



**FACULTAD DE FARMACIA  
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

**TRABAJO FIN DE GRADO**

**FITOTERAPIA EN PROCESOS DE  
DESHABITUACIÓN A DROGAS DE ABUSO.  
TABERNANTHE IBOGA. PERFIL  
TOXICOLÓGICO Y PERFIL TERAPÉUTICO**

**Autor: Tania Prieto Alfaro, Hugo Sánchez Jiménez**

**D.N.I.: 50619647-M, 04852725-R**

**Tutor: Dr. Rubén Martín Lázaro**

**Convocatoria: Junio 2016**

# ÍNDICE

I.	RESUMEN .....	3
II.	INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES .....	3
II.I.	<i>Tabernanthe iboga</i> Baillon: morfología y composición química de la droga.....	3
II.II.	Drogodependencias: procesos de deshabitación a drogas de abuso .....	5
III.	OBJETIVOS .....	7
IV.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	7
V.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....	8
V.I.	Perfil terapéutico.....	8
V.II.	Perfil toxicológico.....	12
V.III.	Seguridad .....	14
V.IV.	Análisis farmacoeconómico y marco legislativo.....	16
VI.	CONCLUSIONES .....	17
VII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	17

## I. RESUMEN:

En la actualidad, las drogodependencias representan un grave problema de salud pública cuya prevalencia ha incrementado en los últimos años. Este hecho supone un elevado gasto sanitario, jurídico y social, lo que plantea la necesidad de desarrollar unos programas alternativos de deshabituación con un mejor balance coste-efectividad. Por ello, en el presente trabajo vamos a analizar el perfil terapéutico y toxicológico de la planta medicinal *Tabernanthe iboga* Baillon, sobre la que se han llevado a cabo diversos estudios en el último siglo que han revelado su potencial actividad en terapias de deshabituación a drogas de abuso. Asimismo, haremos un breve análisis comparativo tanto a nivel de seguridad como de eficiencia frente a algunos de los actuales programas de desintoxicación.

**Palabras clave:** *Tabernanthe iboga* Baillon, *ibogaína*, *deshabituación*, *drogas de abuso*

## II. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES:

*Tabernanthe iboga* Baillon (*T. iboga*) es un arbusto procedente del África ecuatorial. Desde sus orígenes ha sido utilizado por tribus que practican el culto Bwiti en rituales para alcanzar experiencias oníricas por sus propiedades alucinógenas o como medicina tradicional por su poder estimulante del sistema nervioso central (SNC) y anorexigénico, combatiendo el hambre y la fatiga.<sup>[1]</sup> Sin embargo, en los últimos años han sido múltiples los estudios llevados a cabo con *T. iboga* como una posible alternativa a los tratamientos de adicciones a diferentes sustancias de abuso como son los opioides, la cocaína o el alcohol.

### I. *Tabernanthe iboga* Baillon: morfología y composición química de la droga.

*Tabernanthe iboga* Baillon se trata de un arbusto monoico de metro y medio de alto perteneciente a la familia Apocynaceae. Procede del África ecuatorial, sobre todo de bosques umbrófilos del Congo, Gabón y Guinea Ecuatorial (delta y orillas del Ogoué). Vegeta en terrenos húmedos, en la maleza de los bosques tropicales, aunque también se desarrolla en suelos arenosos y secos.<sup>[2]</sup>

Presenta unas raíces robustas, amarillas y muy ramificadas. Las ramas son delgadas, cilíndricas y lenticeladas. Posee hojas con peciolo de 2-3 mm de largo elíptico-ovadas o abovado-lanceoladas, acuminadas, basalmente agudas o largamente

cuneadas, generalmente de unos 10 cm de largo y 3 cm de ancho, con 9-11 nervaduras oblicuas, arqueadas, verde-amarillento en el envés.<sup>[3]</sup>



Figura 1. *Tabernanthe iboga* Baillon.<sup>[4]</sup>

Las inflorescencias son umbeliformes o subcorimbosas y con 5-12 flores pedunculadas y diminutas con una coloración amarilla, rosa, blanca o con mácula rosada. El cáliz se encuentra partido en 5 segmentos, con sépalos ciliolados de forma ovada o subtriangular. Presenta una corola subcilíndrica abruptamente ensanchada en la boca, con lóbulos torcidos y redondeados. El fruto, que usualmente se presenta en pares, es elipsoide, con pericarpio crustáceo y pequeño de color amarillo-anaranjado. Las semillas son globosas o a veces elipsoidales. Presenta látex copioso, blanco y de olor desagradable.<sup>[3]</sup>

La recolección de las semillas tiene lugar durante la estación seca (Noviembre-Mayo) y el periodo de floración durante la estación lluviosa (Junio-October).

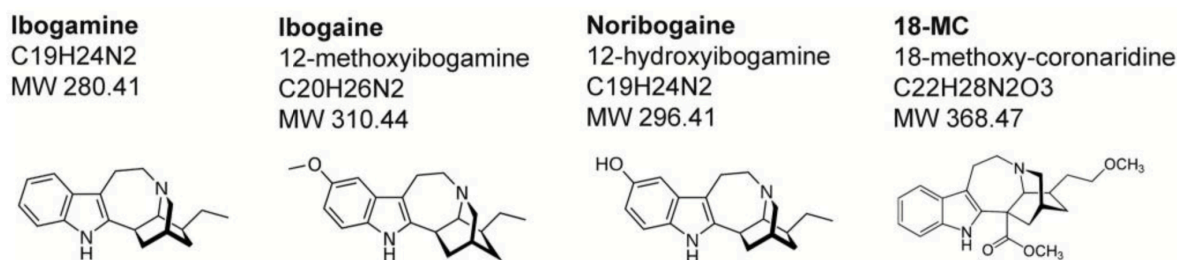
En el pasado era muy frecuente confundirla con otra especie del género *Tabernanthe* conocida como *Tabernanthe elliptica*. Hoy en día sabemos que la forma más fácil de distinguirla es por sus frutos ya que los frutos de esta última son espinosos.<sup>[5]</sup>

