuestas obtenidas, aun para una misma dosis, fueron en extremo variables, observándose desde el comienzo de las experiencias una especial sensibilidad individual, imprevisible antes de la aplicación del tóxico y que se mantenía constante en cada animal a lo largo de las aplicaciones subsiguientes. Así observamos que, dosis medias (10 mgs. por gm.) que en un animal ocasionaban apenas somnolencia y disminución de la actividad espontánea, daban lugar en otro del mismo lote, del mismo peso y estudiado el mismo día, a la aparición de una violenta crisis convulsiva que ocasionaba, al repetirse, la muerte del animal. Entre estas dos respuestas extremas observamos una amplia gama de reacciones, las cuales, a pesar de su diversidad, nos permitieron establecer una reacción tipo.

Los primeros signos de la intoxicación aparecen hacia los cuatro minutos después de la inyección; consisten en un temblor fino, que, iniciándose en la extremidad cefálica, se generalizan rápidamente al mismo tiempo que sobreviene una paresia de tren posterior que dificulta la marcha, la cual realiza el animal con el vientre pegado contra el piso. Cinco minutos después de la inyección hacen su aparición sacudidas mioclónicas aisladas de las cuatro extremidades y se observa una disminu-

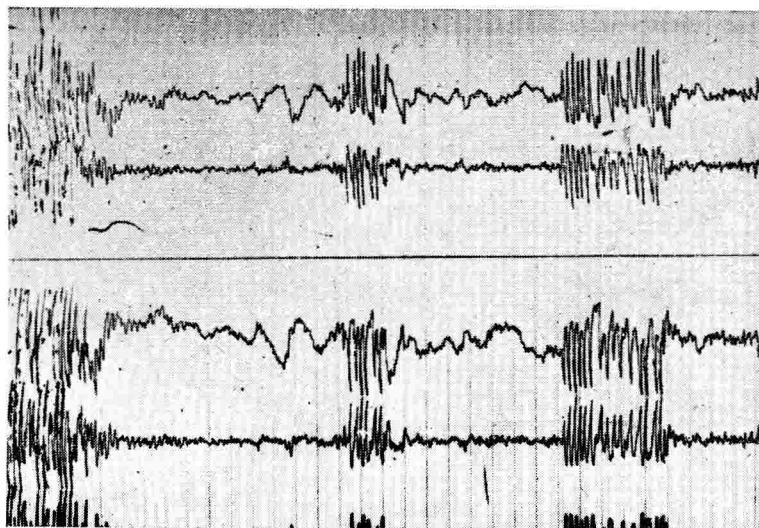


Figura N° 3. — Velocidad del papel, 15 mm/seg. Con concentraciones mayores se producen descargas paroxísticas de ondas agudas de alto voltaje con intervalos de actividad rápida de bajo voltaje. Duración media de los paroxismos, de 1 a 2 segundos, y de los intervalos interparoxísticos, 4 a 5 segundos.

