

Trabajo final de carrera
Licenciatura en Ciencias Biológicas

Efectos agudos de
sustancias psicodélicas
en ratas adultas y
adolescentes:
evaluación del síndrome
serotoninérgico y
ansiedad experimental

Mateo Vidal



FACULTAD DE
CIENCIAS
UDELAR | fcien.edu.uy



UNIVERSIDAD
DE LA REPÚBLICA
URUGUAY



Orientador: José Prieto
Laboratorio de Neurociencias
Facultad de Ciencias, UDELAR

Índice

Agradecimientos	2
Resumen	3
Introducción	
a. Sustancias psicodélicas: definición y clasificaciones	4
b. Potencial terapéutico de los psicodélicos: DMT e ibogaína.	5
c. Evidencias preclínicas: DMT e ibogaína en roedores.	7
d. Sustancias psicodélicas y adolescencia.	8
Hipótesis, objetivo general y objetivos específicos	10
Materiales y métodos	
a. Animales.	10
b. Drogas y dosis.	10
c. Modelos y protocolos experimentales.	11
d. Análisis estadístico.	14
Resultados	
a. Evaluación del síndrome serotoninérgico.	15
b. Evaluación de la ansiedad experimental.	20
Discusión	
a. Síndrome serotoninérgico: convergencias y divergencias entre DMT e ibogaína y las diferencias entre adultos y adolescentes	27
b. DMT e ibogaína y su acción ansiogénica.	32
Conclusión y perspectivas	34
Bibliografía	36

Agradecimientos

A Josepe, por ser mucho más que un orientador. Por confiarme un lugar en su investigación, por enseñarme desde lo humano, por la paciencia y por el afecto. Por todo lo que aprendí, y por todo lo que aprenderé.

Al laboratorio de Neurociencias de la Facultad de Ciencias, y a todo el equipo del LEA de Facultad de Ciencias, por hacerme sentir parte de las dinámicas y los equipos. Al Dr. Ignacio Carrera y su equipo en Facultad de Química, por la colaboración en el desarrollo de este trabajo. Al sistema de Bienestar Universitario, por apoyar y acompañar mi formación.

A mis profesores, profesoras, compañeros y compañeras de la Facultad de Ciencias, por acompañarme en el descubrimiento de la vocación y la pasión. A la facultad en sí misma, con todos sus funcionarios y funcionarias, por el hogar.

A mi psicóloga Ana, por ayudarme a encontrar las herramientas para atravesar, y disfrutar, este proceso.

A mis amigas y amigos, de todas partes. De hace muchos años, de hace pocos, de la Facultad o de otros mundos, a todos y todas. Sin su amistad, la vida sería otra. A Bruno y a Tato, que además de su fuerte y linda amistad, me prestaron muchas veces su casa y sillón para dormir tantas noches de intensos parciales. Hubiera sido mucho más difícil este camino sin su ayuda.

A mi familia, por siempre verme como soy, por quererme desde mis primeros impulsos, desde mi parte más íntima. Por siempre entender, apoyarme, escucharme y acompañarme.

A Guillermina, por escucharme hablar de ciencia en los momentos más insólitos, acompañarme en las dudas y angustias, en los cansancios y en los triunfos. Por enamorarme siempre, por amarme y estar cerca mio.

A mamá y a Juanita, por ser el nido al que vuelvo siempre, por hacerme sentir bien, por extrañarme cuando no estoy y celebrar cuando aparezco. Por cuidarme, oírme, apoyarme e ilusionarse por mi. A papá, por siempre buscarme, por quererme sin freno y por asegurarse de que hoy pueda ser feliz.

Al arte y a la ciencia, y a quienes dedican su espíritu entero a cultivarlos.

Resumen

Actualmente existe un auge en la investigación del potencial terapéutico de sustancias psicodélicas en diversas patologías de salud mental, como depresión y ansiedad. Los psicodélicos son sustancias que inducen alteraciones en la cognición y percepción, principalmente a través de la afectación del sistema serotoninérgico y glutamatérgico. Pese a su relevancia actual, aún se desconoce mucho de sus acciones específicas en el sistema nervioso central, especialmente en otras etapas del desarrollo, como la adolescencia. Esto es de particular interés, ya que la adolescencia es una etapa de gran plasticidad neuronal y sensibilidad a sustancias psicoactivas.

Este estudio tuvo como objetivo determinar el efecto de dos psicodélicos con mecanismo de acción diferentes, ibogaína y N,N-dimetiltriptamina (DMT), sobre el comportamiento basal y la ansiedad experimental en ratas adultas y adolescentes. Ratas macho adultas (75 días de edad) y adolescentes (40 días de edad) se trataron de forma sistémica aguda con DMT (10 mg/kg), ibogaína (40 mg/kg) o solución salina, y se registraron sus conductas durante 30 minutos en el modelo de Campo Abierto. Otro grupo de animales recibió los mismos tratamientos (ibogaína, DMT o salino) y 3 horas después fueron colocados en el modelo de Laberinto en Cruz Elevado por 5 minutos para evaluar el efecto de las drogas sobre la ansiedad experimental.

De acuerdo a lo esperado, los animales tratados con DMT e ibogaína difirieron en los comportamientos desplegados luego de su administración aguda. A su vez, la intensidad de estos comportamientos fue distinta entre adultos y adolescentes, indicando una mayor sensibilidad a la ibogaína por parte de los animales adolescentes y una mayor sensibilidad a la DMT por parte de los adultos. En el análisis de ansiedad experimental se encontró un efecto ansiogénico de ambos psicodélicos en animales adolescentes, evidenciado por una disminución del tiempo de permanencia en los brazos abiertos del modelo. Los animales adultos, en cambio, presentaron un efecto ansiogénico únicamente luego del tratamiento con ibogaína.

Este estudio identifica efectos comportamentales diferenciales de dos psicodélicos con proyección terapéutica, en animales adultos y adolescentes. Estos resultados contribuyen al conocimiento de los efectos de los psicodélicos en diferentes etapas del desarrollo, un tema en el que existe una gran necesidad de información, y que permanece escasamente estudiado.

Introducción

Sustancias psicodélicas: definición y clasificaciones.

Los psicodélicos son un grupo heterogéneo de compuestos que alteran la conciencia y la percepción, típicamente vinculados con acciones sobre las vías serotoninérgicas del sistema nervioso central (**Nichols 2016**). Las alteraciones generadas por los psicodélicos son complejas y difíciles de clasificar. Sus efectos suelen describirse en torno a alteraciones perceptuales, como alucinaciones y sinestesia, la inducción de experiencias trascendentales a nivel cognitivo, como sensaciones de profunda unidad con el tiempo y el espacio, y experiencias antagónicas, como ansiedad transitoria, angustia y disolución del ego (**Kelmendi et al. 2022**).

Las sustancias psicodélicas son típicamente clasificadas de acuerdo a su estructura química en tres grupos: triptaminas, ergolinas y fenetilaminas (**Lowe et al. 2022**).

Las triptaminas son alcaloides indólicos simples, derivados del aminoácido triptófano. La estructura de estos psicodélicos es muy similar al del neurotransmisor serotonina, pudiendo actuar como agonistas para los receptores de este neurotransmisor. Algunos de los psicodélicos más conocidos y estudiados pertenecen a esta categoría, como la psilocibina o la *N,N*-dimetiltriptamina (DMT) (**Kelmendi et al. 2022**). Las fenetilaminas presentan una estructura química basada en el aminoácido fenilalanina descarboxilado. Son compuestos que pueden interactuar inhibiendo transportadores de recaptación de dopamina o serotonina, así como interactuar con el receptor de serotonina 5-HT_{2A} (**Cocchi et al. 2020**). El psicodélico más estudiado de esta categoría es el 2,5-Dimetoxi-4-yodoanfetamina (DOI), un análogo de la anfetamina (**Kelmendi et al. 2022**). Por último, las ergolinas, son compuestos inicialmente sintetizados por el hongo cornezuelo, *Claviceps purpurea*, que luego son modificados químicamente. El compuesto más relevante de este grupo es el LSD (dietilamida de ácido lisérgico). Estos compuestos interactúan, al igual que los dos grupos anteriores, con los receptores serotoninérgicos (principalmente 5-HT_{2A}) del sistema nervioso (**Kelmendi et al. 2022**).

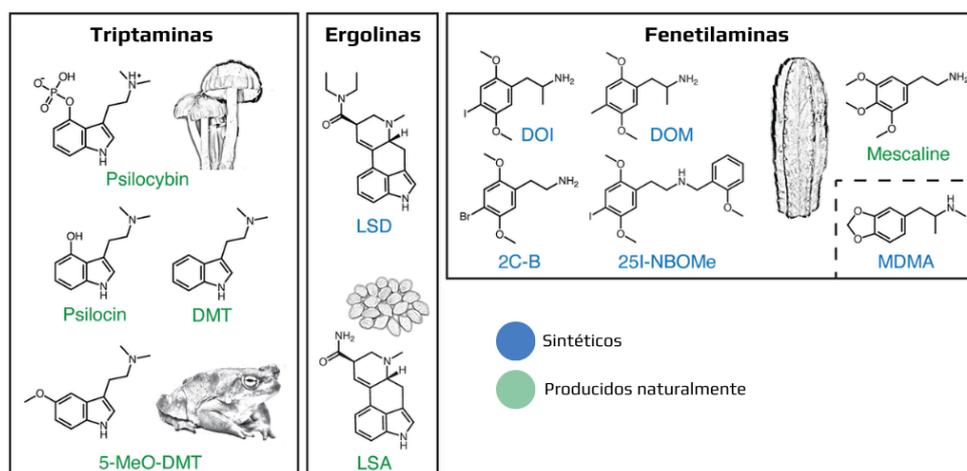


Fig. 1 –Representación esquemática de clasificación química de sustancias psicodélicas. Figura adaptada de Kelmendi et al. 2022.

También existen otras clasificaciones pertinentes, como lo son aquellas enfocadas en sus efectos particulares. En base a este criterio, se pueden distinguir 4 grupos principales: psicodélicos clásicos, disociativos, onirogénicos y entactógenos (**Olson 2022**). Los **psicodélicos clásicos** se caracterizan por tener acciones principalmente serotoninérgicas, cuyos efectos habituales incluyen alteraciones anímicas, perceptuales y sensoriales. En este grupo están comprendidos los psicodélicos más investigados, como son la psilocibina, LSD o DMT (**Nichols 2016; Olson 2022**). Los **disociativos** producen sentimientos de aislamiento o disociación del ambiente y de sí mismo sin alucinaciones. En este grupo de compuestos la ketamina es el más popular y estudiado (**Marguilho et al. 2023**). Por otra parte, los **oneirogénicos** se caracterizan por producir un estado con fuertes contenidos oníricos mientras se está despierto, sin producir las alteraciones de tiempo-espacio que caracterizan a los alucinógenos clásicos. La ibogaína es el ejemplo de oneirogénico más estudiado en la actualidad (**Alper 2001**). Por último, los **entactógenos** son compuestos caracterizados por generar sensaciones de apertura social y facilitar comportamientos afiliativos. El compuesto más conocido de este grupo es el MDMA (**Baldo 2024; Olson 2022**).

En lo que va del siglo, las sustancias psicodélicas han sido protagonistas de un creciente número de investigaciones clínicas que sugieren que las mismas podrían tener efectos beneficiosos en diversas patologías, como la depresión, desórdenes de uso de sustancias, ansiedad, estrés postraumático, y enfermedades neurodegenerativas, entre otras. (**Davis et al. 2021; Griffiths et al. 2016; Siegel et al. 2021; Peyrovian et al. 2020**). Incluso se describe este nuevo auge de los psicodélicos en clínica como una revolución en el campo de la psiquiatría o el surgimiento de un nuevo paradigma (**Heal et al. 2023; Nichols et al. 2017**). Las acciones terapéuticas de los psicodélicos descritas suelen tener un efecto rápido luego de una única administración y perduran en el tiempo, incluso luego de la metabolización del compuesto por parte del organismo (**Olson 2022**). Esta particularidad ha llevado a proponer a la capacidad de los psicodélicos de inducir cambios en la plasticidad nerviosa y expresión génica como uno de los mecanismos clave para explicar las características de sus acciones terapéuticas (**Olson 2018**).

En este contexto, existen dos psicodélicos capaces de inducir plasticidad en el sistema nervioso que presentan actualmente un interés creciente tanto a nivel clínico como preclínico: el DMT y la ibogaína (**Ly et al. 2018; Marton et al. 2019**).

Potencial terapéutico de los psicodélicos: DMT e ibogaína

La DMT es un compuesto endógeno, presente de manera natural en organismos animales y vegetales (**Braker 2018**). Es un psicodélico clásico perteneciente a la familia de las triptaminas, y al igual que otros compuestos del mismo grupo, interactúa con una amplia gama de receptores ionotrópicos y metabotrópicos en el sistema nervioso (**Kelmendi et al. 2022**).

A nivel molecular la DMT actúa como un agonista de los receptores serotoninérgicos, principalmente el 5-HT_{2A} y 5-HT_{1A}, aunque también existen evidencias de interacciones con receptores glutamatérgicos (**Carbonaro et al. 2016**). En particular, la acción sobre los receptores 5-HT_{2A} es fundamental en la mediación de muchos de sus efectos psicodélicos. Glennon y colaboradores en 1984 establecieron una correlación positiva entre los coeficientes de afinidad de psicodélicos clásicos con el receptor 5-HT_{2A} y la potencia de los efectos alucinógenos experimentados en humanos (**Glennon et al. 1984**). En estudios realizados en voluntarios humanos, se evidenció que el efecto alucinógeno producido por la psilocibina (psicodélico de la misma familia que la DMT) no estaba presente cuando los receptores 5-HT_{2A} eran bloqueados por el antagonista ketanserina, resaltando

aún más la relevancia de estos receptores en la acción neurofarmacológica de esta familia de psicodélicos **(Vollenweider et al. 1998)**.

El consumo de DMT ocurre principalmente asociado a la ayahuasca, una infusión psicotrópica tradicional utilizada por comunidades originarias y chamánicas de Sudamérica **(Dos Santos y Hallak 2021)**. El uso religioso de la ayahuasca es regulado en países como Brasil desde 1986 **(CONAD, 2010)**, donde habitan muchas de estas comunidades. Sin embargo, en las últimas décadas el consumo de Ayahuasca también se ha expandido a contextos no religiosos en una gran parte del mundo occidental **(Tupper et al. 2006)**.

Existen evidencias de que la administración de DMT puede generar efectos antiadictivos tanto en animales de investigación como en humanos **(Dos Santos et al. 2016; Loizaga-Velder y Verres 2014)**. Además de su potencial efecto en el tratamiento de abuso de sustancias, es muy discutido el posible efecto ansiolítico y antidepresivo de la DMT. Se han evidenciado efectos antidepresivos y ansiolíticos de la DMT en estudios en humanos con controles de placebo, apenas 1 día después de la administración del compuesto **(Muttoni et al. 2019; Palhano-Fontes et al. 2019; Palhano-Fontes et al. 2021)**. Asimismo, los efectos antidepresivos de la ayahuasca demostraron ser prolongados, llegando a durar hasta 21 días luego de una única administración **(Osório et al. 2015; Sanches et al. 2016)**. Los resultados sugieren un efecto de rápida acción, pero a su vez sostenido en el tiempo. Estas mejoras en pacientes con depresión y ansiedad han sido a su vez asociadas a la intensidad de las propias experiencias alucinógenas inducidas por la DMT **(Davis et al. 2019)**.

La ibogaína, por otra parte, es uno de los compuestos alcaloides que se pueden encontrar en la raíz del arbusto africano *Tabernanthe iboga*. Infusiones a partir de esta planta son utilizadas de forma tradicional en la cultura Bwiti del continente africano en contextos religiosos **(Glick et al. 1991)**. Se trata de un compuesto que presenta, principalmente, acciones antagonistas sobre el receptor de glutamato NMDA de forma no competitiva. Estas acciones ocurren principalmente en neuronas GABAérgicas, por lo que el resultado final es una facilitación de la transmisión excitatoria **(Wasko et al. 2018)**. También existen evidencias que señalan una afinidad de ibogaína con receptores serotoninérgicos, aunque en menor medida que la descrita para la DMT **(Alper 2001)**.