La droga con actividad se encuentra en la corteza de su raíz y puede ser consumida tanto seca por medio de ingestión o como infusión.<sup>[2]</sup>

Atendiendo a la composición química de la raíz cabe destacar la presencia de un 7-8 % de agua, 5-10 % de sales minerales, almidón, taninos y pequeñas cantidades de lípidos. Los alcaloides totales representan el 1-3 % de la raíz entera y el 5-6 % de su corteza. Podemos encontrar tres grupos distintos de alcaloides, dos de ellos se

encuentran en menor proporción y son el grupo de la vocanagina y el de la voafilina, mientras que el grupo de la ibogaína es el mayoritario.<sup>[3]</sup>

Dentro de este grupo, los alcaloides de menor importancia son la ibogamina y la tabernantina, mientras que el alcaloide por excelencia es la ibogaína, el cual da nombre al grupo y será objeto de estudio en el presente trabajo. Dos de sus principales metabolitos son la noribogaína y el 18-MC.



**Figura 2. Estructura química de los principales alcaloides del grupo de la ibogaína<sup>[3]</sup>**

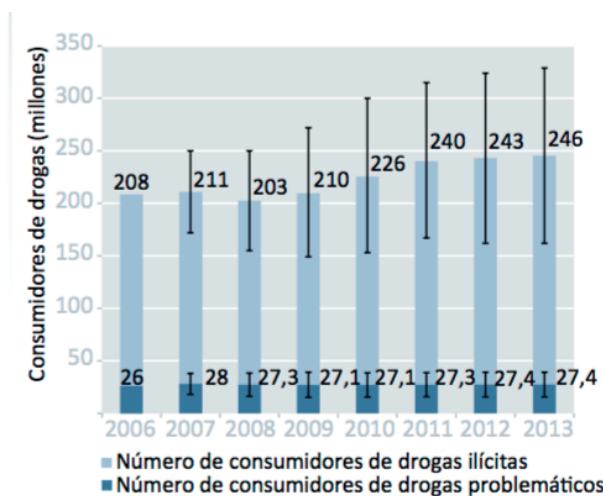
La ibogaína fue aislada al estado cristalino por primera vez en 1901 pero no fue hasta 1957 cuando se estableció su estructura química. Se trata de un alcaloide monobásico con dos átomos de nitrógeno y un solo oxígeno en el grupo metoxilo del núcleo indólico.<sup>[3]</sup> Por un lado, presenta una estructura tropánica, y por otro, un grupo metoxilo unido a una estructura indólica, similar a otros alcaloides considerados drogas de abuso, tales como la cocaína y la heroína.

La ibogaína es soluble en alcohol, éter, cloroformo y acetona, y prácticamente insoluble en agua. Cristaliza en pequeñas agujas prismáticas coloreadas en presencia de soluciones alcohólicas. Se trata de una sustancia levógira que presenta un punto de fusión de 152°C. Por otro lado, la forma clorhidrato es soluble en disolventes polares, mientras que no lo es en medios apolares, especialmente en éter. Su punto de fusión se incrementa hasta los 299°C, de la misma manera que lo hace su poder rotatorio.<sup>[3]</sup> Estos cambios en las propiedades facilitan la caracterización química para evitar así posibles adulteraciones.

## **II. Drogodependencias: programas de deshabituación a drogas de abuso.**

El consumo desmesurado de sustancias de abuso sigue siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. Este consumo se ha visto incrementado en la últimas décadas hasta convertirse en un grave problema de salud pública que afecta especialmente a la población más joven. Según el informe mundial sobre las drogas realizado por la ONU, el número estimado de consumidores de

drogas (entre 15 y 64 años) en el año 2013 ascendió a 246 millones de personas, lo que representa casi el 10% de la población mundial. Así mismo, el número de muertes registradas ese año derivadas de este problema alcanzó la cifra de 187.100 personas.<sup>[6]</sup>



**Figura 3. Tendencias mundiales del número estimado de consumidores de drogas (15-64 años) entre 2006 y 2013.<sup>[6]</sup>**

Hoy en día, el consumo de drogas se considera una enfermedad mental debido a que estas modifican los niveles basales de los principales neurotransmisores implicados en el circuito de recompensa, causando un grave problema de adicción.

Además en pacientes toxicómanos, con frecuencia, aparece el síndrome de abstinencia al suprimir el consumo continuado de la sustancia de abuso. En el tratamiento del síndrome de abstinencia a opioides frecuentemente se recurre a programas que incluyen la administración controlada de sustancias opioides, además de un importante apoyo psicológico. Para el tratamiento de otras adicciones como son el tabaco, el alcohol o la cocaína se emplean otro tipo de terapias que incluyen tanto tratamiento de soporte como farmacológico. Por lo que no existe ningún tipo de terapia unificada que permita tratar todas las adicciones al mismo tiempo. Esto supone un severo problema dado que frecuentemente las personas drogodependientes practican el policonsumo.<sup>[7]</sup>