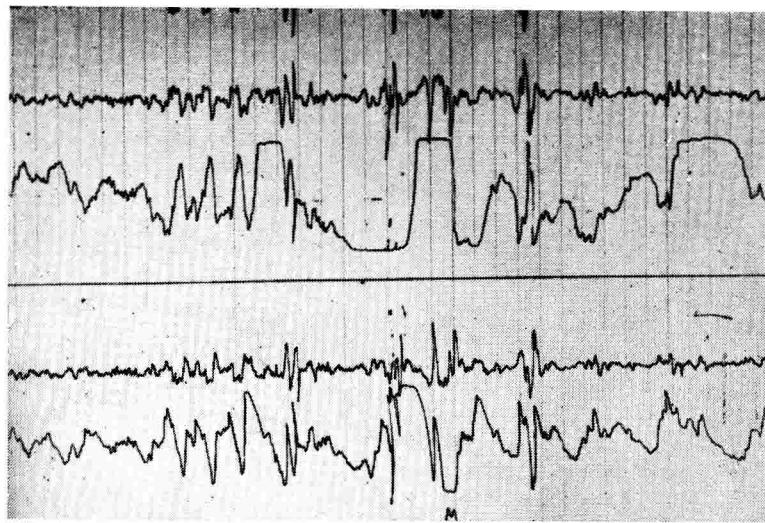


Figura N° 4. — Velocidad del papel, 15 mm/seg. Con concentraciones mayores desaparece todo vestigio de actividad cerebral normal y queda reemplazado por ondas lentas de alto voltaje entremezcladas con ondas agudas.

ción marcada de la actividad espontánea. Conjuntamente aparecen sacudidas mioclónicas de la cola, exoftalmos y erizamiento del pelo y los bigotes. Todos estos signos aumentan progresivamente de intensidad, alternando en su progresión con cortos períodos de calma, que se suceden con intervalos regulares. Transcurridos 9 a 10 minutos, el cuadro se estabiliza, permaneciendo entonces el animal en posiciones en flexión, sentado sobre las patas traseras que mantiene abiertas en ángulo recto, con las extremidades anteriores recogidas contra el tronco, los ojos semi-cerrados y la actividad espontánea abolida. Las mioclonias y los temblores aparecidos en los primeros minutos persisten en forma claramente visible, presentándose constantemente al principio y luégo con intervalos de calma que van haciéndose más frecuentes y prolongados a medida que evoluciona la intoxicación. Durante esta fase el animal presenta una clara disminución de las reacciones de defensa, mantiene durante varios minutos posiciones impuestas, aunque éstas sean incómodas y forzadas, observándose cierto grado de flexibilidad cérea, similar a la ocurrida por la intoxicación con bulbo-capnina en animales de la misma especie. Las mioclonias desaparecen una hora después de la inyección, el temblor persiste hasta los 90 minutos o más. Luégo el animal permanece quieto, adormilado, con los ojos cerrados, sin fenómenos motores sobreañadidos, exceptuando períodos de temblor de aparición ocasional; este estado se prolonga por espacio de 3 a 4 horas, después de las cuales recupera la actividad normal.

Esta reacción tipo presenta, como anotábamos, grandes variaciones de intensidad. Los animales muy sensibles presentan episodios críticos que podemos dividir en dos grupos. En unos casos se trata de un incremento súbito de las mioclonias, que se generalizan

dando lugar a la aparición de una crisis mioclónica, durante la cual no se observan, ni al comienzo ni al final, fenómenos comatosos. El animal permanece con los ojos abiertos, las sacudidas musculares lo proyectan en masa hacia los costados o hacia atrás, mantiene durante toda la crisis cierta capacidad de respuesta a los estímulos, aunque la intensidad de las mioclonias hacen que la respuesta sea incoordinada. Pasada la crisis se aprecia un aumento de la intensidad de la catalepsia. Estas crisis suelen repetirse durante varios minutos, a intervalos más o menos regulares de tiempo.

Otro grupo presenta episodios convulsivos críticos, seguidos de resolución muscular y de trastornos respiratorios que pueden ocasionar la muerte; cuando se recuperan, la crisis se repite a intervalos regulares. Como en el caso anterior, la catalepsia se intensifica en la fase de recuperación.

Con dosis de 5 mgr. de planta seca por gm. de peso, predominaron los fenómenos de inhibición, sueño y abolición de la actividad espontánea, las mioclonias y el temblor fueron de corta duración y de escasa intensidad. El tiempo de duración de los signos se observó claramente acortado, no superando las dos horas.

Las dosis de 15 mgr. por gm. ocasionan signos similares a los referidos en la reacción tipo, aunque de mayor intensidad y duración. 20 mgr. por gm. ocasionan la muerte de todos los animales después de un episodio convulsivo intenso sobrevenido entre los 5 y los 20 minutos subsiguientes a la inyección.