Del mismo modo que lo discutido para la DMT, la ibogaína presenta un gran interés para la comunidad científica en cuanto a sus efectos terapéuticos, principalmente en lo que se refiere al desorden de uso de sustancias **(Blegers et al. 2016; Brown 2013; Dos Santos et al. 2016; Kock et al. 2021)**.

Diversos reportes clínicos y anecdóticos indican que la administración de ibogaína es capaz de reducir el deseo de consumo de opioides, cocaína y heroína durante la abstinencia. Además, en conjunto con las acciones antiadictivas, el tratamiento con ibogaína se acompañó en muchos casos con efectos antidepresivos **(Brown y Alper 2017; Mash et al. 2000; Mash et al. 2018; Noller et al. 2017)**. La ibogaína es utilizada actualmente en clínicas especializadas en países donde la legislación lo permite **(Brown et al. 2019)**.

A pesar del uso creciente de estos compuestos en la clínica, y los resultados expuestos previamente, aún se desconoce mucho sobre sus acciones y mecanismos a nivel neurobiológico, razón por la cual los esfuerzos en el ámbito preclínico son sumamente pertinentes **(Murname 2018)**.

Evidencias preclínicas: DMT e ibogaína en roedores

Pese al interés existente en los psicodélicos por su potencial terapéutico, aún son escasos los estudios que aborden las acciones específicas de estas sustancias a nivel pre-clínico.

En animales de experimentación los psicodélicos clásicos, como la DMT, se caracterizan por inducir sacudidas rápidas de la cabeza (*head shakes*), las cuales se han relacionado con la propiedad alucinógena de estos compuestos (**Halberstadt y Geyer 2018**). También se han descrito otras alteraciones comportamentales asociadas al incremento de serotonina como cambios de postura, temblor, piloerección, y movimientos anormales de la cabeza y patas anteriores, conocidos en conjunto como síndrome serotoninérgico (**Haberzettl et al. 2014**). Sin embargo, el nivel de expresión de este presenta gran variabilidad, tiene alta dependencia de la dosis, y ha sido estudiado únicamente en roedores adultos (**González et al. 2018; Haberzettl et al. 2013; Shokry et al. 2016**).

Existen algunos estudios que analizan el potencial terapéutico de la DMT a nivel preclínico con animales de laboratorio. Cameron y colaboradores observaron un efecto ansiogénico inicial en ratas luego de una administración aguda de DMT evaluado en el modelo de Laberinto en Cruz Elevada, que se revierte luego a un efecto ansiolítico sostenido. Esto se acompañó de efectos antidepresivos y una mayor extinción de las memorias de miedo (**Cameron et al. 2018**). El mismo grupo encontró también efectos antidepresivos en ratas sometidas a dosis bajas de DMT de forma crónica (**Cameron et al. 2019**). En el mismo sentido, el tratamiento con ayahuasca indujo efectos antidepresivos (**Lima et al. 2006; Pic-Taylor et al. 2015**) y ansiolíticos, dado por un aumento de la actividad exploratoria en roedores adultos (**Castro-Neto et al. 2013; Pic-Taylor et al. 2015**). Sin embargo, otros estudios con ayahuasca reportan efectos ansiogénicos (**Favaro et al. 2015**).

Resulta interesante que, en una reciente revisión bibliográfica enfocada en ensayos preclínicos con modelos animales y ayahuasca, los autores mencionan que, si bien el efecto antidepresivo es consistente en los estudios existentes, los resultados referidos a la ansiedad experimental no son robustos, siendo necesaria más investigación en relación a este efecto farmacológico de la ayahuasca, o de su principal compuesto activo, la DMT (**Daldegan-Bueno et al. 2023**).

Para el caso de la ibogaína, gran parte de los ensayos preclínicos refieren a sus efectos antiadictivos (**Belgers et al. 2016; Cappendijk y Dzoljic 1993; Glick et al. 1991; Sershen et al. 1994**).

Por otra parte, al igual que la investigación preclínica realizada para DMT, algunos autores han investigado la ibogaína como posible antidepresivo y su efecto en la ansiedad experimental. Existen evidencias de propiedades antidepresivas (**Rodríguez et al. 2020**), así como otro estudio que reportó efectos ansiogénicos luego de la administración aguda de ibogaína (**Popik y Wrobel 2001**).

La revisión de la literatura de investigaciones preclínicas sobre el potencial terapéutico de la DMT e ibogaína deja en evidencia la necesidad de seguir indagando en los efectos y mecanismos de estos compuestos, sobre todo para el caso de la ansiedad experimental, donde la evidencia existente aún es escasa y con resultados contradictorios.

Sustancias psicodélicas y adolescencia

La adolescencia es una etapa del desarrollo donde se experimentan cambios comportamentales, hormonales, fisiológicos y cognitivos (**Casey y Jones 2010; Spear 2000**). A nivel del sistema nervioso, en la adolescencia se observan diferencias en la estructura cerebral, densidad sináptica y expresión de receptores de los sistemas de neurotransmisión en comparación con adultos (**Dow-Edwards et al. 2019; Larsen y Luna 2018; Spear 2000**). Estas diferencias entre adolescentes y adultos han llevado a la conclusión de que la adolescencia no es simplemente una etapa transicional hacia la adultez, sino distinta a ésta en muchos aspectos, como se refleja en su estatus cognitivo, emocional y conductual único (**Bates 2021**). Además, debido a los altos niveles de plasticidad neuronal en la adolescencia (**Ismail et al. 2017; Rice y Barone Jr 2000**), se considera a esta etapa del desarrollo como un periodo de alta vulnerabilidad a agentes externos que puedan repercutir en las bases neurales del comportamiento.

De acuerdo con el último informe anual de consumo de drogas en estudiantes de enseñanza media en Uruguay, la prevalencia de vida del consumo de psicodélicos en adolescentes presenta una tendencia creciente en los últimos 20 años (1.7 % en 2003, 3.3 % en 2021) (**JND 2022**). Esta tendencia de aumento de uso de psicodélicos por parte de adolescentes también se observa en jóvenes estadounidenses (**Johnston 2020**). Además, existe evidencia que indica que el uso de drogas durante la adolescencia aumenta las probabilidades de desarrollar comportamientos adictivos en comparación con aquellos que comienzan el consumo más tarde en su vida (**Anthony y Petronis 1995; Chambers et al. 2003**).

La tendencia creciente de uso de psicodélicos por parte de este sector de la población demanda la necesidad de investigaciones que lo contemplen. Algunos autores, como Rajwani o Kangaslamp (**Kangaslamp 2023; Rajwani 2022**) han planteado la discusión sobre la inclusión de los adolescentes en las investigaciones crecientes con psicodélicos y salud mental, considerando el vínculo entre los adolescentes y las problemáticas asociadas a depresión y ansiedad. Estudios recientes del Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia (**UNICEF 2022**) evidencian tendencias crecientes en ansiedad, y otros estados anímicos negativos como depresión, en la población adolescente en diversos puntos del planeta (**UNICEF 2022**).

En la rata, la adolescencia se define desde el día 35 al día 60 post-natal (**Brenhouse y Andersen 2011**), y se caracteriza por una gran exploración social y una mayor frecuencia de comportamientos de búsqueda y riesgo con respecto a la etapa adulta (**Steinberg 2005**).

Godinho y colaboradores evaluaron el efecto del consumo repetido de ayahuasca frente a un tratamiento con anfetamina en ratas adolescentes. Los animales tratados únicamente con anfetamina presentaban un aumento de ansiedad experimental. Cuando estos eran además tratados con ayahuasca de forma crónica, se perdía el efecto ansiogénico generado por la anfetamina (**Godinho et al. 2017**). Otros estudios, que implicaron la administración de MDMA a roedores adolescentes, y la posterior evaluación de los niveles de ansiedad experimental en etapas adultas, dieron algunos resultados contradictorios, hallándose tanto efectos ansiogénicos como ansiolíticos bajo protocolos similares (**Kolyaduke y Hughes 2013; Piper y Meyer 2004**). La poca información disponible y la relevancia de la temática hacen necesaria la realización de protocolos que ahonden en las posibles diferencias del efecto neurofarmacológico de diferentes psicodélicos entre adultos y adolescentes (**Bates et al. 2021**).

El estudio de las acciones de los psicodélicos en adolescentes es pertinente, ya que la adolescencia constituye un período crítico de altos niveles de neuroplasticidad **(Ismail et al. 2017; Rice y Barone Jr 2000)**, y numerosas evidencias indican que los psicodélicos son capaces de alterar los procesos de plasticidad cerebral, promoviendo fenómenos de neuritogénesis, espinogénesis y sinaptogénesis en el sistema nervioso central **(Ly et al. 2018; Ly et al. 2021; Phoumthippavong et al. 2016; Vargas et al. 2021)**. Esto ha llevado a que incluso se denomine a los psicodélicos, en conjunto con otros compuestos inductores de plasticidad, como psicoplastógenos **(Olson 2018)**.

La capacidad de los compuestos psicodélicos de inducir plasticidad a nivel del sistema nervioso central es postulada como uno de los principales factores neurofisiológicos que subyacen al potencial terapéutico de los psicodélicos observado en adultos **(Muttoni et al. 2019)**. Sin embargo, el exceso de plasticidad también se ha asociado con efectos dañinos para el individuo **(Kawabata 2022)**. Considerando esto último, resultan necesarias investigaciones que evalúen etapas del desarrollo con distintos niveles de plasticidad neural.

Además, existen evidencias de que tanto el sistema serotoninérgico como el glutamatérgico (sistemas muy vinculados al efecto de DMT e ibogaína) están en proceso de maduración durante la adolescencia y a lo largo del desarrollo **(Dillon et al. 1991; Whitaker-Azmitia 2010)**.

A pesar de la relevancia actual de las sustancias psicodélicas y el impulso existente para su uso en contextos clínicos, aún son escasos los estudios a nivel preclínico que comparen directamente las acciones de distintos psicodélicos a nivel comportamental. Existe la necesidad de investigar desde modelos preclínicos la repercusión de las diferencias entre adultos y adolescentes a nivel de sistema nervioso sobre los efectos particulares y diferenciales de los psicodélicos. A su vez, dada la discusión actual sobre el uso terapéutico de psicodélicos y su potencial uso en adolescentes, es fundamental obtener información sobre las acciones de estas sustancias en el cerebro a distintas etapas del desarrollo, en modelos de estados afectivos, como la ansiedad.

Hipótesis:

- De acuerdo a los antecedentes discutidos, hipotetizamos que la administración de los psicodélicos DMT e ibogaína en ratas induce efectos diferentes sobre el comportamiento basal y la ansiedad experimental, y que estos, a su vez, dependen de la etapa de desarrollo.

Objetivo General:

- Determinar y comparar los efectos comportamentales de diferentes clases de psicodélicos, con distinto mecanismo de acción, en distintas etapas del desarrollo en ratas.

Objetivos específicos:

1. Comparar la respuesta comportamental asociada al síndrome serotoninérgico luego de la administración aguda de DMT e ibogaína en ratas adultas y adolescentes.
2. Comparar el efecto de la administración aguda de DMT e ibogaína sobre la ansiedad experimental en ratas adultas y adolescentes.

Materiales y Métodos

Animales:

Se utilizaron ratas macho, cepa Wistar, provenientes del Laboratorio de Experimentación Animal (LEA) de la Facultad de Ciencias, UdelaR. Se contó con animales adultos y adolescentes, de 70 y 40 días de edad respectivamente. Los animales tuvieron acceso a agua y comida *ad libitum* y se mantuvieron con un ciclo de luz-oscuridad de 12/12 hrs (luces encendidas 03:00 hrs) y temperatura controlada ($21\pm 1^\circ\text{C}$). Todos los procedimientos experimentales realizados contaron con la aprobación de la Comisión de Ética en el Uso de Animales (CEUA) de la Facultad de Ciencias (nº de expediente 240012-000009-22).

Drogas y Dosis:

La DMT y la ibogaína fueron proporcionados por el Dr. Ignacio Carrera, del Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Química, UdelaR, con el aval del Ministerio de Salud Pública. La DMT se aplicó disuelta en salino, y la ibogaína (ibogaína-HCl) se disolvió en salino/etanol (9:1) tibio.

Se administraron ambas sustancias mediante una inyección intraperitoneal. Las dosis utilizadas fueron de 40 mg/kg para ibogaína, y 10 mg/kg para DMT. La dosis de ibogaína fue seleccionada en base a estudios previos realizados por el grupo de trabajo del Dr. Carrera (**González et al. 2018; Rodríguez et al. 2020**), y la dosis de DMT se seleccionó en base a la literatura científica, siendo esa dosis segura y efectiva en generar efectos comportamentales que reflejan sus acciones psicodélicas en ratas (**Halberstadt et al. 2020; Ly et al. 2018**).

Modelos y protocolos experimentales:

Objetivo específico 1

Evaluación del síndrome serotoninérgico:

Modelo utilizado:

Modelo de Campo Abierto (Open Field):

El modelo de campo abierto (*OF*) consiste en una caja de acrílico de 60 x 40 x 40 cm, donde el animal es libre de explorar un ambiente novedoso. Se trata de un modelo comportamental utilizado en un amplio rango de investigaciones con animales de experimentación clásicos (**Gould et al. 2009**).

En la Figura 2 se puede observar una representación esquemática del modelo utilizado.

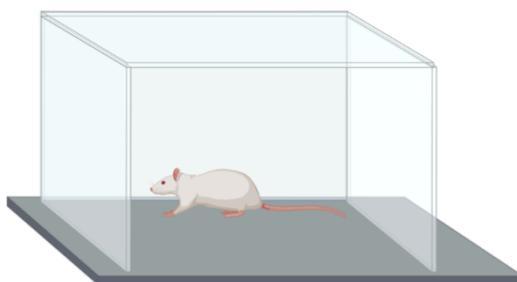


Fig. 2 –Representación esquemática del modelo de campo abierto.

Protocolo Experimental:

Los animales fueron llevados al cuarto de experimentación 2 horas previas a la evaluación para permitir su correcta aclimatación. Pasado el tiempo establecido, se administró DMT, ibogaína o salino mediante inyección intraperitoneal, según correspondiera.

Los grupos de experimentación utilizados para la evaluación del síndrome serotoninérgico fueron:

- Ratas adolescentes inyectadas con salino (grupo control), n=6
- Ratas adolescentes inyectadas con DMT, n=7
- Ratas adolescentes inyectadas con ibogaína, n=6
- Ratas adultas inyectadas con salino (grupo control), n=6
- Ratas adultas inyectadas con DMT, n=6
- Ratas adultas inyectadas con ibogaína, n=6

Inmediatamente después de la inyección, los animales fueron colocados en el *OF* por 30 minutos para evaluar el síndrome serotoninérgico inducido por la dosis administrada.

Una vez introducido el animal, se cuantificaron los comportamientos estereotipados desplegados típicos del síndrome serotoninérgico (**Haberzettl et al. 2013**). Dicho síndrome se vincula con el efecto de una amplia gama de psicodélicos en animales de experimentación (**Tao et al. 2015**). Se midieron utilizando una escala de intensidad numérica, en períodos de 5 minutos.

La escala de intensidad utilizada va del **0** al **3**, siendo **0** la **ausencia** completa del comportamiento, **1** la **presencia leve**, **2** una **presencia e intensidad intermedia** y **3** una alta intensidad y **presencia constante** durante el periodo de tiempo analizado.

Los intervalos medidos fueron los siguientes:

- Minuto 0 a minuto 5
- Minuto 5 a minuto 10
- Minuto 20 a minuto 25
- Minuto 25 a minuto 30

Los comportamientos evaluados con esta escala fueron:

- Temblor
- Piloerección
- Postura aplanada (*flat body posture, FBP*)
- Caminata hacia atrás (*backtrack walking*)
- Caída de párpados (ptosis palpebral)
- Movimiento repetitivo y alternante de patas delanteras (*forepaw treading*).

Además, se cuantificó el número total de sacudidas de cabeza (*head shakes*). En la Figura 3 se presenta una ilustración de los head shakes y los comportamientos asociados al síndrome serotoninérgico analizados.