Si nos centramos en el tratamiento de la adicción a sustancias opioides, el programa de mantenimiento con metadona (PMM) es utilizado como tratamiento de primera línea. Este programa se lleva a cabo principalmente en centros de atención integral a drogodependientes (CAID) y en menor medida en farmacias comunitarias en régimen ambulatorio, por lo que cobra importancia la figura del farmacéutico. La

metadona presenta como principal ventaja un bajo grado de tolerancia; sin embargo, actúa como un agonista de los receptores opioides generando un problema de dependencia. Es por ello que para conseguir la eliminación total de la abstinencia es necesario emplear, además, otros programas que incluyan la buprenorfina y la naltrexona, un agonista parcial y un antagonista respectivamente.<sup>[8]</sup> Se ha visto que para conseguir resultados satisfactorios a largo plazo en el tratamiento de la adicción y síndrome de abstinencia a opioides se necesita una terapia intermitente durante un periodo aproximado de dos años que resulta muy larga y tediosa para el paciente.<sup>[9]</sup> A esto hay que sumar un elevado riesgo de recaída, debido en gran parte, a que la metadona no actúa de forma antagónica a la heroína, sino que ejerce su acción de manera similar pero disminuyendo gradualmente el síndrome de abstinencia. El hecho de llevar a cabo una terapia tan compleja hace que pueda peligrar notablemente la adherencia del paciente, de ahí la importancia de encontrar una terapia alternativa más cómoda y simple que mejore la aceptación del paciente y, sobre todo, que presente un excelente balance riesgo/beneficio. Este podría ser el caso de la ibogaína, ya que muchos estudios llevados a cabo con esta sustancia coinciden en que podría incorporarse en una terapia bajo control médico, alcanzándose resultados satisfactorios en un periodo de tiempo de tres a seis meses.<sup>[10]</sup>

### **III. OBJETIVOS:**

El presente trabajo trata de analizar el potencial uso de la planta *T. iboga* como terapia alternativa en procesos de deshabituación a drogas de abuso, atendiendo a su perfil terapéutico y toxicológico, así como de llevar a cabo una breve evaluación farmacoeconómica.

### **IV. MATERIAL Y MÉTODOS:**

Hemos llevado a cabo una revisión bibliográfica de distintas publicaciones sobre *T. iboga* y diferentes estudios que han tratado de poner de manifiesto el posible uso de la ibogaína, principio activo de *T. Iboga*, como terapia alternativa a los actuales programas de deshabituación a drogas de abuso como opioides, nicotina, cocaína y alcohol.

Para ello hemos utilizado, entre otros, *Google Scholar*, *Google Books* y las bases de datos PubMed y SciELO como fuente de obtención de diferentes artículos científicos. También hemos extraído información de los libros *Farmacognosia*, *Fitoquímica*, *Plantas medicinales* de Jean Brunetton y *Drogodependencias, aspectos*

*sanitarios, legales y sociales de la drogadicción* del Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, procedentes de la Biblioteca de la Facultad de Farmacia de la UCM, así como información de las webs oficiales de ICEERS y MAPS, dos organizaciones que investigan la fitoterapia en procesos de deshabituación a drogas de abuso.

## **V. RESULTADOS Y DISCUSIÓN:**

### **I. Perfil terapéutico: principales efectos de la ibogaína en procesos de deshabituación a drogas de abuso.**

La ibogaína, principal alcaloide de *T. iboga*, va a producir diferentes tipos de efectos sobre el sistema nervioso central y sobre el sistema cardiovascular.<sup>[3]</sup> Estos van a depender en gran medida de la dosis administrada, aunque hay otros factores que también influyen, como son la vía de administración y otros relacionados con el individuo como son el entorno social, la edad o la predisposición genética.<sup>[11]</sup>

#### **Cronología de los estudios sobre *T. iboga***

Desde principios del siglo XX se han registrado estudios sobre humanos que han puesto de manifiesto las propiedades neuroestimulantes y antidepresoras de la ibogaína.

En 1939 el médico Albert Schweizer comercializó por primera vez un extracto de *T. iboga* en forma de comprimidos bajo el nombre de *Lambarene*. Este medicamento, reservado al uso hospitalario, fue retirado en 1967 cuando se prohibió la venta de productos que contuvieran ibogaína debido a sus efectos toxicológicos y alucinógenos.<sup>[12]</sup> Por estas razones el Comité Olímpico Internacional clasificó la ibogaína como potencial agente dopante.

En 1955 Harris Isbell utilizó por primera vez la ibogaína como terapia detoxificante en adictos a la morfina.<sup>[13]</sup>

El psiquiatra Naranjo entre 1969 y 1973 reportó los beneficios terapéuticos de la ibogaína en la elaboración de fantasías y rememoración de vivencias de la infancia.<sup>[14]</sup> Sin embargo, no será hasta la publicación de varios estudios en los años 1985, 1986, 1989 y 1991 por H. S. Lotsof cuando se dará verdadera importancia a la capacidad de ibogaína de interrumpir la adicción a sustancias narcóticas.<sup>[9]</sup> Esto supone un gran avance ya que permitiría englobar en una única terapia, mediante el empleo de una única sustancia, todos aquellos tratamientos que se habrían empleado para tratar todas las adicciones antes mencionadas. De esta manera, desarrolló el *Endabuse Procedure*,

un procedimiento constituido por tres patentes orientadas a interrumpir la abstinencia y adicción a sustancias narcóticas, cocaína, anfetaminas y alcohol, tratado desde un enfoque biopsicosocial y espiritual.<sup>[5],[15]</sup> El paciente alcanza un estado semejante a un sueño en el que experimenta una autoevaluación intelectual de las decisiones que ha tomado durante su vida. Esto le permite entender y buscar alternativas para modificar sus comportamientos y dejar de consumir drogas de abuso. Sin embargo, años más tarde este procedimiento se tuvo que suspender debido a la muerte de un paciente.<sup>[9]</sup>

Entre 1989 y 1993 se realizó un estudio retrospectivo con 26 pacientes a los que se sumaron los resultados obtenidos de los 7 voluntarios del estudio de Lotsof. De los 33 pacientes, 29 mostraron una completa desintoxicación a opioides.<sup>[16]</sup> En 1993 la FDA aprobó el primer estudio en fase 1 de ibogaína pero no se llegó a finalizar por conflictos relativos a patentes.<sup>[10]</sup> Deborah Mash en 2001 llevó a cabo otro estudio con 150 participantes.<sup>[17]</sup>