Las variaciones individuales de sensibilidad al tóxico, observadas a lo largo de todas las experiencias anteriores, se hacen más evidentes cuando se aplican diferentes estímulos a los animales intoxicados.

Al lado de la disminución o inclusive abolición de la respuesta a los estímu-

los dolorosos, se observa una especial susceptibilidad a la estimulación acústica y a la cinética. Esta susceptibilidad guarda relación con la sensibilidad frente al tóxico.

Al aplicar a los animales intoxicados la estimulación acústica según la técnica descrita por Vallejo Nágera Botas, Claramunt y Constaín¹⁷, se observa en aquellos que presentan mayores signos de intoxicación la aparición de una reacción peculiar, consistente en un intento desesperado de huída, constituido por una carrera ciega y desaforada que, o bien persiste durante todo el tiempo que dura la estimulación, llevándose a cabo a pesar de los fenómenos paralíticos de las extremidades, o bien es interrumpida por la aparición de una crisis convulsiva intensa seguida en la casi totalidad de los casos de coma y muerte por paro respiratorio. Suspensa la estimulación se observa, en los animales que sobreviven, una intensa catalepsia detectable por los procedimientos usuales. Esta reacción presenta una gran similitud con las crisis audiogénas estudiadas por Caín, Vallejo Nágera Botas, Claramunt y Constaín. Previamente a la intoxicación, ninguno de los animales estudiados era sensible al estímulo acústico¹⁷.

El estímulo cinético dio lugar, en los animales intoxicados, a la aparición de crisis convulsivas intensas, que en la mayoría de los casos terminaron con la muerte del animal. También en este caso se observó en los sobrevivientes una catalepsia clara de varios minutos de duración.

Con las dosis altas (15 y 20 mgr. por gm.) el número de animales con respuesta a los estímulos aumentó, llegando a un 60% para los 15 mgr. y a un 100% para los de 20.

En el perro, el gato y el conejo la aplicación de la solución extractiva determina, en dosis muy inferiores a las aplicadas en el ratón, la aparición de temblores, mioclonias, disminución de

la actividad espontánea, paresia de las extremidades, marcha parética y vómitos intensos y repetidos. 10 minutos después de la inyección endovenosa y 20 a 30 minutos después de la intramuscular o subcutánea hace su aparición una catalepsia intensa, similar a la descrita por de Jong y Baruk⁸ en la intoxicación experimental con bulbo-capnina. La inmovilidad del animal durante esta fase se ve interrumpida, como en el ratón, por la aparición de episodios de mioclonias y temblor de aparición periódica. La recuperación se obtiene al cabo de 6 a 8 horas. En estos animales de mayor tamaño se aprecia con mayor claridad la similitud del cuadro de intoxicación con *yagé* al descrito por Jong¹⁶ en la intoxicación experimental con la harmina, alcaloide obtenido del *peganum harmala*.

En resumen, encontramos como respuestas peculiares en el animal de experimentación, inducidas por la aplicación de la solución extractiva de *yagé*, las siguientes:

a) Fenómenos de excitación, consistentes en la aparición de temblores, mioclonias, crisis convulsivas, hiperexcitabilidad frente a determinados estímulos y trastornos vegetativos.

b) Fenómenos de inhibición, consistentes en la disminución o abolición de la actividad espontánea, paresias o parálisis de las extremidades, disminución o abolición de los reflejos de defensa, y sueño.

c) Fenómenos de interpretación oscura: considerando como tales la catalepsia y la variación individual de la respuesta, tanto a la acción del tóxico como a la de los estímulos sobreanádidos.