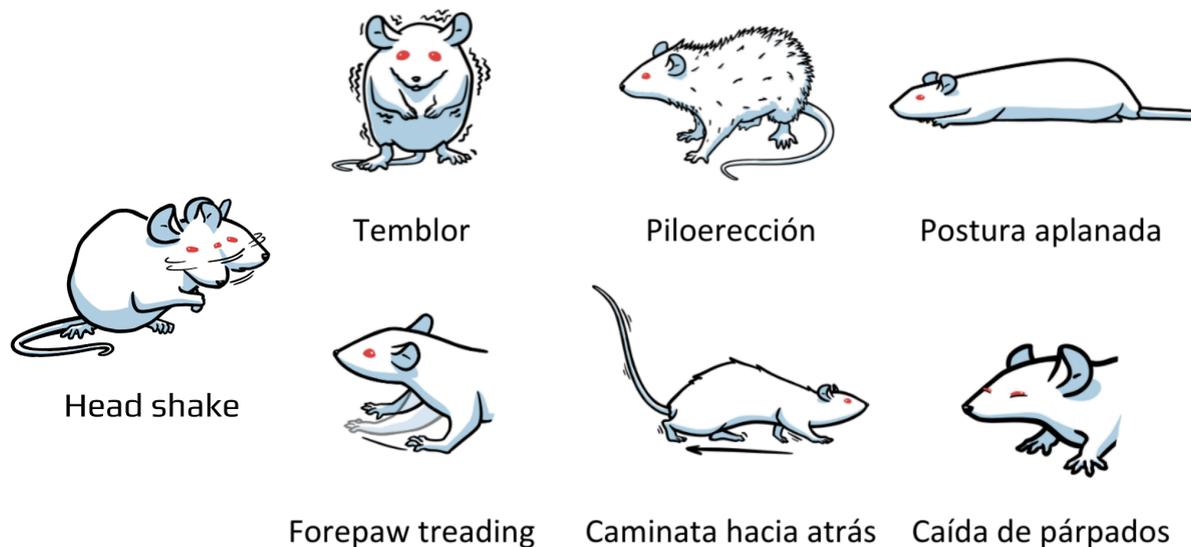


Fig. 3 –Representación esquemática de head shakes y los comportamientos evaluados típicamente desplegados durante el síndrome serotoninérgico.

También, de forma complementaria, se evaluó el número de *rearings* (conducta de exploración vertical) y el número de *groomings* (conducta estereotipada de acicalamiento).

Finalizada cada prueba, el campo abierto fue limpiado con alcohol 50 % antes de colocar al siguiente animal.

Objetivo específico 2

Evaluación de la ansiedad experimental:

Modelos utilizados:

Modelo Laberinto en Cruz Elevado (LCE):

El LCE es un modelo ampliamente utilizado para evaluar la ansiedad experimental en roedores (**Walf y Frye 2007**). El mismo consiste en una plataforma de madera blanca en forma de cruz, posicionada a 40 cm del suelo. Dos brazos opuestos del laberinto están delimitados por paredes verticales (brazos cerrados), mientras que los otros dos brazos tienen bordes sin protección (brazos abiertos). Las sustancias ansiolíticas tienden a incrementar la exploración de los brazos abiertos, mientras que las sustancias ansiogénicas tienden a generar el efecto opuesto (**Walf y Frye 2007**). Además, en este modelo también se pueden evaluar los comportamientos de evaluación de riesgos denominados *head dipping* y *risk assessment*. El primero consiste en la exploración vertical hacia el suelo del animal cuando se encuentra en el brazo abierto, mientras que el segundo se cuantifica cuando el animal se estira hacia el brazo abierto sin abandonar el brazo cerrado (**Walf y Frye 2007; Weiss et al. 1998**). Se espera que los animales control desplieguen estos comportamientos, pero también se espera que drogas ansiolíticas aumenten el número de *head dipping* y disminuyan el de *risk assessment*, mientras que las drogas ansiogénicas tengan el efecto contrario. En la Figura 4 se puede observar una representación esquemática del modelo utilizado.

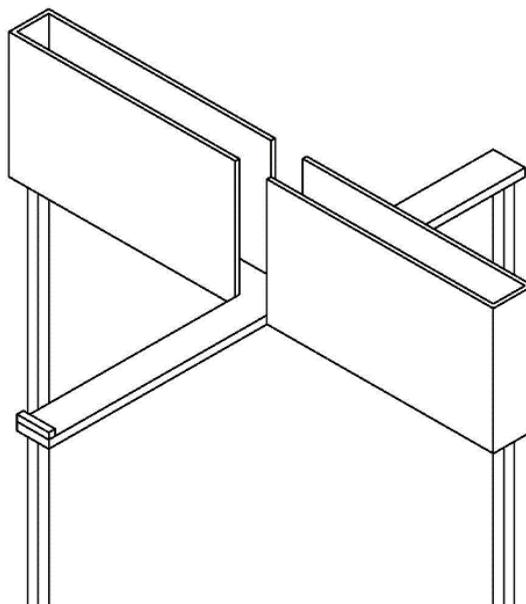


Fig. 4 –Representación esquemática del modelo de laberinto en cruz elevado utilizado.

Locomoción en el Campo Abierto (Open Field):

Previo a la evaluación de la ansiedad los animales fueron colocados en un OF para la evaluación de su actividad locomotora y descartar efectos motores persistentes de las drogas administradas. Dicho ensayo se realizó sin la presencia de investigadores en el cuarto de experimentación y fue grabado en video para su posterior análisis computacional. Una vez obtenido el video, el mismo fue trabajado en el software Bonsai para realizar un seguimiento del animal en el modelo, generando un vector de coordenadas con la posición del centro de masa del animal para cada fotograma. Dicho vector fue después trabajado en lenguaje python donde se realizó un procesamiento que permitió obtener la distancia recorrida por el animal en base a su desplazamiento registrado en el vector previamente mencionado.

Protocolo Experimental:

Se administró a los animales DMT, ibogaína o salino, según correspondiera, mediante inyección intraperitoneal. Luego de la inyección, los animales fueron devueltos a sus cajas y dejados sin perturbar durante 3 horas en el cuarto de experimentación. Antecedentes en la literatura muestran que 3 horas luego de la administración de estos psicodélicos, utilizados en estas mismas dosis, es tiempo suficiente para que los animales estén en condiciones motoras óptimas para las pruebas comportamentales (**Cameron et al. 2018 ; Rodríguez et al., 2020**).

Los grupos de experimentación utilizados para la evaluación de la ansiedad experimental fueron:

- Ratas adolescentes inyectadas con salino (grupo control), n=10
- Ratas adolescentes inyectadas con DMT, n=8
- Ratas adolescentes inyectadas con ibogaína, n=8
- Ratas adultas inyectadas con salino (grupo control), n=9
- Ratas adultas inyectadas con DMT, n=8
- Ratas adultas inyectadas con ibogaína, n=7

Pasado el tiempo establecido se evaluó la actividad locomotora de los animales en el OF, durante 5 minutos.

Luego de la evaluación motora, cada animal fue inmediatamente colocado en el LCE. El animal fue colocado en el centro del modelo mirando hacia un brazo cerrado y se cuantificó la cantidad de veces que el animal entró a cada uno de los brazos y el tiempo total que pasó explorando cada uno, en 5 minutos. Además, de forma complementaria, se cuantificó la cantidad de comportamientos de *risk assessments* y *head dipping* desplegados.

Finalizada cada prueba, los modelos fueron limpiados con alcohol 50% antes de colocar al siguiente animal.

Análisis Estadístico:

Los datos del síndrome serotoninérgico y locomoción presentan una distribución normal (test Shapiro-Wilks), por lo que se expresan como la media \pm error estándar medio, y se analizaron

mediante métodos paramétricos (Field 2013). En particular, se utilizó análisis de varianza (ANOVA) de una vía para medidas independientes (tratamiento) seguido del test de Tukey o el t-test no pareado (adultos vs adolescentes). También se utilizó ANOVA de dos vías (tiempo y pre-tratamiento) para medidas repetidas, seguido de test de Bonferroni. Los datos correspondientes al laberinto en cruz elevado no se ajustan a una distribución normal, de acuerdo a lo esperado para estos comportamientos, por lo que se analizaron mediante pruebas no-paramétricas (Field 2013). En particular, se utilizó el análisis de varianza de Kruskal-Wallis seguido de la prueba de Dunn's para las comparaciones entre tratamientos, y la prueba de U de Mann Whitney para comparar adultos y adolescentes. Los datos fueron analizados y graficados utilizando el software GraphPad Prism 8. La significancia estadística fue fijada en $P < 0.05$.

Resultados

Objetivo específico 1

Evaluación del síndrome serotoninérgico:

En la Figura 5 se presentan los datos obtenidos de comportamientos asociados al síndrome serotoninérgico en animales adultos y adolescentes para cada uno de los tratamientos. Se pueden observar valores correspondientes al promedio de las intensidades medidas en cada intervalo analizado en los 30 minutos totales que duró el experimento.

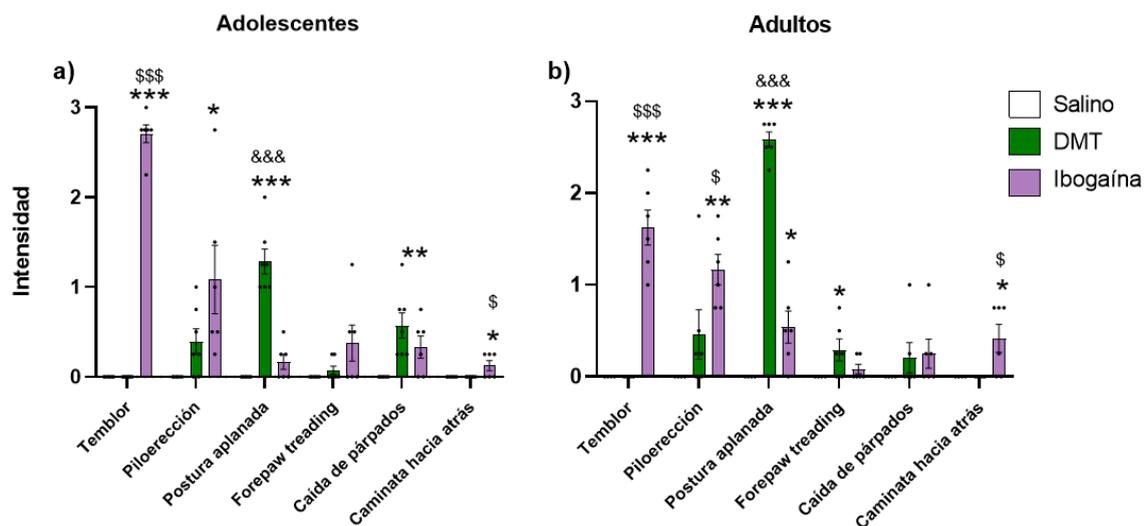


Fig. 5- Intensidad de los comportamientos del síndrome serotoninérgico desplegados en el campo abierto para cada tratamiento durante 30 minutos en animales adolescentes (a) y adultos (b). Se presentan en una escala de intensidad de 0 a 3. * = vs Salino, \$ = vs DMT, & = vs Ibogaína. (*,\$)= $p < 0,05$, (**)= $p < 0,01$, (***, \$\$\$, &&&)= $p < 0,001$. One-Way ANOVA - Tukey post-hoc test. Media \pm EEM, n= 6-7.

En la Fig. 5 a) se presentan los datos para animales adolescentes. Se observa que ninguno de los 6 comportamientos evaluados estuvo presente en los animales del grupo control. Existió un efecto global del tratamiento para el caso de **temblor** ($F(2, 15)=797,5$, $p < 0,001$), **piloerección** ($F(2, 15)=5,57$, $p < 0,05$), **postura aplanada** ($F(2, 15)=51,19$, $p < 0,001$), **caída de párpados** ($F(2, 15)=6,52$,

$p<0,01$) y **caminata hacia atrás** ($F(2, 15)=5,47, p<0,05$). El comportamiento de **forepaw treading** no mostró afectación global por los tratamientos ($F(2, 15)=2,94, p=0,08$). Más específicamente, el tratamiento con ibogaína en adolescentes se caracterizó por inducir un incremento significativo de: **temblor** ($p<0,001$), **piloerección** ($p<0,05$) y **caminata hacia atrás** ($p<0,05$). El tratamiento con DMT se caracterizó por incrementar de forma significativa los comportamientos de **postura aplanada** ($p<0,001$) y **caída de párpados** ($p<0,01$). Existieron diferencias entre tratamientos para los siguientes comportamientos: **postura aplanada** ($p<0,001$), **temblor** ($p<0,001$) y **caminata hacia atrás** ($p<0,05$).

Respecto a los animales adultos, ninguno de los 6 comportamientos evaluados estuvo presente en el grupo control (**Fig. 5b**). Existió un efecto global del tratamiento en el caso de **temblor** ($F(2, 15)=72,43, p<0,001$), **piloerección** ($F(2, 15)=10,33, p<0,01$), **postura aplanada** ($F(2, 15)=147,1, p<0,001$), **forepaw treading** ($F(2, 15)=3,98, p<0,05$) y **caminata hacia atrás** ($F(2, 15)=7,35, p<0,01$). El tratamiento no generó un efecto global sobre la **caída de párpados** ($F(2, 15)=1,04, p=0,38$). El tratamiento con ibogaína se caracterizó por incrementar de forma significativa los comportamientos de: **temblor** ($p<0,001$), **piloerección** ($p<0,01$), **postura aplanada** ($p<0,05$) y **backtrack walking** ($p<0,05$). Por otra parte, el tratamiento con DMT incrementó con respecto al grupo salino los comportamientos de **postura aplanada** ($p<0,001$) y **forepaw treading** ($p<0,05$). A su vez, existieron diferencias entre ambos grupos experimentales (ibogaína y DMT) en los mismos cuatro comportamientos: **temblor** ($p<0,001$), **piloerección** ($p<0,05$), **postura aplanada** ($p<0,001$) y **backtrack walking** ($p<0,05$).

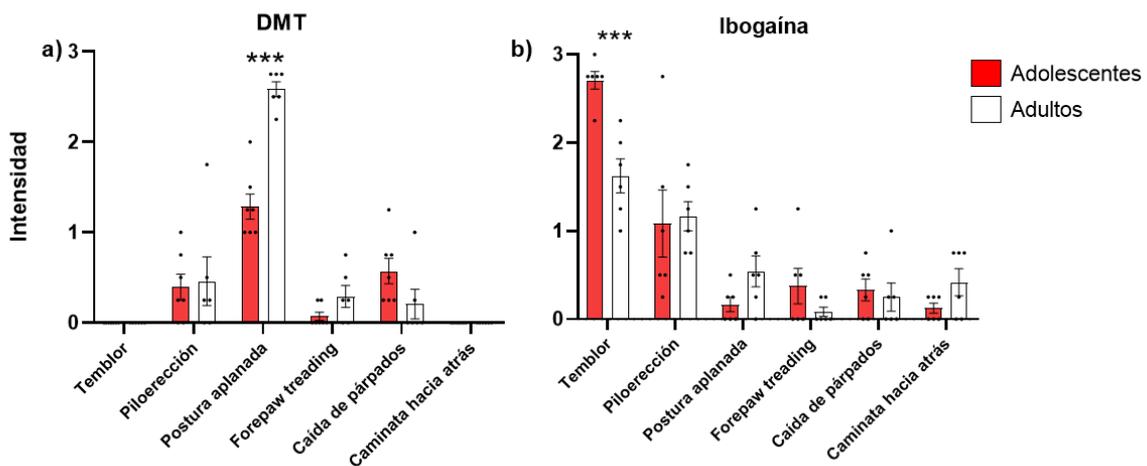


Fig. 6- Comparación de los comportamientos del síndrome serotoninérgico desplegados por animales adolescentes y adultos en el campo abierto para el tratamiento con DMT (a) e ibogaína (b) durante 30 minutos. La presencia de comportamientos se presenta en una escala de intensidad de 0 a 3. * = vs Adolescentes, (***)= $p<0,001$. Student's t-test. Media \pm EEM, n= 6-7.