De esta forma, entre 1990 y 2006 se llevó a cabo un exhaustivo estudio etnográfico con un total de 3414 individuos que tomaron ibogaína como tratamiento de los desórdenes ocasionados por el consumo de drogas de abuso o por motivos religiosos o de búsqueda psico-espiritual, ya fuese en clínicas de desintoxicación o en lugares clandestinos de manera ilegal.<sup>[18],[19]</sup>

La asociación MAPS ha puesto en marcha dos estudios observacionales para determinar la eficacia a largo plazo de la terapia asistida con ibogaína.<sup>[20]</sup> Uno de ellos está siendo llevado a cabo por Thomas Brown en Baja California (México), mientras que el otro se está realizando desde el año 2012 en Nueva Zelanda por Geoff Noller.<sup>[21],[22]</sup>

### **Farmacocinética**

Uno de los estudios farmacocinéticos más relevantes realizados en humanos, fue llevado a cabo por el profesor Popik en los años 90. En este estudio pudo demostrar que una parte de la ibogaína se metabolizaba en el hígado por medio del CYP 2D6 a noribogaína y por el CYP 2C19 al metabolito 18-MC.<sup>[23]</sup>

Otros estudios llevados a cabo en humanos arrojaron que dosis únicas consecutivas de ibogaína (de 500 a 800 mg) producían concentraciones máximas en sangre de ibogaína de 30 a 1250 ng/mL y de 700 a 1200 ng/mL de noribogaína, a las 2-5 horas después de la administración. Esta gran diferencia en las concentraciones de

ambas moléculas sugiere la existencia de polimorfismos genéticos que hacen que existan metabolizadores rápidos y lentos, debido principalmente a la variabilidad interindividual en el CYP2D6 que afecta a la concentración de noribogaína.<sup>[11]</sup> Por otro lado, en aquellos individuos que presenten polimorfismos genéticos en el CYP 2C19 los niveles plasmáticos de 18-MC se verán alterados.<sup>[24]</sup>

Tanto la ibogaína como la noribogaína pudieron ser detectados por técnicas de LC-MS en diversos tejidos, así como en contenido estomacal, sangre, orina, bilis... Por medio de técnicas de HPLC también se encontraron otros cuatro metabolitos, pero no pudieron ser elucidados estructuralmente porque aparecían en cantidades prácticamente incuantificables.

Concentration (µg/g or µg/mL)	Mean ± SD <sup>†</sup>		(Percent <sup>‡</sup> )			Ibogamine C6
	Ibogaine C5	Noribogaïne C2	C1	C3	C4	
			(15)	(25)	(< 2-100)	(16.5)
Bile	21.3 ± 5.6	11.2 ± 1.7	-	-	-	-
Urine	83.3 ± 8.45	21.5 ± 3.42	+	+	+ (40)	+
Blood from femoral vein <sup>§</sup>	5.4 ± 1.4	5.6 ± 0.9	+	+	+ (40)	+
Blood from vena cava <sup>§</sup>	6.6 ± 0.6	15.5 ± 0.7	+	+	+ (40)	+
Blood from sub-clavian vein <sup>#</sup>	10.8 ± 0.4	20.8 ± 3.0	+	+	+ (40)	+
Stomach contents	2.91 ± 0.155	1.23 ± 0.105	+	+	+ (40)	+
Prostate	0.556 ± 0.234	0.579 ± 0.103	-	-	-	-
Kidney	7.06 ± 1.46	4.93 ± 1.42	-	-	+ (40)	+
Spleen	19.2 ± 4.70	17.3 ± 3.33	+	+	+ (< 2)	+
Liver	40.5 ± 3.38	50.5 ± 3.63	+	+	+ (40)	+
Brain	12.5 ± 0.26	18.7 ± 0.47	-	-	+ (100)	+
Lung	50.1 ± 4.90	55.9 ± 5.24	+	+	+ (40)	+
Muscle	7.66 ± 1.75	3.41 ± 0.405	-	-	+ (9.6)	+

**Figura 4. Distribución de la concentración de ibogaína y noribogaína en fluidos y tejidos del organismo.<sup>[1]</sup>**

Como puede observarse en la tabla, las mayores concentraciones se encontraron en el bazo, el hígado y los pulmones. Además se vio que podía llegar a atravesar la barrera hematoencefálica lo que explicaría los efectos sobre el sistema nervioso central.<sup>[1]</sup>

Si prestamos atención al proceso de excreción, mientras que la ibogaína es eliminada rápidamente (principalmente por la orina y la bilis), la noribogaína puede permanecer en grandes concentraciones (300-800 ng/mL) durante las 24 horas

posteriores a la ingesta de su precursor. Este hecho permite relacionar las propiedades *anti-craving* de la ibogaína con la lenta eliminación de su metabolito.<sup>[25]</sup>

### **Farmacodinamia**

Para poder explicar los resultados observados en los estudios anteriormente mencionados, tenemos que recurrir al mecanismo de acción de la ibogaína, el cual ha sido discutido durante décadas, no sólo por la complejidad de su metabolismo sino porque la mayoría de los estudios fueron llevados a cabo en animales de experimentación (principalmente ratas y ratones).

Respecto a los datos farmacodinámicos, en un principio se pensaba que la ibogaína podría actuar como antagonista del receptor NMDA de glutamato por medio de su metabolito 18-MC.<sup>[26]</sup> Sin embargo, años más tarde se descubrió que el verdadero mecanismo mediante el cual producía sus efectos neurológicos era por antagonizar al receptor nicotínico de acetilcolina  $\alpha3\beta4$  (nAChR). Este receptor situado en la región habénula (conjunto de células próximas a la glándula pineal) y en el núcleo interpeduncular, al ser antagonizado por el 18-MC daría lugar a una disminución de la sensibilidad al flujo de dopamina en el núcleo *acumbens*, viéndose afectado así el sistema de recompensa. Estudios posteriores revelaron que el mecanismo de acción por el cual la ibogaína podría disminuir el síndrome de abstinencia, sería por modular la señalización intracelular asociada a los receptores opioides, potenciando así la inhibición de la adenilato ciclasa inducida por la morfina.<sup>[18]</sup>