Hasta el momento, y a causa de la evidente toxicidad del producto, carecemos de datos sobre los fenómenos inducidos por el *yagé* en el hombre. Como anotábamos en la introducción, las referencias que se tienen sobre su efecto, provenientes de su región de origen,

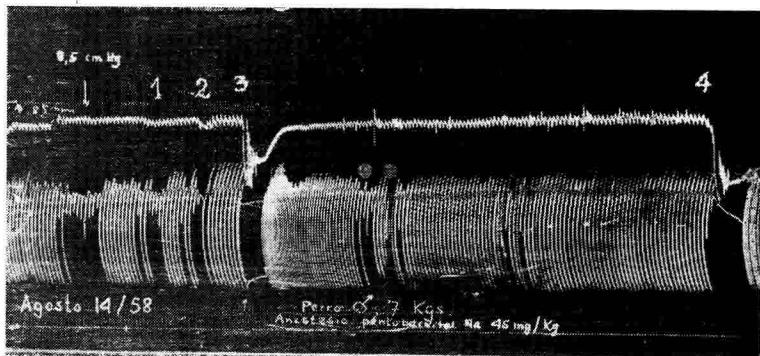


Figura N° 5. — De arriba abajo: presión sanguínea, respiración, indicador eléctrico - tiempo en segundos. Anestesia con amital, 45 mgr./kilo. Perro de 7 kilos.
 1) Compresión del globo ocular. — 2) Estimulación farádica del vago-simpático.
 3) 20 gamas de acetil-colina i. v. — 4) 40 gamas de acetil-colina u. v.

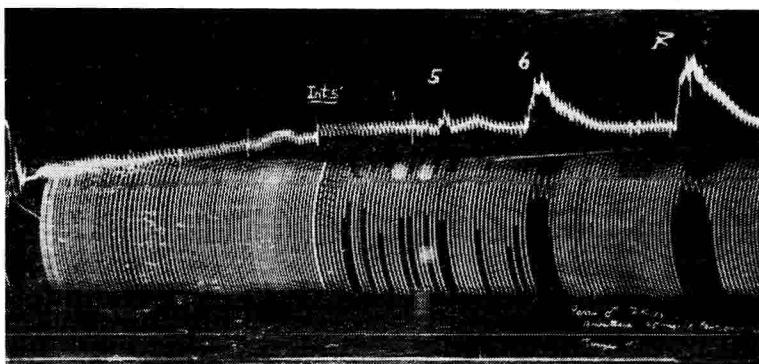


Figura N° 6. — 4) La recuperación tensional es lenta, y al cabo de 60 minutos se normaliza, pero queda la presión sanguínea 40 mm. de Hg. más baja que la inicial. — 5) I. v. 5 gamas/kilo de epinefrina H ce. — 6) I. v. 15 gamas/kilo de epinefrina H ce. — 7) I. v. 25 gramos/kilo de epinefrina H ce. Nótense los resultados ascendentes de la hipertensión ocasionada por la epinefrina. En 7 se ven claramente los resultados tensionales con influencia del vago-simpático.

son de una valoración en extremo difícil. En la bibliografía científica revisada, encontramos las experiencias realizadas en humanos por Fischer⁴; este autor observa la aparición, con dosis muy pequeñas, de una sensación peculiar de euforia, y la presencia, en la noche subsiguiente a la ingestión del producto, de una abundante actividad onírica, con la peculiaridad de que las imágenes del sueño fueron recordadas por los sujetos de experimentación, como especialmente nítidas y coloreadas.

Una autoobservación del mismo autor refiere la aparición, con dosis mayores⁴ de un cuadro de intoxicación caracterizado por trastornos de la visión consistentes en hemianopsia y dischromatopsias pasajeras, sensación de adormecimiento de los miembros, bradisfigmia, opresión precordial, zumbidos de oídos, sensación vertiginosa que dificulta la marcha, parestesias de piel cabelluda y, ya en la fase de recuperación, cefalea gravativa de localización frontal.

B. Trazados electroencefalográficos.

Se hicieron electroencefalogramas en conejos con electrodos crónicos epidurales implantados sobre las áreas visuales izquierda y derecha y, como referencia, sobre el seno frontal.