A continuación, se compararon las intensidades de cada comportamiento entre los animales adolescentes y adultos, para cada tratamiento por separado. En los animales tratados con DMT (**Fig. 6a**), se puede observar que la **postura aplanada** presenta una diferencia significativa entre los animales adolescentes y adultos ($t(12)=7,69, p<0,001$), presentando adultos un promedio de intensidad mayor. El resto de los comportamientos analizados no presentan diferencias estadísticamente significativas. En animales tratados con ibogaína (**Fig. 6b**) el único comportamiento que presenta un promedio de intensidad significativamente distinto entre adolescentes y adultos es el **temblor** ($t(11)=5,02, p<0,001$), siendo mayor en adolescentes.

En la **Figura 7** se puede observar la comparación de los comportamientos evaluados en animales adolescentes y adultos tratados con ibogaína en función del tiempo. Con este nivel de análisis es posible observar diferencias significativas entre adolescentes y adultos solamente para las medidas de **temblor**. Se encontraron efectos de la edad ($F(1,10)=25,22$ $p<0,01$) y efectos del tiempo ($F(3,30)=11,38$ $p<0,01$), mientras que no se encontraron efectos de la edad por el tiempo ($F(3,30)=2,61$ $p=0,06$). En adultos, los valores de intensidad del temblor fueron menores durante el primer intervalo ($p<0,001$), el tercero ($p<0,01$) y el cuarto ($p<0,001$). En el segundo intervalo, correspondiente al lapso entre el minuto 5 y el minuto 10, no se encontraron diferencias significativas entre las dos etapas del desarrollo estudiadas. El resto de los comportamientos no presentan diferencias con significancia estadística en ninguno de los intervalos analizados. En la **Figura 8** se puede observar un análisis similar al presentado en la **Figura 7** pero para tratamiento con DMT. En esta figura se pueden observar diferencias significativas entre adultos y adolescentes para el comportamiento de **postura aplanada** y **forepaw treading**. En el caso de **postura aplanada**, se encontraron efectos de la edad ($F(1,11)=59,14$ $p<0,001$) y efectos del tiempo ($F(3,33)=6,53$ $p<0,001$), mientras que no se encontraron efectos de la edad por el tiempo ($F(3,34)=1,75$ $p=0,18$). En los dos últimos intervalos de tiempo se observa una intensidad menor en adolescentes en comparación con adultos ($p<0,001$). Para **forepaw treading**, no se encontraron efectos de la edad ($F(1,11)=3,34$ $p=0,09$) ni efectos del tiempo ($F(3,33)=2,85$ $p=0,05$). Tampoco se encontraron efectos de la edad por el tiempo ($F(3,33)=1,39$ $p=0,26$). En el primer intervalo de tiempo se observa una intensidad del comportamiento mayor en animales adultos ($p<0,05$). El resto de intervalos no presentan diferencias entre edades. No se encontraron diferencias significativas en el resto de los comportamientos analizados.

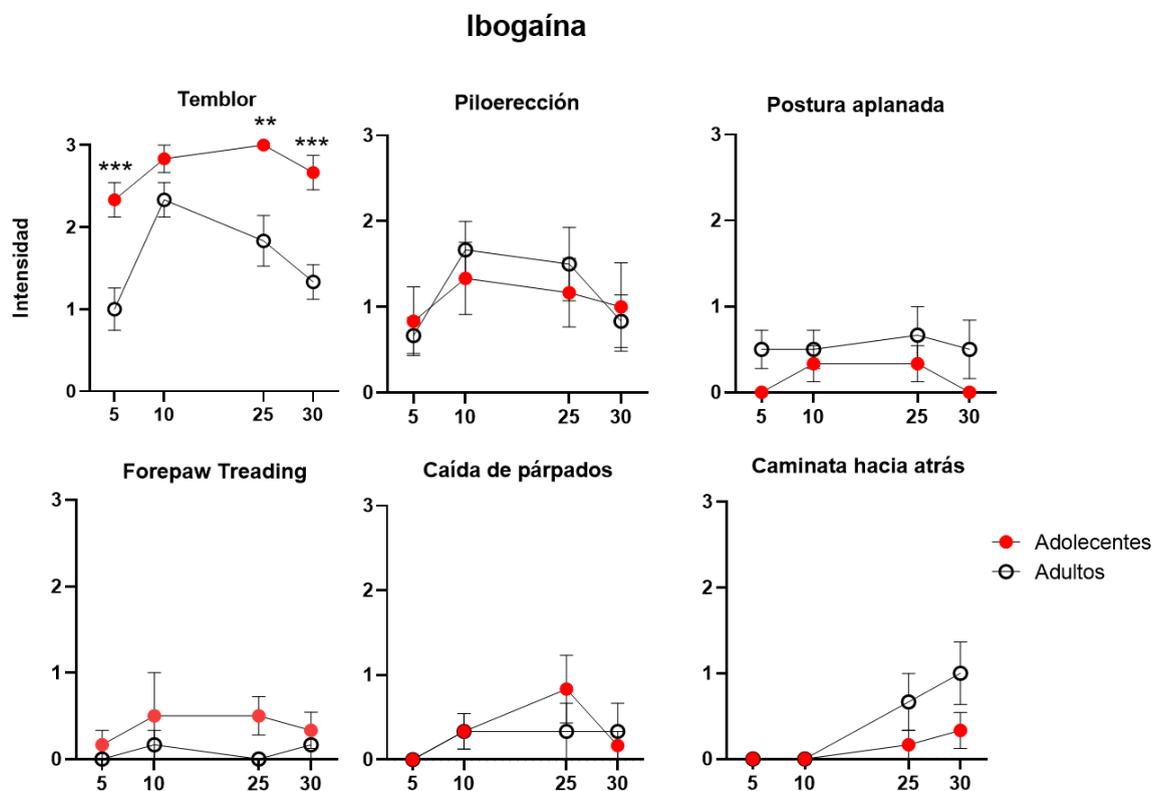


Fig. 7- Comportamientos del síndrome serotoninérgico desplegados en el campo abierto luego del tratamiento con ibogaína en función del tiempo, para los 30 minutos de registro en animales adolescentes y adultos. Los mismos se presentan en una escala de intensidad de 0 a 3. * = vs Adolescentes, (**)= $p<0,01$, (***)= $p<0,001$. Two-Way ANOVA - Tukey post-hoc test. Media \pm EEM, n= 6-7.

DMT

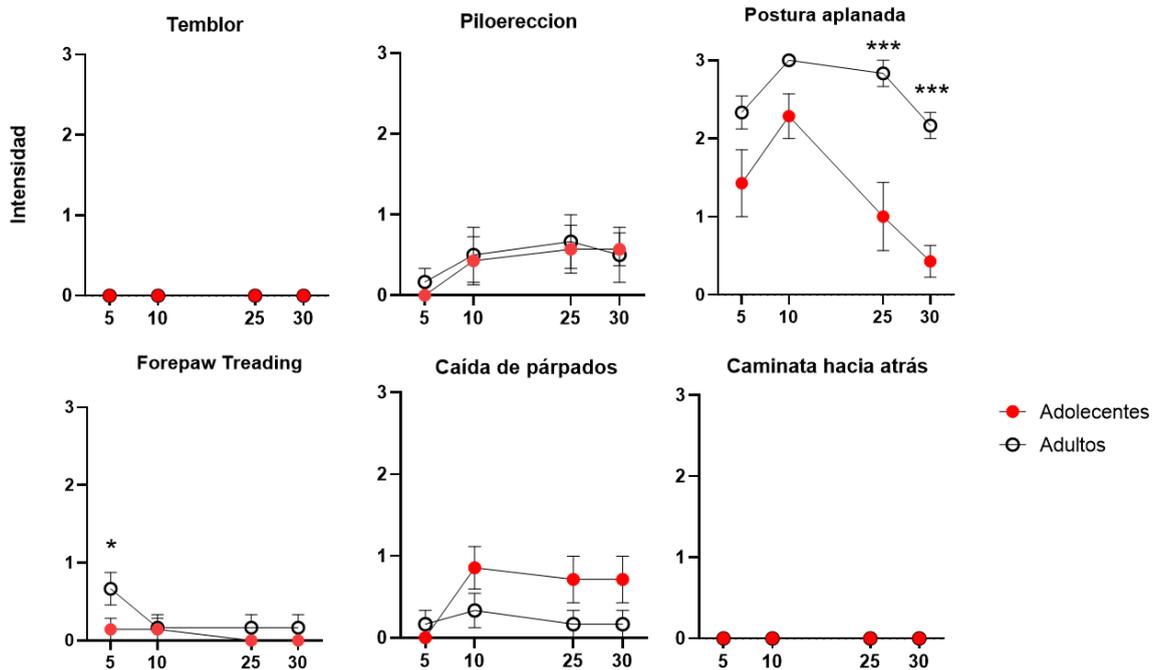


Fig.8- Comportamientos del síndrome serotoninérgico desplegados en el campo abierto luego del tratamiento con DMT en función del tiempo, para los 30 minutos de registro en animales adolescentes y adultos. Los mismos se presentan en una escala de intensidad de 0 a 3. * = vs Adolescentes, (*)= $p < 0,05$, (***)= $p < 0,001$. Two-Way ANOVA - Tukey post-hoc test. Media \pm EEM, $n = 6-7$.

No se encontraron diferencias en los *head shakes* desplegados entre tratamientos y grupo salino, ni en animales adolescentes ($F(2,16) = 1,78$, $p = 0,19$) (Fig. 9a) ni en animales adultos ($F(2,15) = 2,03$, $p = 0,16$) (Fig. 9b). Tampoco se encontraron diferencias al contrastar las edades analizadas (Fig. 9c).

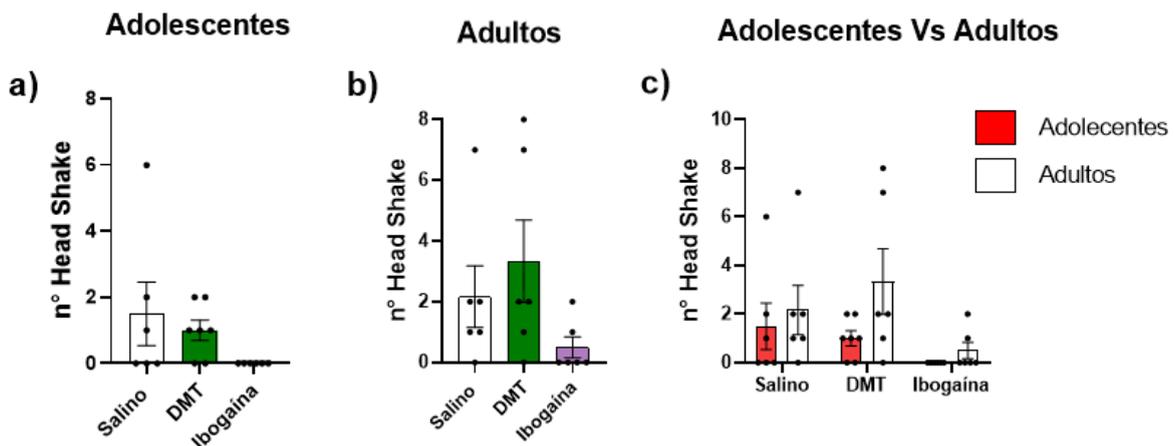


Fig. 9- Número de *head shakes* desplegados según tratamiento en animales adolescentes a), adultos b) y la comparación entre ellos c). One-Way ANOVA - Tukey post-hoc test (a y b) y Student's t-test (c). Media \pm EEM, $n = 6-7$.

Los comportamientos rearings y groomings fueron cuantificados durante el experimento de campo abierto para la caracterización del síndrome serotoninérgico desplegado por cada uno de los dos tratamientos. Estos dos comportamientos estereotipados son presentados en la Figura 10. Para el caso de rearings desplegados, tanto en animales adultos (Fig. 10b) como animales adolescentes (Fig.

10a), existió un efecto global del tratamiento ($F_{adultos} (2,15)=31,68, p<0,001, F_{adolescentes} (2,16)=15,85, p<0,001$). Ambos psicodélicos generaron una reducción en el número de comportamientos desplegados, tanto en adolescentes ($DMT vs salino p<0,001; ibogaína vs salino p<0,01$) como en adultos ($DMT vs salino p<0,001; ibogaína vs salino p<0,001$). Observando la comparación entre adolescentes y adultos (**Fig. 10c**), para cada tratamiento, no se encuentran diferencias significativas en ninguno de los casos. El número de grooming se ve afectado por el tratamiento de forma global, tanto en adultos (**Fig. 10e**) ($F (2, 15) = 19,60$) como en adolescentes (**Fig. 10d**) ($F (2, 16) = 8,052$). Ambos psicodélicos generaron una reducción en el número de comportamientos desplegados, en adolescentes ($DMT vs salino p<0,05; ibogaína vs salino p<0,01$) y en adultos ($DMT vs salino p<0,001; ibogaína vs salino p<0,001$). Se encontraron diferencias al comparar el número de groomings entre animales adolescentes y adultos, donde los animales adolescentes tratados con DMT presentaron un mayor número de groomings en relación a los adultos ($t (12)= 3,02, p<0,05$) (**Fig. 10f**). En los otros dos tratamientos, salino e ibogaína, no existieron diferencias entre las edades analizadas.

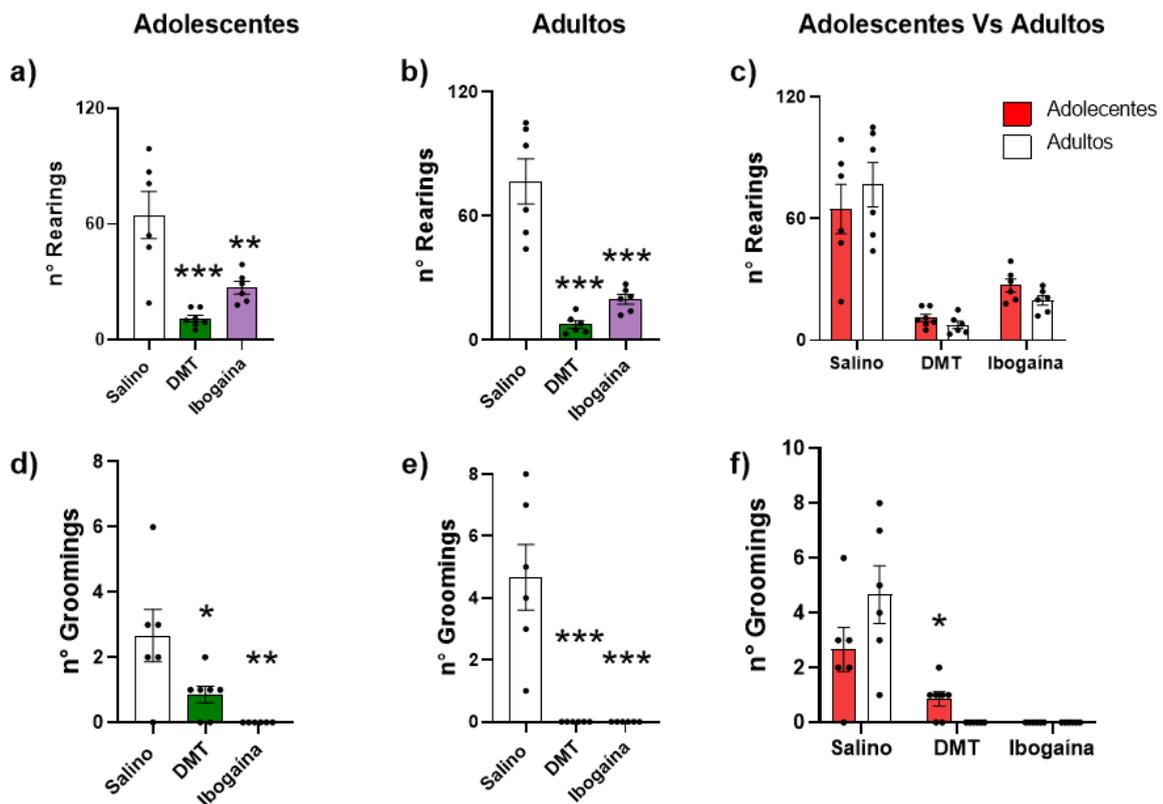


Fig. 10- Valores totales rearings y groomings desplegados en el campo abierto para cada tratamiento durante 30 minutos. a-c) rearings de animales adolescentes, adultos, y su comparación respectivamente. d-f) groomings de animales adolescentes, adultos y su comparación respectivamente. * = vs Adolescentes/Salino, (*)= $p<0,05$, (**)= $p<0,01$, (***)= $p<0,001$. One-Way ANOVA - Tukey post-hoc test (a, b, d y e) y Student's t-test (c y f). Media \pm EEM n= 6-7.