Actualmente se sabe que además de la ibogaína y el 18-MC, el principal metabolito al cual se debe gran parte de la actividad farmacológica y toxicológica es la noribogaína. Si comparamos el perfil farmacológico de este metabolito frente al de la ibogaína, se ha visto que esta presenta una mayor potencia de unión a los receptores NMDA del tejido cerebral, ejerciendo así una mayor estimulación sobre el eje hipotalámico-hipofisario-adrenal, el cual está implicado en numerosos procesos conductuales. La noribogaína, por su parte, presenta una mayor afinidad por los receptores opioides (especialmente en el  $\kappa1$ ), así como por los transportadores de serotonina, ya que actúa inhibiendo la recaptación de dicho neurotransmisor. Además, mientras que la ibogaína produce temblores y ataxia, la noribogaína no los causa. Este efecto tremorígeno de la ibogaína se relaciona más con la naturaleza de sus sustituyentes que con su liposolubilidad.<sup>[1]</sup>

Por otro lado, estudios experimentales llevados a cabo en ratas, han demostrado cierta relación entre la ibogaína y la disminución de la abstinencia al alcohol en consumidores crónicos. Esto se debe en gran parte, a que la ibogaína podría incrementar la concentración del factor neurotrófico GDNF en el área tegmental ventral, lo que provocaría una disminución del consumo de etanol, dando lugar a una regeneración de la función dopaminérgica.<sup>[18]</sup>

El uso de la ibogaína frente a la depresión podría deberse a que actúa como agonista de los receptores de serotonina e incrementa la acción en los centros simpáticos antagonistas, además de que podría interferir con la actividad oxidasa de la ceruloplasmina disminuyendo así la oxidación de la serotonina, resultando en una potenciación de la acción serotoninérgica.<sup>[3]</sup>

Vicent y Sero, por su parte, observaron una acción anticolinesterasa de la ibogaína, actividad similar a los agentes colinérgicos, lo que explicaría su acción tónica y estimulante neuromuscular.<sup>[3]</sup>

Según las patentes de John W. Olney publicadas en 1997 y 1999, la ibogaína podría ser también utilizada para mitigar dolores neuropáticos que no respondan al tratamiento convencional con derivados opiáceos, debido a su acción antagonista sobre los receptores NMDA. Incluso se propone que su uso es más seguro que la morfina debido a que la ibogaína no causa neurotoxicidad local por ser antagonista de los receptores  $\sigma$  de las neuronas. Se piensa que el uso de la ibogaína usada en combinación con otros fármacos, como los  $\alpha_2$  adrenérgicos, los bloqueantes del receptor de ácido kainico (subtipo de receptor de glutamato) o los anticolinérgicos, pueden reducir o evitar la aparición de los efectos alucinógenos típicos de la ibogaína.<sup>[27]</sup> Por esta acción sobre los receptores NMDA también se propone el uso de esta molécula para reducir o prevenir el daño cerebral debido a infartos y fallos cardíacos, traumas u otras formas de daño o degeneración neuronal.<sup>[28]</sup>

## **II. Perfil toxicológico.**

Como consecuencia del empleo de la ibogaína en terapias de deshabituación, se han registrado numerosas complicaciones cardíacas, tales como taquicardia ventricular y arritmia cardíaca (*Torsade de pointes*), relacionadas con los efectos producidos por la prolongación del intervalo QT, especialmente si se administra junto a metadona, y la activación del sistema nervioso autónomo, que han derivado en algún caso de

defunción.<sup>[24],[29]</sup> Otros casos de muerte notificados se han producido en pacientes con problemas de cirrosis hepática que iniciaban el tratamiento con *T. iboga*. Por otro lado, es conveniente destacar que una sobredosis tanto de opioides como de alcohol en combinación con la autoadministración de ibogaína, puede contribuir al desarrollo de problemas de cardiotoxicidad.<sup>[8]</sup>

A lo largo de la historia se han registrado un total de 22 defunciones por consumo de ibogaína.<sup>[24]</sup> Tras la realización de la autopsia se vio que en la mayoría de los casos existía comorbilidad avanzada y otras condiciones predisponentes, como enfermedades cardiovasculares y el uso concomitante de otras drogas como ansiolíticos, opioides y cocaína que dieron lugar a una potenciación de la depresión respiratoria.<sup>[29]</sup> Sin embargo, en ningún caso hubo evidencia de neurotoxicidad, por lo que las muertes fueron atribuidas a causas cardíacas y asociadas con otros factores de riesgo (infarto de miocardio previo, miocardiopatía y enfermedad valvular o embolia pulmonar), pero nunca se achacaron al consumo único de ibogaína.<sup>[24]</sup>

En todos los casos de muerte por alteración de la función cardíaca se ha observado una severa hipokalemia, llegando a registrarse unos valores de potasio en plasma de 2 mM. Este efecto cardiotoxico se debe a la interacción de la ibogaína sobre los canales hERG cardíacos retrasando la fase de repolarización lo que desencadena arritmias.<sup>[24]</sup>