En el animal despierto, la aplicación de una solución que contenía 3.4 gm. por kg. de peso en perfusión endovenosa continua produjo, a los 6 segundos de su aplicación, una desaparición de los artificios musculares, reducción de la frecuencia básica de 15 c/seg. a 6 c/seg.; 15 minutos después de la aplicación aparecieron espigas difásicas lentas, de aproximadamente 200 microvoltios, que se sucedían en forma de descargas repetidas cuya duración aproximada era de 2 segundos y que se reiteraban cada 10 segundos. 95 segundos después de la inyección aparecieron descargas paroxísticas de espigas polifásicas

de duraciones variables entre 1 y 3 segundos, cuya amplitud aproximada era de 150 microvoltios; las descargas eran seguidas de silencios cuya duración oscilaba entre 4 y 8 segundos; estos paroxismos se prolongaron por espacio de 3 minutos. Una vez desaparecidos se siguieron de un silencio cerebral de una duración aproximada de 2 minutos, después del cual se inició una recuperación progresiva de la actividad normal.

Durante la presentación de las descargas de espigas difásicas lentas, observamos siempre la aparición de convulsiones, concomitancia que faltó en la mayor parte de los paroxismos de espigas polifásicas.

En la dosis administrada, estando despierto el animal, las modificaciones del trazado pueden deberse a una reducción conjunta de voltaje y frecuencia y a la aparición de descargas ictales que, de acuerdo con sus características, presentan o no correspondencia clínica.

En el conejo dormido con pentobarbital sódico aplicado por vía endovenosa a dosis de 0.8 cc. de la solución al 6%, la aplicación de una solución que contenía 4 gm. de planta seca por kg. de peso, ocasionó a los 48 segundos una desaparición de la actividad eléctrica del cerebro, seguida de descargas paroxísticas de ondas lentas de aproximadamente 1 c/seg. y 250 microvoltios, entremezcladas con espigas y asociadas a sacudidas convulsivas. Estas descargas se repetían a intervalos regulares de aproximadamente 30 segundos de duración durante 2 minutos: estas alteraciones críticas, cuya duración aproximada era de 2 segundos, se veían sucedidas por silencio cerebral. Una vez desaparecidas se inició una recuperación gradual de la actividad normal, que llegó a ser completa 10 segundos después de suspendidas las descargas. Más tarde, el trazado resultaba sensiblemente igual al obtenido previamente



a la aplicación de la solución extractiva.

Con anterioridad a las experiencias descritas, tuvimos ocasión de observar, de una manera casual, la aparición de descargas de complejos punta-onda similares a los descritos en los trazados de petit mal, al final de una intoxicación inducida en un perro dormido con amital sódico, mediante la aplicación de una cantidad de solución extractiva que no tuvimos la precaución de controlar. Después de estas descargas, detectadas con electrodos aplicados directamente sobre corteza occipital, el animal murió por paro respiratorio.

C. *Respuesta hemodinámica durante la intoxicación.*

Para el estudio de la respuesta hemodinámica en el perro, seguimos la técnica usual preconizada por Jackson ¹⁸. El animal se anestesió mediante la aplicación de una solución al 6% de pentobarbital sódico en dosis de 45 mgr. por kgm. de peso, vía endovenosa, con la cual se obtiene una anestesia superficial suficiente para dejar actuar libremente los complejos del equilibrio simpático-vagal. Se obtuvieron trazados iniciales de tensión arterial y respiración, observándose que las respuestas al estímulo eléctrico del nervio vagosimpático, a la compresión del globo ocular y a la aplicación de acetilcolina y de dosis ascendentes de adrenalina, dieron resultados en un todo de acuerdo con su respectiva acción.

En los resultados obtenidos pueden observarse muy claramente (con dosis de 1,4 cc. por kg. de peso, intravenoso, de extracto acuoso a una concentración de 1,1 de planta seca), las siguientes respuestas:

A. Una baja de la tensión arterial, sostenida y claramente definida, asociada a una apnea pasajera. Al mismo tiempo se observa una amplitud ascendente de la capacidad ventricular con

aumento en el número de contracciones por minuto, fenómeno que se acompaña de una franca bradipnea.