Objetivo específico 2

Evaluación de la ansiedad experimental:

Previo al análisis de ansiedad experimental en el modelo de Laberinto en Cruz Elevado, se realizó un análisis de la locomoción de los animales con el objetivo de evaluar la presencia de repercusiones motoras inducidas por los tratamientos al momento de los ensayos comportamentales. En animales adultos (**Fig. 11**) no se observaron diferencias significativas entre los grupos tratados con DMT e ibogaína y el grupo control ($F(2, 21) = 0,7180, p = 0,4993$), lo que confirma la ausencia de alteraciones motoras.

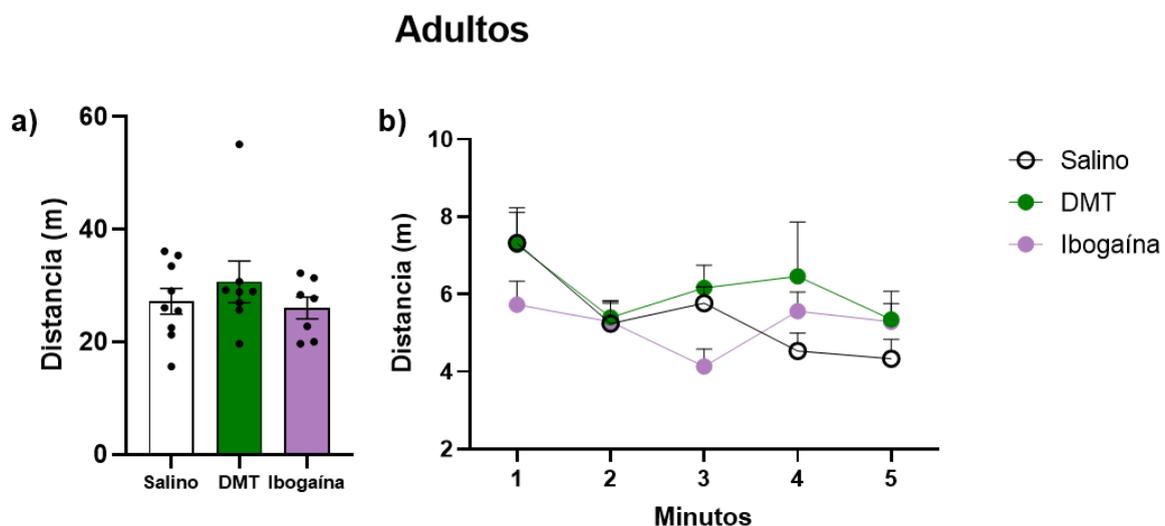


Fig. 11 - Distancia recorrida de animales adultos en campo abierto 3 horas luego del tratamiento con DMT e ibogaína. a) Distancia total recorrida durante 5 minutos. b) Distancia recorrida en intervalos de 1 minuto. One-Way ANOVA - Tukey post-hoc test (a) y Two-Way ANOVA - Tukey post-hoc test (b). Media \pm EEM, n= 7-9.

En la Figura 12 se pueden observar los datos referidos al porcentaje de entradas y de tiempo de permanencia en los brazos abiertos (**Fig. 12a y b**) y cerrados (**Fig. 12c y d**) del LCE de los animales adultos. En cuanto al porcentaje de entradas a los brazos abiertos y cerrados, no se hallaron diferencias significativas entre los grupos experimentales. Sin embargo, en el caso de porcentaje de tiempo en los brazos abiertos, existió un efecto global del tratamiento ($H(2) = 6,33, p < 0,05$). Los animales tratados con ibogaína presentaron una disminución en el porcentaje de tiempo en los brazos abiertos en relación a los controles ($Z(9,7) = 2,16, p < 0,05$) y a los tratados con DMT ($Z(8,7) = 2,26, p < 0,05$). En el porcentaje de tiempo pasado en los brazos cerrados también existe un efecto global del tratamiento ($H(2) = 6,33, p < 0,05$), siendo mayor el porcentaje de tiempo pasado por los animales tratados con ibogaína en comparación con el grupo control ($Z(9,7) = 2,16, p < 0,05$) y los tratados con DMT ($Z(8,7) = 2,26, p < 0,05$). Estos resultados indican una acción ansiogénica de la ibogaína sobre los animales adultos. La Figura 13 presenta datos asociados al número de comportamientos de evaluación de riesgo desplegados por ratas adultas en el LCE. Se contabilizaron los *risk assessment* (**Fig. 13a**) y *head dipping* (**Fig. 13b**). No se encontró un efecto del tratamiento en el número de *head dipping* desplegados ($H(2) = 5,85, p = 0,056$), pero sí una diferencia significativa

entre el grupo tratado con ibogaína y el grupo control ($Z(9,7)=2,41, p<0,05$). En los *risk assessment* no existieron diferencias entre ningún tratamiento ($H(2) = 1,07, p=0,58$).

Adultos

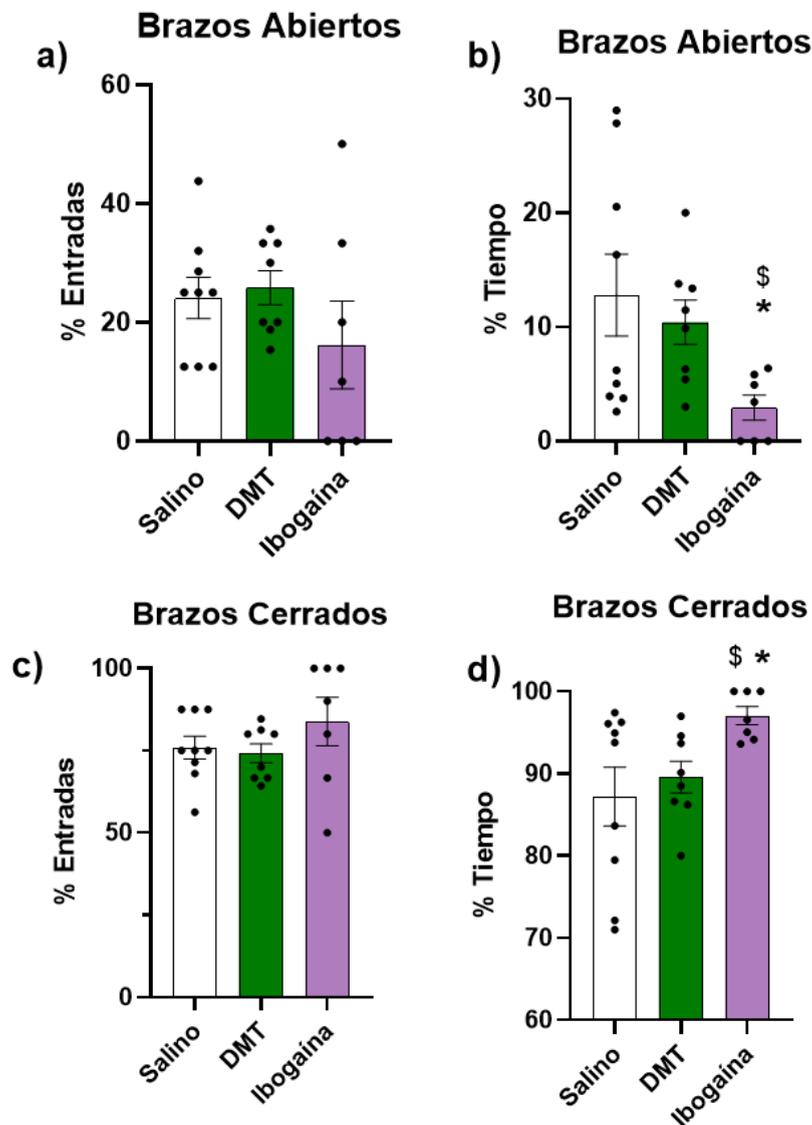


Fig. 12- Efecto del tratamiento con DMT e ibogaína sobre la ansiedad experimental de roedores adultos. a) porcentaje de entradas y b) porcentaje de tiempo en los brazos abiertos del LCE. c) porcentaje de entradas y d) porcentaje de tiempo en los brazos cerrados del LCE. * = vs Salino, \$ = vs DMT, (*,\$)= $p<0,05$. Kruskal-Wallis, Dunn's test. Media \pm EEM, $n = 7-9$.

Adultos

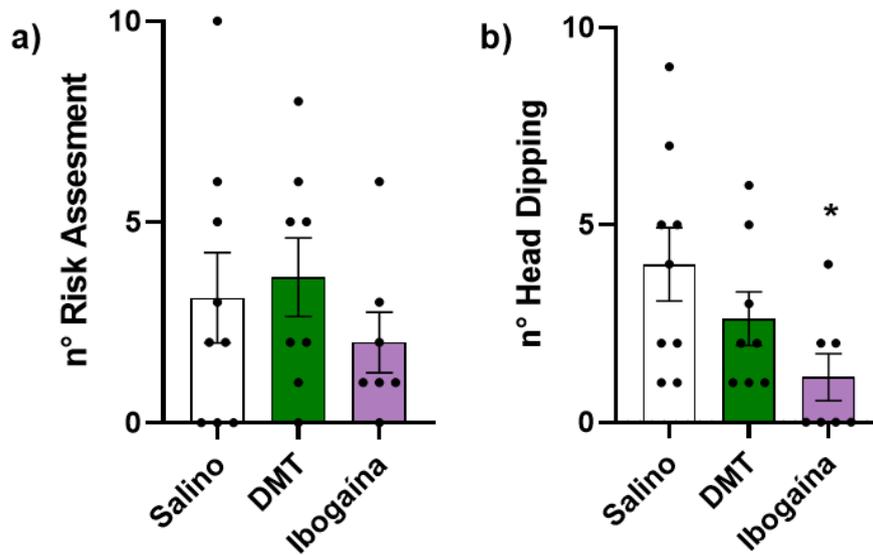


Fig. 13- Comportamientos de evaluación de riesgo en el Laberinto en Cruz Elevado inducidos por DMT e ibogaína en animales adultos, durante 5 minutos. a) número total de *risk assesment* b) número total de *head dipping*. * = vs Salino. (*)= $p<0,05$. Kruskal-Wallis, Dunn's test. Media \pm EEM, $n= 7-9$.

Adolescentes

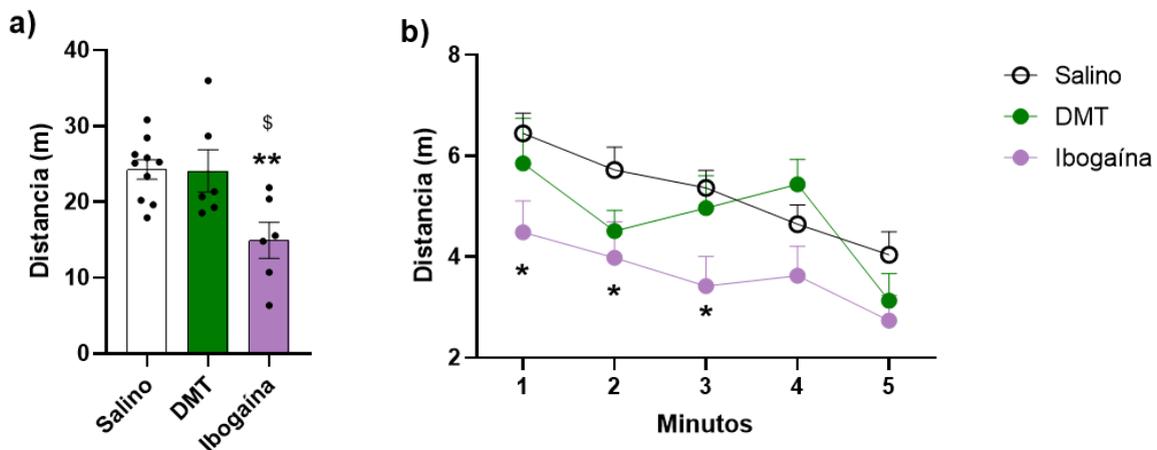


Fig. 14- Distancia recorrida de animales adolescentes en el campo abierto 3 horas luego de la administración de DMT e ibogaína. a) distancia total recorrida durante 5 minutos. b) distancia recorrida en intervalos de 1 minuto. * = vs Salino, \$ = vs DMT. (*,\$)= $p<0,05$, (**)= $p<0,01$. One-Way ANOVA - Tukey post-hoc test (a) y Two-Way ANOVA - Tukey post-hoc test (b). Media \pm EEM, $n= 8-10$.

En la Figura 14 se presentan los datos de locomoción de los animales adolescentes, 3 horas luego de la administración de DMT, ibogaína o salino. Existe un efecto global del tratamiento sobre la distancia recorrida ($F(2, 19) = 6,434, p<0,01$). A su vez, los animales tratados con ibogaína presentan menor actividad locomotora, con una diferencia significativa respecto a los controles ($p<0,01$) y al grupo tratado con DMT ($p<0,05$). Dichas diferencias se pueden observar también al analizar los metros recorridos en intervalos de 1 minuto. Se encontraron efectos del tiempo ($F(4, 96) = 22,85, p<0,001$) y efectos del tratamiento por el tiempo ($F(8, 96) = 2,166, p<0,05$). Se observó un desplazamiento

menor de los animales tratados con ibogaína en los tres primeros minutos de la prueba ($p < 0,05$), alcanzando luego niveles similares al control hacia el final de la misma.

En la Figura 15 se presentan los datos vinculados al porcentaje de entradas y de tiempo de permanencia en los brazos abiertos (Fig. 15a y b) y cerrados (Fig. 15c y d) del LCE de animales adolescentes.

Adolescentes

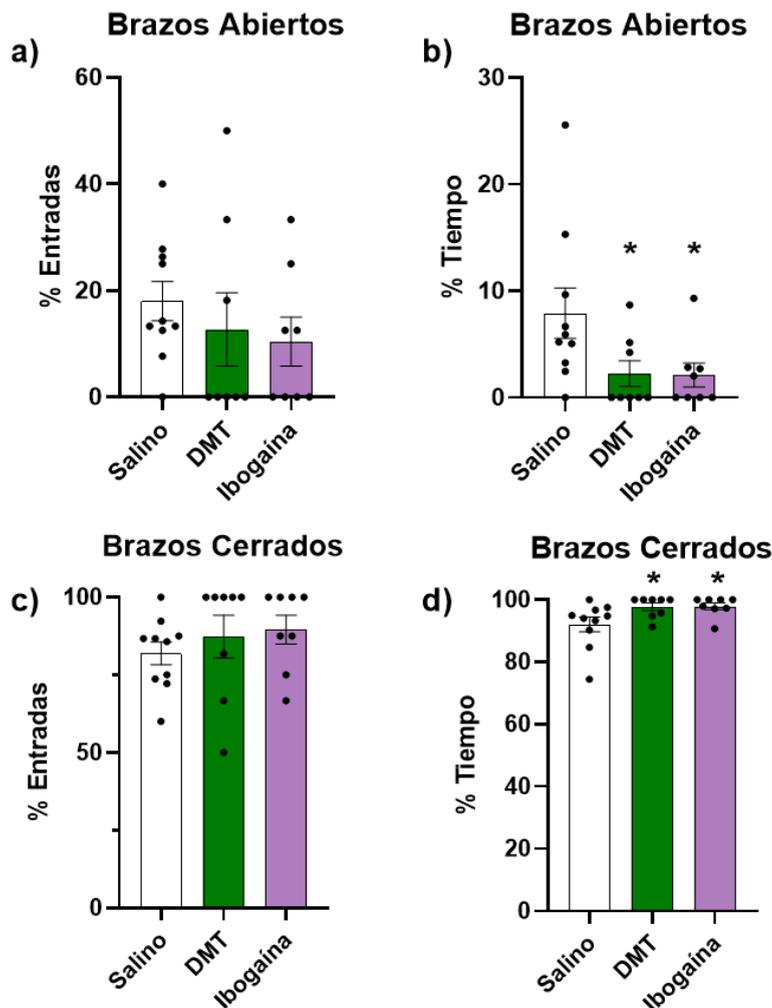


Fig. 15- Efecto del tratamiento con DMT e ibogaína sobre la ansiedad experimental de roedores adolescentes. a) porcentaje de entradas y b) porcentaje de tiempo en los brazos abiertos del LCE. c) porcentaje de entradas y d) porcentaje de tiempo en los brazos cerrados del LCE.. * = vs Salino. ,(*)= $p < 0,05$. Kruskal-Wallis, Dunn's test. Media \pm EEM, $n = 8-10$.