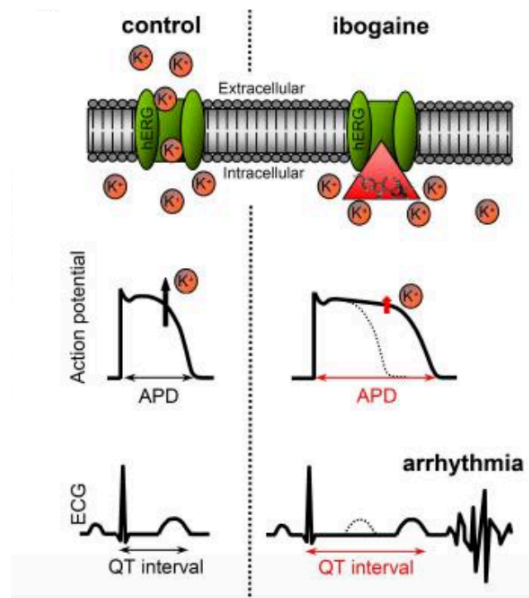
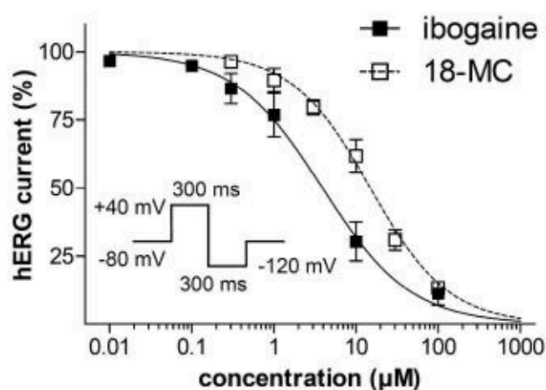


Figura 5. Acción de la ibogaína sobre los canales hERG cardíacos.<sup>[24]</sup>

En el caso del consumo durante la práctica del culto Bwiti, los fallecimientos se asocian a la inexperiencia y desinformación e incluso a la falta de estándares

farmacéuticos, procedimientos no regulados en la elaboración y almacenamiento, y a la probabilidad de que se tomen junto a otros alcaloides tóxicos.<sup>[18]</sup>

En pacientes toxicómanos es frecuente el policonsumo de sustancias como el alcohol, la cocaína y la metadona, que al igual que la ibogaína, van a inhibir los canales hERGs cardiacos. Algunas de estas drogas pueden interferir con el metabolismo de la ibogaína (este es el caso de la metadona que inhibe al CYP 2D6). El metabolito noribogaína tiene el mismo efecto cardiotoxico potencial que las otras drogas, sin embargo, la semivida de esta sustancia es muy elevada (1-2 días) y la presencia de drogas que ralentizan su metabolismo prolongan aún más su presencia en el organismo (hasta varias semanas).<sup>[8],[24]</sup>



**Figura 6.** La afinidad del 18-MC por los canales hERG es menor a la de la ibogaína. Diferentes estudios han demostrado que el 18-MC a igual concentración que la ibogaína va a tener menor efecto tóxico para el músculo cardiaco.<sup>[8],[24]</sup>

### III. Seguridad.

Hay que destacar que nos encontramos ante una planta con potencial terapéutico que no ha pasado ensayos clínicos que demuestren su mecanismo de acción exacto, lo que conlleva una serie de factores de riesgo que imposibilitarían su uso en determinados grupos de población.

Si prestamos atención a la posología de la droga, vemos que a bajas dosis (2-5 gramos) produce un efecto estimulante similar a la cocaína, llegando a duplicar la potencia muscular y la resistencia sin alterar el sistema nervioso vegetativo. Además produce euforia y permite realizar proezas sexuales, sin evidenciarse neurotoxicidad.<sup>[18]</sup> A dosis medio-altas (8-10 gramos) puede llegar a producir alucinaciones y visiones que son efectos secundarios de la sobreestimulación, pudiendo derivar en convulsiones,

parálisis y bloqueo de la respiración. A dosis excesivamente altas (15 a 50 veces la dosis normal) produce desorientación, estupor, narcosis, alteraciones de la memoria y en última instancia la muerte.<sup>[31]</sup>

Por los resultados observados tras diversas experiencias clínicas, esta terapia ha demostrado mayor seguridad en hombres que en mujeres.<sup>[15]</sup> Hay que tener en cuenta los principales grupos de exclusión, como son las personas con antecedentes de ataques cardíacos, soplos cardíacos, arritmias, operaciones de corazón o con obesidad severa. También tienen que ser excluidas las personas que sufran problemas de sangrado, coágulos sanguíneos o aquellas que hayan sufrido recientemente algún accidente. Por último, se encuentra contraindicada en pacientes que sufran asma, cáncer, disfunción cerebelosa, desmayos crónicos, diabetes, enfisema, epilepsia, enfermedades del tracto gastrointestinal (enfermedad de Crohn, enfermedad inflamatoria intestinal), problemas ginecológicos, VIH, SIDA, hepatitis C, enfermedades renales, enfermedades hepáticas, enfermedades respiratorias, parálisis, embarazo, convulsiones, derrame cerebral, problemas tiroideos, temblores, tuberculosis y úlceras.<sup>[30]</sup> Este hecho supone un gran inconveniente ya que limita su uso en la gran mayoría de la población drogodependiente.

Se debe evitar tomar junto con ibogaína otras sustancias que se metabolizan por el citocromo CYP 2D6 y CYP 2C19, ya que pueden interactuar con la ibogaína y potenciar su efecto de bradicardia y prolongación del intervalo QT.<sup>[30]</sup> En pacientes adictos a la cocaína el tratamiento con ibogaína puede dar lugar a una disminución de la tensión arterial.<sup>[11]</sup>

En muchos casos los efectos dependen del contexto en el que se consume, ya que nos podemos encontrar desde escenarios en los que se ha llevado a cabo unas condiciones de seguridad óptimas que incluyen exámenes médicos y psicológicos antes de administrar la sustancia, hasta otros en los que se ha llegado a administrar sin previo control de una forma clandestina por motivo de restricciones legales. A pesar de todo esto y comparando el uso de la ibogaína con otros tratamientos farmacológicos, podemos afirmar que esta sustancia presenta una aceptable relación beneficio-riesgo.<sup>[10]</sup> Para ello, nos remitimos a los datos de fallecimientos notificados hasta la fecha. Entre 1989 y 2006 se registraron al menos 11 fallecimientos por consumo de ibogaína, lo que supone una muerte por cada 427 tratamientos.<sup>[16]</sup> Por otro lado, si prestamos atención a

la metadona, en 2004, de los 52.350 prescripciones, se produjeron 110 muertes atribuibles al tratamiento, lo que supone 1 fallecido por cada 476 pacientes tratados.<sup>[32]</sup>