B. Al perfundir una dosis ascendente de adrenalina, antes de la administración de las sustancias extractivas, el trazado es normal y los resultados corresponden a las relaciones típicas entre dosis y efecto. Pero al perfundir una de las dosis anteriores, aplicándola después de la administración de las sustancias extractivas, los resultados obtenidos muestran una franca persistencia de la actividad adrenalínica con un declive muy prolongado que llega a aumentar hasta tres veces el tiempo necesario para que el animal recupere su presión arterial inicial, conservando durante este lapso las mismas características anteriores de ritmo cardíaco y de respiración, las cuales persisten durante el resto del experimento.

C. Los resultados de la actividad de la acetilcolina no se modifican por la acción del *Banisteropsis*.

Se trata de un agente hipotensor persistente, sin acción adrenolítica ni refuerzo de la actividad colinérgica, capaz de producir un desequilibrio vagosimpático, probablemente por acción central, dados los resultados experimentales obtenidos en el animal intacto y las características de los trazados electroencefalográficos.

En las gráficas adjuntas se ilustran las respuestas diferenciales del animal anestesiado con pentobarbital sódico antes y después de la intoxicación.

CONCLUSIONES

1. Se trata de un agente de acción euforizante, capaz a dosis tóxicas de desencadenar cuadros de agitación psicomotriz, trastornos visuales, episodios convulsivos y, muy posiblemente, fenómenos alucinatorios. Durante el sopor que sigue a la fase de excitación, es presumible que se presente alguna actividad onírica.

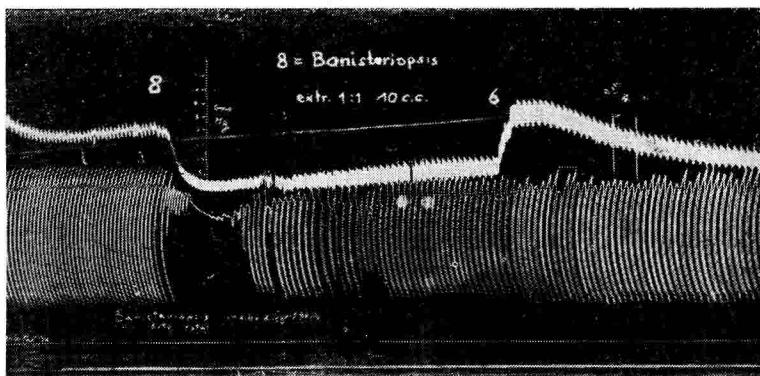


Figura N° 7. — En 8) se aplicaron 10 cc. de extracto de *Banisteriopsis*; la baja de la presión sanguínea es notoria y persistente. En 6) se administraron 15 gamas/kilo de epinefrina. Nótese la diferencia de trazado con el obtenido en la figura N° 6. Este resultado nos hace pensar en una acción inhibidora sobre la aminoxydasa. Esta recuperación lenta del estado hipertensivo ocasionada por la epinefrina se repitió en todas las expresiones.

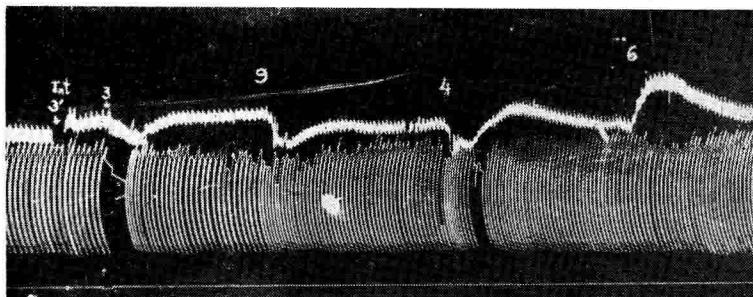


Figura N° 8. — En 3), 20 gamas de acetil-colina. En 9), 1 cc./kilo de Extracto de *Banisteriopsis*. — 4) 40 gamas de acetil-colina. — 6) 15 gamas epinefrina H ce. Nótese la disminución en la respuesta de la acetil-colina —4)— y la persistencia del tipo de respuesta ante la epinefrina.