En el caso del porcentaje de tiempo en los brazos abiertos, existió un efecto global del tratamiento ($H(2) = 7,21, p < 0,05$). Los animales tratados con ibogaína estuvieron menos porcentaje de tiempo en los brazos abiertos en relación a los controles ($Z(10,8) = 2,29, p < 0,05$), indicando un efecto ansiogénico. También existieron diferencias entre los tratados con DMT y los animales control, donde se observó una disminución del tiempo en los brazos abiertos en los animales tratados con DMT ($Z(10,8) = 2,27, p < 0,05$). Estos resultados sugieren un efecto ansiogénico de la DMT en los animales adolescentes similar al inducido por ibogaína. En concordancia con la disminución del porcentaje de

tiempo en los brazos abiertos, el tiempo pasado en el brazo cerrado también presentó un efecto global del tratamiento ($H(2) = 7,21, p < 0,05$), siendo mayor el porcentaje de tiempo pasado por los animales tratados con ibogaína y DMT en comparación con los controles ($Z(10,8) = 2,29, p < 0,05$ y $Z(10,8) = 2,27, p < 0,05$ respectivamente). Por otro lado, no se hallaron diferencias significativas en el porcentaje de entradas a los brazos abiertos y cerrados.

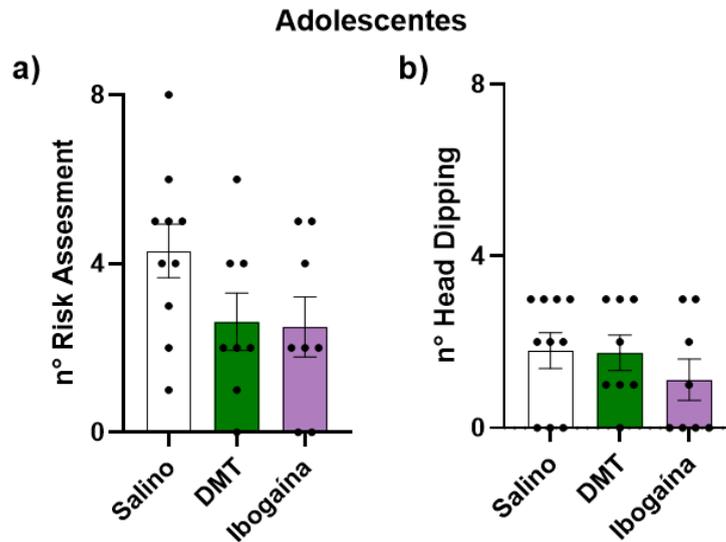


Fig. 16- Comportamientos de evaluación de riesgo en el Laberinto en Cruz Elevado inducidos por DMT e ibogaína en animales adultos, durante 5 minutos. a) número total de *risk assesment* b) número total de *head dipping*. Kruskal-Wallis, Dunn's test. Media ± EEM, n= 8-10.

Los comportamientos de evaluación de riesgo en animales adolescentes tratados con ambos psicodélicos se aprecian en la Figura 16. No se encontraron diferencias significativas en los *risk assesment* ($H(2) = 3,94, p = 0,13$) ni en los *head dipping* ($H(2) = 1,41, p = 0,49$).

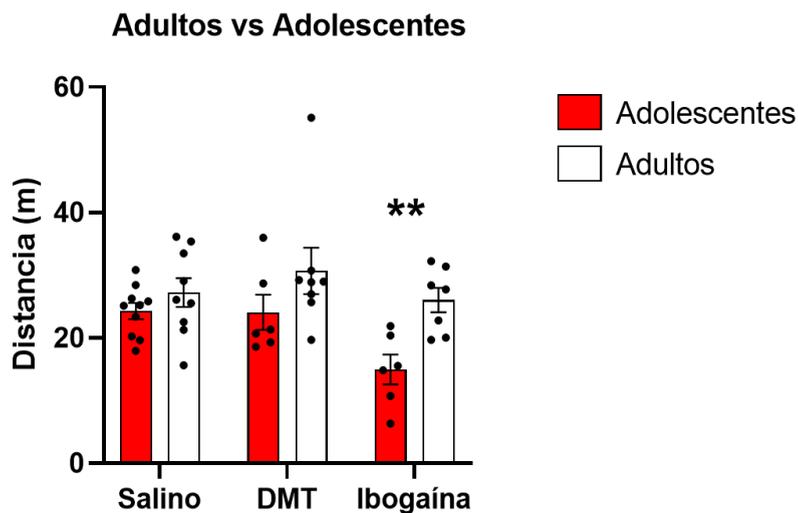


Fig. 17- Distancia recorrida por animales adultos y adolescentes en el campo abierto, 3 horas luego de la administración de DMT e ibogaína. * = vs Adolescentes. (**)= $p < 0,05$. Student's t-test. Media ± EEM, n= 6-10.

A la hora de enfrentar los datos de locomoción de los animales adolescentes y adultos (**Fig. 17**) para cada tratamiento, es posible evidenciar una diferencia estadística únicamente entre los animales tratados con ibogaína ($t(14) = 3,62, p < 0,01$), siendo mayor la distancia recorrida por animales adultos.

Adultos vs Adolescentes

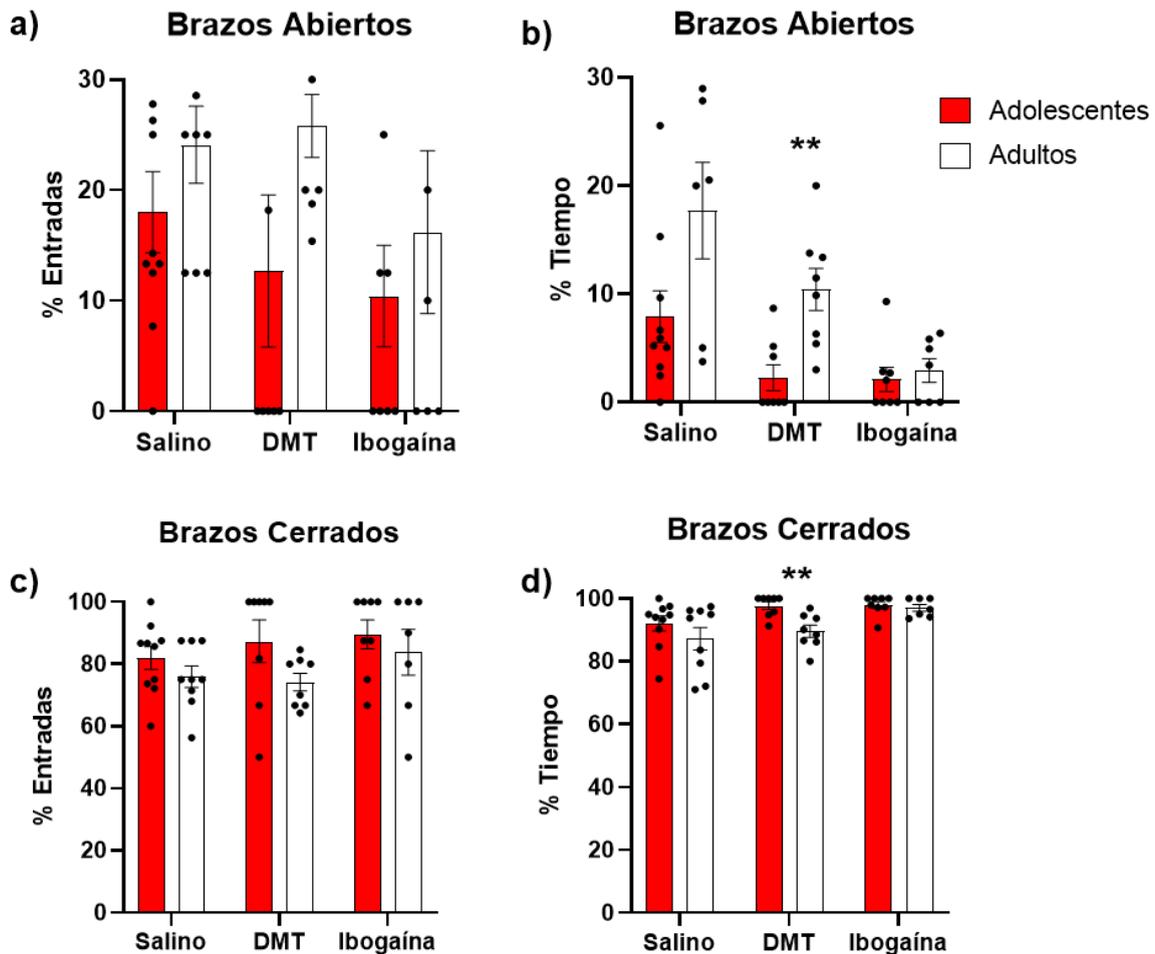


Fig. 18- Efecto de DMT e ibogaína sobre la ansiedad experimental en animales adolescentes y adultos. a) porcentaje de entradas a brazos abiertos. b) porcentaje de tiempo de permanencia en los brazos abiertos. c) porcentaje de entradas a brazos cerrados. d) porcentaje de tiempo de permanencia en los brazos cerrados. * = vs Adultos., (**) = $p < 0,01$. Mann Whitney. Media \pm EEM, $n = 8-10$.

La Figura 18 presenta la comparación entre animales adolescentes y adultos, para cada tratamiento, del porcentaje de entradas y tiempo de permanencia en los brazos abiertos y cerrados del LCE. Los animales tratados con DMT fueron los únicos que presentaron diferencias significativas entre adolescentes y adultos ($U(8,8) = 5,0, p < 0,01$), presentando los adolescentes un menor porcentaje de tiempo en los brazos abiertos (**Fig. 18b**) y un mayor porcentaje de tiempo en los brazos cerrados (**Fig. 18d**). Esto refleja una mayor sensibilidad de los animales adolescentes a los efectos ansiogénicos de la DMT. El tratamiento con ibogaína, en cambio, no demostró diferencias entre adultos y adolescentes en ninguno de los parámetros registrados.

En la Figura 19 se presentan los *risk assessment* (Fig. 19a) y *head dipping* (Fig. 19b) desplegados en el LCE por animales adolescentes y adultos para cada tratamiento. No se encontraron diferencias entre adolescentes y adultos en ninguno de los casos. En la Tabla 1 se muestra el número total de entradas a brazos abiertos y cerrados en el LCE, según tratamiento, para animales adultos y adolescentes. En el caso de los animales adultos, existió un efecto global del tratamiento ($H(2) = 7,28, p < 0,05$). Los animales tratados con ibogaína presentan un menor número de entradas totales en relación al grupo salino ($p < 0,05$) y al grupo tratado con DMT. En animales adolescentes, existió un efecto global del tratamiento ($H(2) = 7,21, p < 0,05$). Ambos grupos tratados con psicodélicos presentan un menor número de entradas totales en relación al salino ($p < 0,05$). A la hora de comparar entre amables edades, únicamente los animales tratados con DMT presentaron una diferencia significativa, siendo mayor el número de entradas en animales adultos ($U(8,8) = 9,5 p < 0,05$).

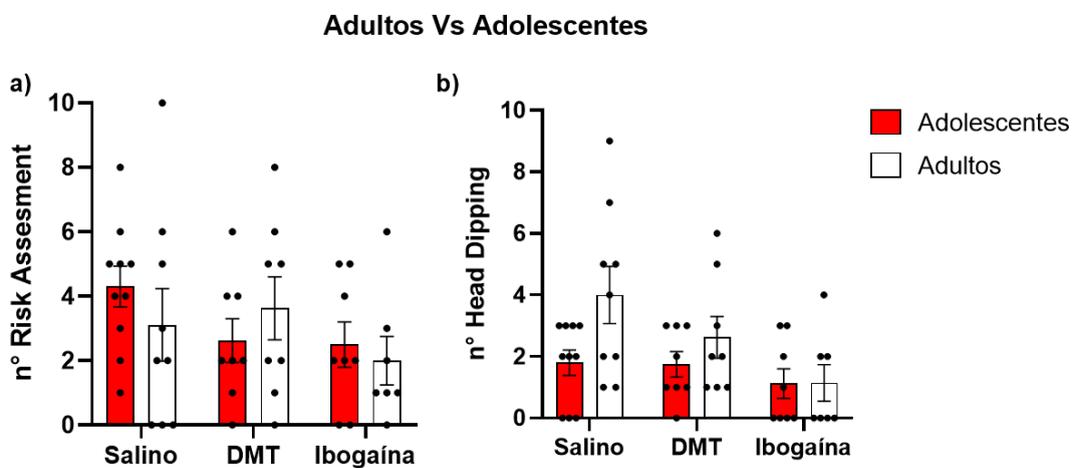


Fig. 19- Efecto de DMT e ibogaína sobre comportamientos de evaluación de riesgo en el LCE en animales adolescentes y adultos, durante 5 minutos. a) número total de *head dipping*. b) número total de *risk assesment*. Mann Whitney. Media \pm EEM, n= 8-10.

Tabla 1. Número total de entradas a brazos abiertos y cerrados en animales adolescentes y adultos según tratamiento.

	Adolescentes	Adultos
Salino	10,8 \pm 1,85	12,44 \pm 2,16
DMT	4,75 \pm 1,21 ^{#*}	10,88 \pm 1,61
Ibogaína	4,13 \pm 1,03 [#]	5 \pm 1,29 ^{#§}

Datos expresados en Media \pm EEM. Mann Whitney * = vs Adultos. Kruskal-Wallis, Dunn's test. # = vs Salino, § = vs DMT. (*)= $p < 0,05$, (#)= $p < 0,05$, (§)= $p < 0,05$. n= 8-10.

Discusión

Síndrome serotoninérgico, convergencias y divergencias entre DMT e ibogaína y las diferencias entre adultos y adolescentes:

Con el fin de evaluar la respuesta basal de animales adolescentes y adultos bajo el efecto de DMT e ibogaína, se analizaron una serie de comportamientos asociados a la exploración y las acciones psicodélicas, luego de una inyección aguda de los compuestos.

Se encontraron comportamientos correspondientes al síndrome serotoninérgico en los animales tratados con psicodélicos (**Fig. 5**), sean adultos o adolescentes, por lo que podemos afirmar que existió un efecto de estas sustancias. A su vez, ninguno de los comportamientos característicos del síndrome serotoninérgico estuvo presente en los animales con tratamiento salino, confirmando la especificidad de dichas respuestas con las sustancias psicodélicas. De los 6 comportamientos evaluados en escala de intensidad (**Fig. 5**), todos se observaron en al menos uno de los tratamientos (**Fig. 5**). En la **Figura 20** se puede observar una representación esquemática de la presencia de estos comportamientos según tratamiento, edad e intensidad. Las diferencias encontradas en los perfiles de afectación comportamental para cada psicodélico están en línea con la hipótesis planteada, donde esperábamos cierta convergencia comportamental del efecto de las dos drogas psicodélicas, pero también divergencias específicas a causa de sus diferentes mecanismos de acción neurofarmacológico. Tanto la activación de receptores serotoninérgicos (por ej. 5HT_{2A}) por parte de la DMT, como la interacción con receptores glutamatérgicos (por ej. AMPA) por parte de la ibogaína inducen aumentos de la expresión del factor neurotrófico BDNF. Este aumento de BDNF activa a su vez la vía de señalización molecular TrkB/mTOR, implicada en procesos de neuroplasticidad comunes a distintos psicodélicos (**Olson 2022, De Vos et al. 2021**). También, muchos compuestos psicodélicos de acción serotoninérgica han mostrado generar un aumento en los niveles extracelulares de glutamato (**Marek y Schoepp 2021; Stone et al. 2011; Muschamp et al. 2004; Scruggs et al. 2000**), mientras que la ibogaína puede inducir aumentos de los niveles de glutamato al disminuir la inhibición de neuronas gabaérgicas sobre neuronas glutamatérgicas (**Wasko et al. 2018**). Estas características ayudan a entender los posibles efectos en común de ambas drogas analizadas sobre el patrón comportamental evaluado, como a su vez, esperar diferencias entre en un tratamiento y el otro, dado que se trata de dos psicodélicos con una acción molecular distinta.