#### **IV. Análisis farmacoeconómico y marco legislativo.**

Si nos centramos en el aspecto económico, cabe resaltar que una terapia que se puede prolongar varios años y que además emplea más de una sustancia puede suponer un elevado gasto económico. Un estudio coste-efectividad del seguimiento de tres diferentes PMM durante 12 meses, dirigido por el Instituto de Investigaciones Médicas de Barcelona, puso de manifiesto que aquellos programas de intensidad moderada en los cuales se llevaba a cabo la actuación conjunta de distintos profesionales sanitarios (médicos, psicólogos, enfermeros, auxiliares clínicos, educadores...) y el empleo de dosis diarias suficientemente altas resultaron ser los más eficientes. Aunque estos PMM de intensidad media mostraron ser bastante efectivos, no garantizaron una adherencia del 100%, siendo necesario emplear un gasto económico (gastos directos e indirectos) que ascendió a 602,04€ de media por paciente durante el periodo de estudio, lo que pone de manifiesto la necesidad de emplear una terapia alternativa que suponga un menor coste y garantice una rehabilitación completa.<sup>[33]</sup> Por otro lado, la buprenorfina, debido a su cuantioso precio, apenas es utilizada en la terapia, lo que puede dar lugar a una incompleta deshabituación que deriva en una más que probable recaída.<sup>[8]</sup> Además, cabría destacar el incremento del gasto sanitario reflejado en un aumento de los ingresos hospitalarios como consecuencia de otras enfermedades asociadas al consumo de drogas tales como la tuberculosis, el HIV o la hepatitis, del gasto jurídico penal y del gasto en el ámbito laboral por pérdida de productividad y del gasto derivado de los programas de reinserción social.<sup>[34]</sup> De ahí la importancia de realizar estudios coste-efectividad de la ibogaína como una alternativa en la deshabituación a drogas de abuso, bajo unas condiciones médicas controladas y reforzado con la ayuda psicológica de profesionales.

Atendiendo al marco regulatorio vigente, el tratamiento de deshabituación a opioides con ibogaína está legalizado en Nueva Zelanda desde Julio de 2010, ya que se considera su potencial uso terapéutico además de tener menor ratio de mortalidad que la metadona. Sin embargo, es necesario obtener una licencia para poder adquirirla así como un control médico durante el tratamiento.<sup>[22]</sup> Por otro lado, en 2014 el tratamiento ya estaba disponible en Tailandia, Australia, México y Panamá.<sup>[10]</sup> Dentro de Europa, en Holanda, la asociación de autoayuda INTASH ofrece el programa *Endabuse* para tratar a drogodependientes.<sup>[15]</sup> Sin embargo, en países como España *T. iboga* está incluida en

el listado de plantas medicinales prohibidas debido a sus propiedades alucinógenas, por lo que no es posible emplearla en terapias de deshabitación.

Países como Brasil, Panamá y México cuentan con clínicas de desintoxicación que están en posesión de la licencia del gobierno para el empleo de ibogaína, ofertando tratamientos completos con una duración inferior a los 10 días y con unos precios que oscilan entre los 2.000\$ y 15.000\$ (1.790€ y 13.440€ respectivamente).<sup>[35][36]</sup>

## VI. CONCLUSIONES:

- La ibogaína, al tratarse de una sustancia que ejerce su acción sobre el sistema nervioso central, conlleva una serie de peligros asociados frecuentemente a la dosis y al contexto en el que se consume, así como a factores intrínsecos de cada individuo.

- Aunque su efectividad ha sido probada, consideramos de gran importancia la necesidad de realizar estudios que terminen de explicar su mecanismo de acción y ensayos clínicos que garanticen la total seguridad de su empleo.

- Su desarrollo como medicamento ha sido muy lento debido a que la ibogaína es una molécula que se produce naturalmente y por lo tanto no puede ser registrada con una patente, por lo que posibles modificaciones en su estructura química podrían resolver este problema así como mejorar su eficacia y seguridad.

- Debido a la dificultad de acceso a esta planta por cuestiones tanto legales como económicas, cabría la posibilidad de que España creara sus propios cultivos en el caso de que en un futuro su uso se legalizara.

## VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

[1] **Violeta Kontrimaviciute, Olivier Mathieu, Jean-Claude Mathieu-Daudé, Paulius Vainauskas, Thierry Casper, Eric Baccino and Francoise M. M. Bressolle (September 2006).** *Distribution of Ibogaine and Noribogaine in a Man Following a Poisoning Involving Root Bark of the Tabernanthe iboga Shrub.* Journal of Analytical Toxicology. Vol. 30, 434-440.

[2] **Jean Brunetton y Ángel Villar del Fresno (2001).** Farmacognosia, Fitoquímica, Plantas medicinales. 2ª Edición. 1015.