2. Se identifica en forma cierta que una de las fuentes principales de obtención del *yagé* es el *Banisteriopsis quitensis* (Ndz.) Morton, y se registra en el Instituto de Ciencias Naturales de la Universidad Nacional de Colombia bajo el número 2216 de la colección Idrobo.

3. La planta contiene alcaloides fácilmente detectables con los reactivos usuales.

4. Entre la posible mezcla de alcaloides que contiene la planta, sobresalen las características de la harmina.

5. El envejecimiento altera las propiedades farmacodinámicas de la solución extractiva de alcaloides totales; es de presumir que la luz, el contacto con el agua y las manipulaciones necesarias para la extracción, modifican la constitución química de los principios alcaloidícos.

6. Es indispensable que los preparados utilizados en experimentación sean de muy reciente elaboración.

7. La creciente y rápida disminución de la actividad explica la discordancia en los resultados farmacodinámicos y químicos obtenidos por los diferentes autores.

8. La respuesta inducida por la droga en el animal de experimentación presenta signos que recuerdan "gross modo" los cuadros reaccionales descritos en la intoxicación de los indígenas.

9. Las dosis pequeñas (5 gm. de planta seca por kg.) producen abolición de la actividad espontánea; dosis medias (7.5 gm. por kg.) temblor, crisis mioclónicas y disociación entre las respuestas a los estímulos sensitivos y sensoriales, con predominio de estas últimas. Dosis mayores (15 a 20 gm. por kg.) desencadenan crisis convulsivas que acaban con la muerte del animal. Con dosis medias se observó la aparición de una catalepsia similar pero no igual a la inducida por la bulbo-capnina.

10. La calidad de las respuestas farmacodinámicas depende de una susceptibilidad característica individual, imprevisible en el animal de experimentación. Este fenómeno presumiblemente en el hombre guarda relación con características constitucionales y explica en primer lugar las precauciones tomadas por los hechiceros indígenas, y en segundo lugar la aparente disimilitud de los resultados obtenidos por los experimentadores.

11. La relación entre actividad y características constitucionales abre un inmenso campo a la experimentación. Esto hace pensar en la posibilidad de emplear la droga como medio para detectar manifestaciones especiales, precoces y subclínicas en algunas entidades psiquiátricas, especialmente en la esquizofrenia y en la epilepsia.

12. La droga es activa solamente a dosis altas y su margen de seguridad en el animal es muy estrecho.

13. La actividad de la droga se ejerce inicialmente sobre corteza cerebral, con especial compromiso del lóbulo occipital e invadiendo secundariamente los centros bulbares. Da así lugar a la aparición de fenómenos que van desde las crisis de agitación hasta la inhibición del período de estado. Estos hechos corresponderían a la actividad de centros inferiores de integración que han sido liberados por la inhibición cortical.

14. Hay una disociación entre las respuestas a los estímulos sensoriales y a los sensitivos con predominio de los primeros: es notable la intensidad de las respuestas a la estimulación del VIII par.

15. La droga tiene acción curarizante, demostrada en la parálisis estriada y en las modificaciones del trazado electroencefalográfico.

16. En el trazado electroencefalográfico del animal despierto, la droga ocasiona una reducción conjunta de amplitud y frecuencia, con aparición

de paroxismos ictales que, cuando están constituidos por espigas difásicas lentas, se acompañan de crisis convulsivas, y cuando de espigas polifásicas, no. Estos dos tipos de paroxismos corresponden en su orden a las crisis convulsivas y a las mioclónicas.