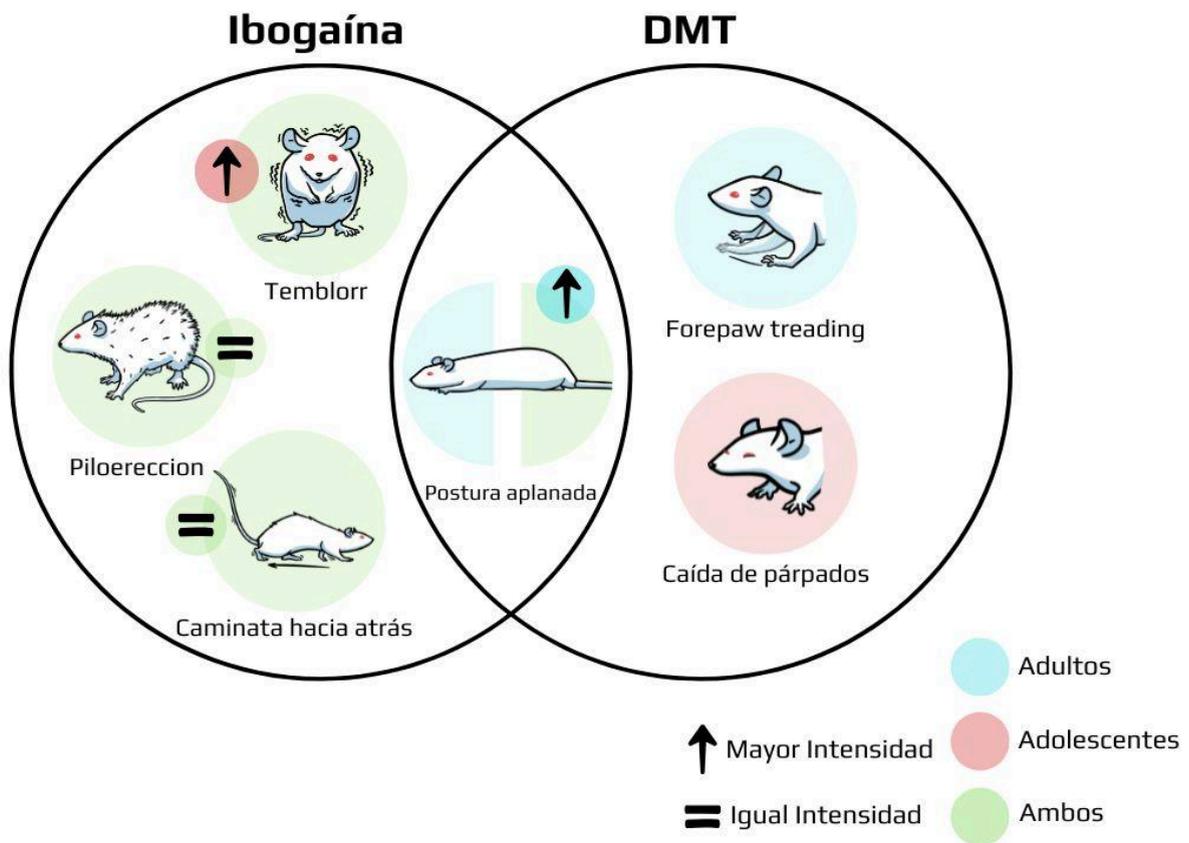


Fig. 20–Representación esquemática de los comportamientos desplegados durante el síndrome serotoninérgico según su presencia en cada tratamiento.

Todos los comportamientos exclusivos de la ibogaína estuvieron presentes en ambas edades, permitiéndonos caracterizar síntomas robustos del efecto de este psicodélico sobre ratas de laboratorio. Este es un resultado valioso en sí mismo, dado que las características de los efectos comportamentales de la administración aguda de ibogaína cuentan con poca descripción en la bibliografía, y hasta ahora dicha caracterización no se había realizado sobre ratas adolescentes. La presencia de temblor en animales tratados con ibogaína estuvo de acuerdo a lo esperado, y es consistente con lo encontrado en la bibliografía (Baumann et al. 2000; González et al. 2018; Miwa 2007; O’Hearn et al. 1993; O’Hearn y Molliver 1997; Glick et al. 1992; Zetler et al. 1974). Se postula que el incremento del temblor inducido por ibogaína es consecuencia de la acción del compuesto sobre las neuronas del núcleo olivar inferior y de la consecuente transmisión de señales rítmicas a las células de Purkinje en el cerebelo (O’Hearn y Molliver 1997). Existen evidencias de pérdida de poblaciones de células de Purkinje después de la administración de ibogaína en ratas (O’Hearn et al. 1993; Scallet et al. 1996; Xu et al. 2000), postulando el aumento de actividad glutamatérgica en el núcleo olivar inferior como el causante de dicha neurotoxicidad (O’Hearn y Molliver 1997).

La mayor intensidad de temblor en animales adolescentes tratados con ibogaína resulta interesante. Para ahondar en esta diferencia, el análisis de la intensidad en función del tiempo (Fig. 7) nos brinda información del perfil temporal de los efectos de la ibogaína y el proceso de recuperación. Los

animales adolescentes comenzaron la prueba con promedios de intensidad mayores que los adultos, y no disminuyeron en los 30 minutos de prueba. Los adultos, en cambio, comienzan con valores de intensidad menores, y si bien presentaron un pico de intensidad que los acercó a los adolescentes, recuperaron sus valores iniciales rápidamente. Estos datos sugieren una diferencia en la sensibilidad al compuesto entre las dos edades. Los mecanismos biológicos que subyacen estas diferencias de sensibilidad son desconocidos. Por un lado, las posibles diferencias en el tejido cerebeloso entre ambas etapas del desarrollo deben ser consideradas. Existen evidencias sobre diferencias en la distribución de canales iónicos dependientes del voltaje en los cuerpos celulares de las células de Purkinje del cerebelo de las ratas a lo largo del desarrollo (**Chung YH et al. 2001; Chung YH et al. 2003**). Dichas diferencias podrían generar una susceptibilidad diferencial a la desregulación de la excitabilidad sináptica entre ratas adultas y adolescentes, repercutiendo no solo en la intensidad del temblor desplegado, sino además en la dinámica del comportamiento a lo largo del tiempo. A su vez, también se cuenta con información referida las *basket cells*, interneuronas de la tercera capa de la corteza cerebelosa (**Palay y Chan-Palay 1974**), las cuales también presentan cambios a lo largo del desarrollo en ratas. Dichos cambios a diferentes edades, particularmente en el área de retículo endoplasmático rugoso, podrían generar niveles de glutamato extracelular diferenciales entre las etapas analizadas (**Henrique et al. 2001**). Este también es un factor que podría generar una manifestación diferencial del temblor entre ratas adultas y adolescentes, dado que se trata de interneuronas vinculadas en el control motor del cerebelo (**Palay y Chan-Palay 1974**). De todos modos, los estudios citados no comparan las edades trabajadas en el presente estudio. Una profundización en las diferencias de las células de Purkinje y las *basket cells* entre estas dos etapas del desarrollo es pertinente para comprender los fenómenos que subyacen los resultados encontrados. Además, interrogar las propiedades neurotóxicas de la ibogaína sobre las células de Purkinje de forma comparativa entre ambas edades en ratas podría brindar información relevante para entender su vinculación con lo encontrado en el presente estudio.

Otro aspecto importante a considerar es la dinámica de eliminación de la ibogaína del tejido nervioso en roedores. Zetler y colaboradores describen este proceso, y se puede observar que la ibogaína se mantiene en niveles constantes en el cerebro de ratones luego de una inyección intraperitoneal durante la primera media hora (**Zetler et al. 1972**). Además, también se observa un pico de concentración en los primeros 10 minutos luego de la inyección, lo que coincide con el pico de intensidad del temblor evidenciado en animales adultos (**Fig. 7**). Sin embargo, la caracterización de Zetler corresponde a ratones adultos, y si bien parece ajustarse a lo encontrado en ratas adultas, las ratas adolescentes del presente estudio presentan un patrón distinto. Los altos niveles de intensidad y la constancia de estos durante toda la media hora es algo propio de este grupo, y puede deberse a dinámicas diferenciales de la eliminación del compuesto. No existen evidencias en la literatura de las características de este proceso en ratas adolescentes, por lo que el rol de estos procesos en las diferencias encontradas es desconocido. Por otra parte, un estudio en humanos encontró, luego de la administración aguda de diversos psicodélicos (incluida la ibogaína), alteraciones perceptivas y emocionales menores en una población de adultos mayores en comparación a adultos jóvenes (**Kettner et al. 2024**). Si bien los resultados no son extrapolables, esta evidencia parece alinearse con lo encontrado en el presente estudio, donde las ratas adolescentes son más susceptibles al efecto comportamental agudo de la ibogaína.

Los comportamientos desplegados en animales con DMT son variables, estando presente en ambas edades únicamente la postura corporal aplanada (FBP) (**Fig. 20**). El comportamiento de forepaw

trading fue encontrado en animales adultos (**Fig. 5**), consistente con la bibliografía existente (**Fone et al. 1991; Heslop et al. 1999; Tricklebank et al. 1984**). Sin embargo, los animales adolescentes no presentaron diferencias con el grupo control en relación a este comportamiento (**Fig. 5**). La ausencia de forepaw treading únicamente en adolescentes es interesante, ya que implica diferencias en la manifestación del síndrome serotoninérgico entre adultos y adolescentes. Por otro lado, la consistencia en la presencia de FBP en ambas edades era esperada. El comportamiento FBP es una respuesta comportamental clásica vinculada a la activación de los receptores 5HT1A y 5HT2A (**Fone et al. 1991; Knapp et al. 2000**), los cuales son activados tanto por la serotonina como por la DMT (**Carbonaro et al. 2016**). En concordancia, numerosos estudios dan cuenta de la presencia de FBP en ratas tratadas con DMT (**Fone et al. 1991; Robson et al. 1993; Knapp et al. 2000**). Resulta interesante que este comportamiento tuvo valores de intensidad más altos en adultos (**Fig. 6**). Si observamos las intensidades por intervalo de tiempo (**Fig. 8**) podemos ver como ambas edades comienzan con valores de intensidad similares, y mientras que los adolescentes se recuperan casi por completo al finalizar los 30 minutos de prueba, los adultos no presentan recuperación, manteniendo los valores de intensidad iniciales al final de la prueba. Las diferencias en la manifestación de FBP entre edades podrían deberse a características diferenciales del sistema serotoninérgico entre ambas etapas del desarrollo. Si bien las evidencias apuntan a que los niveles de serotonina se mantienen constantes a lo largo de la vida en los cerebros de ratas y humanos (**Allen et al. 1983; Timiras et al. 1984**), existen numerosas evidencias que caracterizan cambios en la afinidad de receptores de serotonina, donde se observa que esta disminuye con la edad (**Dillon et al. 1991; Mareusson et al. 1984; Rosier et al. 1996; Shih and Young 1978; Wong et al. 1984**). Esto se ha descrito para más de un subtipo de receptor serotoninérgico, pero la evidencia existente está principalmente focalizada en el 5HT2A (**Parsons et al. 2001**), uno de los receptores blanco de la acción agonista de la DMT (**Carbonaro et al. 2016**). Los receptores de serotonina 5HT1 y 5HT2A se caracterizan por internalizarse luego de su activación repetida, en un proceso de desensibilización (**Bhattacharyya et al. 2002; Kim 2021**). Considerando la mayor afinidad de serotonina por su receptor en etapas tempranas del desarrollo, una posible hipótesis es que la potenciación de la actividad del receptor mediante la acción de la DMT, induzca en conjunto un proceso de desensibilización de forma veloz en adolescentes, que resulte en una menor sensibilidad a las acciones comportamentales de la DMT. Sin embargo, esto es poco probable debido a que la desensibilización de los receptores usualmente se da luego de tratamientos repetidos, y en este estudio usamos una administración aguda y los evaluamos inmediatamente luego de la inyección. Por otro lado, se ha caracterizado que los psicodélicos agonistas de 5HT2A activan una vía de señalización intracelular diferente a su ligando endógeno serotonina. Mientras que los psicodélicos activan la proteína Gq, la serotonina activa la vía de la β -arrestina, y únicamente la vía de Gq se asocia a efectos psicodélicos (**Wallach et al. 2023**). Al poseer la serotonina mayor afinidad por 5HT2A en etapas tempranas del desarrollo, puede que ésta compita de forma más eficiente con la DMT por el sitio de unión al receptor en animales adolescentes. Esto resultaría en una menor activación de la vía Gq, y por ende, una menor respuesta psicodélica en relación a los animales adultos. Sin embargo, no podemos confirmar dicho mecanismo con los datos obtenidos en el presente estudio; son necesarios ensayos específicos de competitividad entre serotonina y DMT en diferentes etapas del desarrollo para poder confirmar esta hipótesis. De todas formas, la mayor sensibilidad en adultos a las acciones comportamentales de la DMT es un resultado muy llamativo, sobre todo cuando es enfrentado a lo encontrado en el temblor inducido por ibogaína, donde, contrariamente, los más afectados fueron los animales adolescentes. Esto resalta la relevancia de evitar generalizaciones e incluir las diferentes sustancias psicodélicas en los

estudios de las acciones en adolescentes, ya que las respuestas dominantes y la sensibilidad a las sustancias pueden variar de forma significativa entre los diferentes psicodélicos.

Otros comportamientos fueron evaluados en número total de presencia en el campo abierto durante los 30 minutos de experimento. Se observó una disminución en el número de rearings y groomings en los animales tratados con DMT e ibogaína (**Fig. 10**), lo cual coincide con la fuerte afectación motora que inducen estas drogas, asociadas al síndrome serotoninérgico. Además, resulta llamativo que el número de sacudidas de cabeza (*head-shakes*) no varió al comparar los tratamientos con sus respectivos grupos salinos, tanto en adolescentes como en adultos. La ausencia de diferencias en este comportamiento resulta interesante porque típicamente se asocia el aumento de *head-shakes* con el efecto psicodélico de las drogas (**Halberstadt y Geyer 2018**). Estudios previos vinculan de forma clara el aumento de actividad de los receptores de serotonina 5HT1 y 5HT2 con el aumento de *head-shakes* en ratas de laboratorio (**Heslop y Curzon 1999; Knapp et al. 2000**), así como en otras especies (**Donovan et al. 2021; Trulson y Howell 1984**). La ausencia del comportamiento en los animales tratados con DMT resulta particularmente enigmática, debido a la acción agonista de la DMT sobre los receptores 5HT1 y 5HT2 (**Carbonaro et al. 2016**). Sin embargo, existen trabajos que utilizan la misma dosis de DMT y modelo animal que el presente estudio, en los que tampoco hallan un incremento en número de *head-shakes* (**Cameron et al. 2018**). Este estudio y nuestros resultados sugieren que el número de *head-shakes*, al menos en ratas y a estas dosis, quizás no sea un reflejo tan consistente de las acciones psicodélicas, como sí parece serlo en ratones, donde el comportamiento se encuentra más estudiado (**Halberstadt et al. 2020; Shahar et al. 2022**). Por otro lado, la ausencia del comportamiento bajo dosis de 40mg/kg de ibogaína ya había sido evidenciada previamente (**González et al. 2018**), y se encuentra de acuerdo a lo esperado, ya que los *head-shakes* se asocian al agonismo 5HT2A (**Halberstadt y Geyer 2018**), y la ibogaína actúa principalmente como un antagonista NMDA (**Wasko et al. 2018**). De todas maneras, la presencia de distintos comportamientos asociados al síndrome serotoninérgico en ambos tratamientos (**Fig. 20**) nos confirman que, pese a la ausencia de head shakes, existió efectivamente un efecto de las drogas utilizadas.