- [3] **Eloy L. Mandrile y Graciela M. Bongiokno De Pfirter (1985).** *Principios activos naturales con acción alucinógena: Ibogaína. Su presencia en Tabernanthe iboga Baill. H. Bn. (Apocynaceae).* Acta Farmacéutica Bonaerense. Vol. 4 (1), 49-64.
- [4] **Genesisibogainecenter.com (2014).** History of Ibogaine. [online] Disponible en: <https://www.genesisibogainecenter.com/history-of-ibogaine/>
- [5] **Tonye M. Asaha S. Ndam N. Blackmore P. (2000).** *State of knowledge study on Tabernanthe iboga Baillon. A report for the Central African Regional Program for the Environment.*
- [6] **Informe Mundial Sobre Las Drogas.** Resumen Ejecutivo 2015. ONU.
- [7] **Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.** Drogodependencias. Módulo II. Aspectos sanitarios, legales y sociales de la drogadicción. 219-243.
- [8] **Nor Ilyani Mohamed Nazar (2014).** *Ibogaine (iboga Tabernanthe) as a potential anti-addictive treatment in the pipeline: a review.* International Drug Prevention And Rehabilitation Conference.
- [9] **H. S. Lotsof (Winter 1994-95).** *Ibogaine in the Treatment of Chemical Dependence Disorders: Clinical Perspectives.* MAPS. Vol. 5 (3).
- [10] **ICEERS (2012).** More about Iboga || ICEERS - International Center for Ethnobotanical Education, Research & Services. [online] Disponible en: <http://www.iceers.org/more-about-iboga.php?lang=es-.Vqo81DYvWt8>
- [11] **Deborah C. Mash, Craig A. Kovera and Jonh Pablo (2001).** *Ibogaine in the treatment of heroin withdrawal.* Ibogaine proceedings of the first international conference. Edited by Kenneth R. Alper and Stanley D. Glick. Vol. 8, 155-172.
- [12] **Clear Sky Recovery (2016).** Ibogaine Addiction Treatment History - Clear Sky Recovery. [online] Disponible en: <http://clearskyibogaine.com/iboga-ancient-roots/>
- [13] **Nico Dauphiné.** *Iboga and ibogaine.*
- [14] **C. Naranjo (June 1969).** *Psychotherapeutic Possibilities of New Fantasy – Enhancing Drugs.* Clinical Toxicology Vol. 2, 209-224.
- [15] **Xavier Fernández. (2003)** *Estados Modificados de Consciencia con Enteógenos en el Tratamiento de las Drogodependencias.* Revista de Etnopsicología. Vol. 2, 33-45.
- [16] **Alper KR, Lotsof HS, Frenken GM, Luciano DJ, Bastiaans J (1999).** *Treatment of acute opioid withdrawal with ibogaine.* Am J Addict. Vol. 8 (3), 234-242.
- [17] **Deborah C. Mash (September 2000).** *Ibogaine: Complex Pharmacokinetics, Concerns for Safety, and Preliminary Efficacy Measures.* Reprinted from Neurobiolocal

Mechanisms of Drugs of Abuse. Vol. 914 of the Annals of the New York Academy of Sciences. [PubMed]

[18] **K. R. Alper, H. S. Lotsof, D. Kaplan (2008).** *The Ibogaine Medical Subculture.* Journal of Ethnopharmacology Vol. 115, 9-24. [PubMed]

[19] **K. R. Alper (2001).** *Ibogaine: a review.* [PubMed]

[20] **MAPS (2016).** Ibogaine Therapy || MAPS – Multidisciplinary Association for Psychedelic Studies. [online] Disponible en:

<http://www.maps.org/research/ibogaine-therapy>

[21] **T. K. Brown (April 2013).** *Ibogaine in the Treatment of Substance Dependence.* Current Drug Abuse Reviews. [PubMed]

[22] **G. Noller (2012).** *Ibogaine Treatment in Aotearoa, New Zealand: Developing a Unique Model of Practice.* Substance Use and Policy Analysis, Drunedin.

[23] **P. Popik, R. T. Layer and P. Skolnick (1995).** *100 Years of Ibogaine: Neurochemical and Pharmacological Actions of a Putative Anti-addictive Drug.* Pharmacological Reviews, Vol. 47 (2), 235-253. [PubMed]

[24] **Xaver Koenig and Karlheinz Hilber (2015).** *The Anti-Addiction Drug Ibogaine and the Hearth : A Delicate Relation..* Molecules. 2208-2228. [PMC]

[25] **D. C. Mash, R. Douyon, W. L. Heam, N. C. Sambol, J. Sánchez-Ramos (1995).** *A preliminary report on the safety and pharmacokinetics of ibogaine.* Biological Psychiatry. Vol. 37 (9), 652.

[26] **P. Popik, R. T. Layer, P. Skolnick (1994).** *The putative anti-addictive drug ibogaine is a competitive inhibitor of [<sup>3</sup>H]MK-801 binding to the NMDA receptor complex.* Psychopharmacology, Vol. 114 (4), 672-674. [PubMed]

[27] **US 5925634 A Patent.** Use of ibogaine for treating neuropathic pain.

[28] **US 5629307 A Patent.** Use of ibogaine in reducing excitotoxic brain damage.

[29] **F. P. Paling, L. M. Andrews, G. D. Valk, H. J. Blom (November 2012)** *Life-Threatening Complications of Ibogaine: three case reports.* The Journal of Medicine. Vol. 70, 422-424. [PubMed]

[30] **E. L. Maillet, N. Milon, M. D. Heighinian, J. Fishback, S. C. Schurer, N. Garamszegi, D. C. Mash (December 2015).** *Noribogaine is a G-protein biased  $\kappa$ -opioid receptor agonist.* Neuropharmacology, Vol. 99, 675–688. [PubMed]

[31] **Luis Otero Aira (2001).** *Las Plantas Alucinógenas.* 4ª Edición, 49-51.

- [32] **Sims SA, Snow LA, Porucznik CA (2007).** *Surveillance of methadone-related adverse drug events using multiple public health data sources.* Journal of Biomedical Informatics Vol. 40, 382-389.
- [33] **E. Puigdollers, F. Cotsas, M. T. Brugal, L. Torralba, A. Domingo-Salvany (2003).** *Programas de mantenimiento de metadona con servicios auxiliares: un estudio de coste-efectividad.* Gaceta sanitaria, Vol. 17 (2). [SciELO]
- [34] **Projecte Home Balears (2013).** *El coste económico y social del consumo de drogas en las Islas Baleares: Análisis de los costes y beneficios del tratamiento de las personas drogodependientes.*
- [35] **Ibogaine.co.uk (2016).** [online] Disponible en: <http://www.ibogaine.co.uk>
- [36] **Crossroads Ibogaine Treatment Center | Mexico (2016).** [online] Disponible en: <https://crossroadsibogaine.com>