17. En los trazados electroencefalográficos en animal anestesiado se observan: desaparición de la actividad eléctrica del cerebro, seguida de descar-

gas paroxísticas de ondas lentas (de 1 c/seg. y 250 microvoltios) entremezcladas con espigas y asociadas a sacudidas convulsivas. No se observaron paroxismos polifásicos.

18. El *yagé* es un agente hipotensor persistente sin acción adrenolítica ni refuerzo de la actividad colinérgica, capaz de producir un desequilibrio vagosimpático posiblemente de acción central.

BIBLIOGRAFIA

- 1 "Encyclopédie Médico-Chirurgicale". *Psychiatrie*, tomo II, 37630, F. 10, pág. 9.
- 2 FREDERICK. — *Médicaments intoxiquants* (Mescaline et L. S. D. 25). *J. Nerv. Dis. Mass.* 121, 262, 1955.
- 3 "Encyclopédie Médico-Chirurgicale". *Psychiatrie*, tomo II, 37630, F. 10, pág. 9.
- 4 FISCHER-CÁRDENAS, G. — *Estudio sobre el principio activo del "yagé"*. Tesis de grado. Bogotá, 1923.
- 5 BARRIGA VILLALBA, A. M. — Bol. Lab. Samper-Martínez, Bogotá, pág. 9, 1927.
- 6 SCHULTES, R. E. — Bot Mus. Leafl. Harv. Univ. 16, 90, 1953.
- 7 HOLMES. — *Pharm. J. (I. V.)* 65, 111 1927.
- 8 DE JONG Y BARUK. — *La catatonie expérimentale par la bulbocapnine*. Edit. Mason, París, 1930.
- 9 RUSBY, H. H. — *J. Amer. Pharm. Ass.* 13, 98, 1924.
- 10 SEIL, H. A. y PUTT, E. B. — *Ibid.* 13, 99, 1924.
- 11 MERCK, E. — *J. Soc. Chem. Ind. (London)*, 47, 542, 1929.
- 12 a) DALMER, O. — *Deutsch. Méd. Wochschr.* 55, 1592, 1929.
b) BRÜCKL, K. — *Z. Krist.* 74, 202, 1930.
- c) LEWIN. — *Arch. Exp. Path. und Pharma.* 129, 133, 1928.
- d) ELGER. — *Helv. Chim. Acta*, 11, 162, 1928.
- e) WOLFES Y RUMPF. — *Arch. Pharm.* 266, 188, 1928.
- f) CHEN Y CHEN. — *Quart. J. Pharm.* 12, 30, 1939.
- 13 HENRY, T. A. — *The plants alkaloids*. IV Edit. p. 496. The Blakiston Cº Phida, Toronto, 1949.
- 14 O'CONNELL, F. D. y LYNN, E. V. — *J. Amer. Pharm. Ass.* 42, 753, 1953.
- 15 THE MERCK INDEX. — *Off Chemicals and Drugs*. IV Edit. Merck and Cº Rahway, N. Y., p. 483, 1952.
- 16 DE JONG, H. H. — *Experimental Catatonia*. The Williams & Wilkins Cº Baltimore, p. 50, 1945.
- 17 "Consejo Superior de Investigaciones Científicas". — Patronato Santiago Cajal. Tomo I. Conferencias y Trabajos. Madrid.
a) VALLEJO - NÁGERA, J. A. — *Epilepsia y catatonía audiogena en la rata blanca*. Tesis de grado, Madrid, p. 49.
b) CLARAMUNT - LÓPEZ, F. — *Catatonias experimentales y crisis audiogena*. Tesis de grado, p. 143.
c) CONSTAÍN - MOSQUERA, C. *Contribución al estudio de las catatonias experimentales*. Tesis de grado, p. 221.
- 18 JACKSON, D. E. — *Experimental Pharmacology and Materia Medica*. C. V. Mosby Cº St. Louis, 1939.