Las diferencias halladas entre adolescentes y adultos en el síndrome serotoninérgico reflejan el hecho de que las vías de acción de ambos psicodélicos se encuentran en desarrollo durante la adolescencia (**Dillon et al., 1991; Whitaker-Azmitia, 2010**). Esto puede repercutir en los niveles de sensibilidad y dinámicas de recuperación diferenciales entre ambas etapas. Además, los niveles basales de neuroplasticidad son típicamente mayores en adolescentes (**Ismail et al. 2017; Rice y Barone Jr 2000**), lo que también puede repercutir en un efecto diferencial de los compuestos, dado que se trata de drogas con acciones descritas en fenómenos de neuroplasticidad (**Olson 2022**).

En conjunto, los resultados muestran perfiles comportamentales diferenciales para el tratamiento con ibogaína y DMT, que se diferencian en intensidad entre adultos y adolescentes. Estos resultados subrayan la necesidad y relevancia de considerar la etapa del desarrollo en los ensayos preclínicos de las sustancias psicodélicas.

DMT e ibogaína y su acción ansiogénica

Con el propósito de evaluar el efecto de la DMT e ibogaína sobre la ansiedad experimental en ratas adultas y adolescentes, se realizaron estudios en el modelo de LCE, 3 horas luego de la inyección aguda del compuesto. Pevio a la entrada al laberinto, los animales fueron sometidos a un análisis de locomoción durante 5 minutos. Únicamente los animales adolescentes tratados con ibogaína presentaron una disminución de la distancia recorrida con respecto al grupo salino (**Fig. 11 y 14**). Esto indica una afectación persistente del compuesto, visible 3 horas después de la administración. La ausencia de efecto locomotor en adultos sugiere una recuperación diferencial al compuesto en comparación con adolescentes. Esto coincide con la recuperación diferencial entre ambas edades evidenciada en el análisis del síndrome serotoninérgico descrito previamente, lo que confirma una mayor sensibilidad de los animales adolescentes a los efectos de la ibogaína.

La evaluación en el LCE dio cuenta de un efecto ansiogénico de la ibogaína en animales adultos (**Fig. 12**). En esta edad, los animales tratados con DMT no presentaron diferencias con respecto al grupo control. Para el caso de los adolescentes, ambos psicodélicos generaron un efecto ansiogénico, indicado por la disminución del porcentaje de tiempo en los brazos abiertos y el correspondiente aumento del tiempo en los brazos cerrados (**Fig. 15**). Dichos resultados se encuentran representados de forma esquemática en la **Figura 21**.

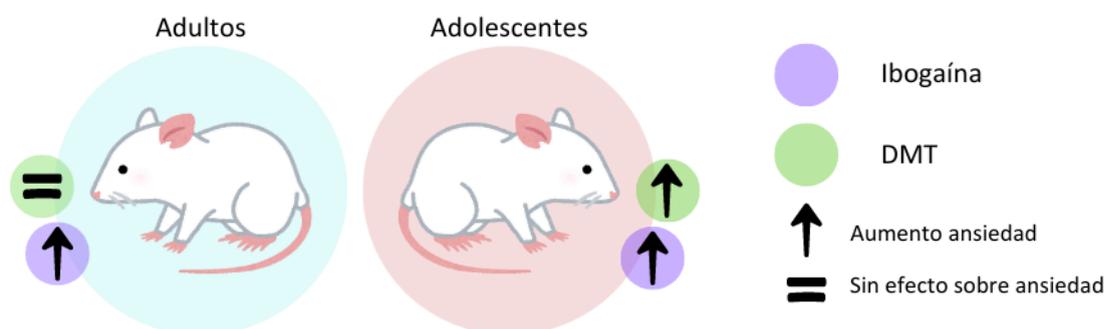


Fig. 21– Representación esquemática de la ansiedad experimental en el LCE, según tratamiento y edad.

Los resultados referentes a la ibogaína, donde se observó una afectación ansiógena, coinciden con lo existente en la literatura (**Popik y Wrobel 2001**). Sin embargo, esta es la primera vez que se constata el efecto ansiogénico de la ibogaína en etapas del desarrollo más tempranas a la adultez. Esto permite establecer de forma más robusta la acción del compuesto sobre la ansiedad experimental. Además, en el trabajo de Popik y Wrobel evidenciaron la acción ansiogénica a los 30 minutos de la administración, mientras que en el presente trabajo se observó a las 3 horas, cuando ya no se perciben alteraciones motoras en adultos. El hecho de que los efectos ansiogénicos persistan 3 horas después aporta información sobre el alcance de las acciones de la ibogaína sobre la ansiedad experimental, tema sobre el cual existe escasa bibliografía. Cuando observamos la dinámica de eliminación del compuesto del tejido nervioso (**Rodríguez et al., 2020; Zetler et al. 1972**), podemos ver como a las dos horas de la inyección intraperitoneal las concentraciones de ibogaína continúan altas en el tejido, por lo que podemos asumir que a las tres horas sigue existiendo presencia del psicodélico en el sistema nervioso central de las ratas. La disminución en la actividad locomotora en adolescentes tratados con ibogaína (**Fig. 14**), previa a la prueba, podría haber influido en estos

resultados. Sin embargo, en animales adultos dicha afectación no existe (**Fig. 11**), y también es posible evidenciar un efecto ansiogénico de la ibogaína. Además, algunos autores vinculan la disminución de la actividad exploratoria en el campo abierto a un efecto ansiogénico (**Prut y Belzung 2003; Seibenhener y Wooten 2015**). Bajo esta óptica, lo encontrado para la locomoción de animales adolescentes constata aún más el efecto ansiogénico encontrado en el LCE. Sumado a esto, la ausencia de diferencias en el número total de entradas en el LCE (**Tabla 1**) entre animales adultos y adolescentes tratados con ibogaína indican que ambos grupos exploraron el modelo de forma similar, por lo que la afectación locomotora encontrada en animales adolescentes no fue suficiente para impedir la exploración del LCE. No existen diferencias entre edades en relación al tiempo pasado en brazos abiertos y cerrados (**Fig. 18**), como si lo existe para la afectación del temblor en el análisis del síndrome serotoninérgico (**Fig. 6**). Esto puede deberse a que, si bien existen diferencias entre las edades, la afectación ansiógena del compuesto es lo suficientemente fuerte para manifestarse de forma homogénea en ambas etapas del desarrollo.

En el caso de la DMT, resulta interesante hacer foco en el tiempo transcurrido desde la inyección para la evaluación en el LCE. Según lo descrito en la bibliografía, el DMT es eliminado de los tejidos nerviosos antes de las 3 horas, tanto en roedores como en humanos (**Cohen y Vogel 1972; Good et al. 2023; Sitaram et al. 1987; Shah y Hedden 1978**). Este dato nos permite interpretar que los efectos ansiogénicos encontrados en animales adolescentes son el resultado de eventos moleculares que se activan con la presencia del compuesto, pero que no requieren del mismo para mantenerse activados. Esta idea es discutida en la bibliografía (**Ly et al. 2018**), y supone una característica innovadora e interesante de algunos psicodélicos a la hora de pensar su potencialidad terapéutica. La diferencia en la afinidad de receptores serotoninérgicos, discutida previamente, podrían estar generando también un desencadenamiento de estos eventos moleculares de forma diferencial entre las edades, lo que explicaría el haber encontrado un efecto ansiogénico del DMT solo en animales adolescentes (**Fig. 12 y 15**). Esta mayor afectación en adolescentes es contraintuitiva si observamos lo encontrado en el síndrome serotoninérgico, donde animales adolescentes presentaron una menor afectación del compuesto y una recuperación más rápida del efecto de postura aplanada (**Fig. 8**). Un estudio previo (**Correa-Netto et al. 2017**) evaluó los efectos de la ayahuasca en ratones y encontró aumentos en la ansiedad en ratones jóvenes, pero no en adultos, alineándose con los resultados del presente estudio. Además, existe un antecedente donde se encontró efectos ansiogénicos trabajando con la misma dosis y en el mismo modelo comportamental, pero en animales adultos (**Cameron et al. 2018**). A su vez, este estudio encontró una reversión del efecto ansiogénico a un efecto ansiolítico del compuesto 24 horas después de la administración de DMT. Sería interesante evaluar los efectos en adolescentes 24 horas después de la administración para confirmar si también se observa una reversión del efecto ansiogénico en la adolescencia. Por otra parte, existen antecedentes en la bibliografía donde no se encontraron efectos de la ayahuasca en la ansiedad experimental de animales adultos medida en el LCE (**Favaro et al. 2015**). La concordancia con los estudios de ayahuasca sugiere que la DMT puede ser la principal responsable de las acciones de la ayahuasca sobre la ansiedad experimental, aunque son necesarios estudios específicos para comprobarlo. También es importante mencionar que en el presente trabajo, el grupo control de los animales adultos tratados con DMT y evaluados en el LCE presenta una fuerte dispersión. Si bien una alta variabilidad es esperable en el estudio comportamental de la ansiedad, incrementar el número de animales en estos experimentos permitirá confirmar con mayor fiabilidad los resultados obtenidos.

Por otro lado, en la bibliografía existen también evidencias de efectos ansiolíticos de la DMT administrada de forma aguda (**Castro-Neto et al. 2013, Pic-Taylor et al. 2015**) y crónica (**Cameron et al. 2019**) en ratas. Dichos resultados contrastan con los encontrados en el presente estudio, lo que puede deberse a diferencias en los protocolos utilizados. Sin embargo, cabe destacar que la existencia de evidencia mixta en los efectos sobre la ansiedad experimental inducidos por DMT en la literatura es señalada por otros autores (**Daldegan-Bueno et al. 2023; Nogueira et al. 2024**). Lo encontrado en este trabajo aporta a la controversia existente, agregando además la dimensión de la edad al análisis. La falta de consistencia en lo encontrado por distintas investigaciones enfatiza la necesidad del desarrollo de protocolos que busquen comprender de mejor forma los efectos de la DMT sobre la ansiedad experimental. Son necesarios diseños experimentales que tengan en consideración el tiempo luego de la inyección, así como la edad de los animales. La utilización de otros modelos de ansiedad experimental distintos al LCE, el más utilizado en la literatura existente, también es pertinente para la búsqueda de consolidación de resultados.

Conclusión y perspectivas

Las diferencias existentes entre ibogaína y DMT a nivel químico y de acción neurofarmacológica se manifiestan en el síndrome serotoninérgico desplegado por uno y otro tratamiento. Los animales tratados con ibogaína presentaron un conjunto de comportamientos distinto a aquellos tratados con DMT, y estos estuvieron presentes casi en su totalidad en ambas edades. En el caso del DMT, el único comportamiento presente en ambas edades fue el de postura corporal aplanada. Dentro de estos comportamientos, el temblor fue el principal bajo el tratamiento con ibogaína, mientras que la postura corporal aplanada fue el principal en el tratamiento con DMT. Ambos comportamientos presentaron diferencias entre las edades, siendo de mayor intensidad el temblor en animales adolescentes tratados con ibogaína, y siendo la postura aplanada de mayor intensidad en animales adultos tratados con DMT. Estos resultados indican que existe una mayor sensibilidad a la ibogaína en animales adolescentes, y por el contrario, una mayor sensibilidad a la DMT por parte de los animales adultos.

En el caso de la ansiedad experimental, la ibogaína tuvo efectos ansiogénicos de forma consistente en ambas edades, sin diferencia entre ellas, mientras que la DMT solo tuvo un efecto ansiogénico en animales adolescentes. Los adultos tratados con DMT no presentaron diferencias en relación a los animales control. Nuevamente fue posible evidenciar una mayor variabilidad de los efectos del DMT entre edades analizadas.

En conjunto, los resultados obtenidos indican que los psicodélicos DMT e ibogaína inducen efectos comportamentales diferentes en adultos y adolescentes, lo que sugiere diferencias a nivel neurobiológico relevantes a considerar en el estudio de las acciones centrales de las sustancias psicodélicas.

Estos resultados evidencian la necesidad de desarrollar más protocolos que indaguen en las diferencias del efecto de estos compuestos sobre animales de experimentación de distintas edades. En particular, resulta necesario abordar el análisis de ansiedad experimental luego del tratamiento

con DMT con modelos distintos a los ya utilizados, para buscar más claridad y consenso sobre los resultados, aún no existente en la literatura.

Además, es importante ahondar en los mecanismos moleculares que subyacen a las diferencias encontradas entre adultos y adolescentes. En este sentido, inmediatamente luego de la evaluación de la ansiedad experimental, los animales fueron anestesiados, sacrificados, y sus cerebros disecados para realizar estudios moleculares. Específicamente, se diseccionó la corteza prefrontal medial y la amígdala, dos regiones íntimamente relacionadas con los niveles de ansiedad (**Babaev et al., 2018; Kenwood et al., 2022**), para analizar la expresión de receptores serotoninérgicos y glutamatérgicos. Estos experimentos nos darán información sobre la posible afectación en sistemas de neurotransmisión involucrados en las acciones de DMT e ibogaína, y su vinculación con los efectos observados.

Además, abordar el análisis de actividad celular a nivel cerebeloso para el caso de la ibogaína puede resultar clave para comprender mejor las diferencias existentes en el temblor entre edades. Realizar ensayos inmunohistoquímicos para la detección del gen temprano c-fos a nivel del cerebelo, puede aportar pistas en este sentido.

De forma general, los resultados de este trabajo subrayan que a la hora de desarrollar abordajes preclínicos que pretendan entender el potencial terapéutico de drogas psicodélicas, la consideración de la edad de los animales no debe ser dejada de lado. El estudio de las posibles diferencias entre etapas del desarrollo es crítico para la evolución del área de investigación.

Bibliografía

- Allen, S. J., Benton, J. S., Goodhardt, M. J., Haan, E. A., Sims, N. R., Smith, C. C. T., Spillane, J. A., Bowen, D. M., & Davison, A. N. (1983). Biochemical evidence of selective nerve cell changes in the normal ageing human and rat brain. *Journal of Neurochemistry*, *41*(1), 256–265. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.1983.tb11837.x>
- Alper, K. R. (2001). Chapter 1 Ibogaine: A review. In *The Alkaloids: Chemistry and Biology* (Vol. 56, pp. 1–38). Elsevier. [https://doi.org/10.1016/S0099-9598\(01\)56005-8](https://doi.org/10.1016/S0099-9598(01)56005-8)
- Anthony, J. C., & Petronis, K. R. (1995). Early-onset drug use and risk of later drug problems. *Drug and Alcohol Dependence*, *40*(1), 9–15. [https://doi.org/10.1016/0376-8716\(95\)01194-3](https://doi.org/10.1016/0376-8716(95)01194-3)
- Babaev, O., Piletti Chatain, C., & Krueger-Burg, D. (2018). Inhibition in the amygdala anxiety circuitry. *Experimental & Molecular Medicine*, *50*(4), 1–16. <https://doi.org/10.1038/s12276-018-0063-8>
- Baldo, B. A. (2024). The entactogen 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA; ecstasy) as a treatment aid in psychotherapy and its safety concerns. *Archives of Toxicology*, *98*(8), 2409–2427. <https://doi.org/10.1007/s00204-024-03765-8>
- Barker, S. A. (2018). N, n-dimethyltryptamine (Dmt), an endogenous hallucinogen: Past, present, and future research to determine its role and function. *Frontiers in Neuroscience*, *12*, 536. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00536>
- Bates, M. L. S., & Trujillo, K. A. (2021). Use and abuse of dissociative and psychedelic drugs in adolescence. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *203*, 173129. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2021.173129>
- Baumann, M. H., Pablo, J. P., Ali, S. F., Rothman, R. B., & Mash, D. C. (2000). Noribogaine (12-hydroxyibogamine): A biologically active metabolite of the antiaddictive drug ibogaine. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *914*(1), 354–368. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2000.tb05210.x>
- Belgers, M., Leenaars, M., Homberg, J. R., Ritskes-Hoitinga, M., Schellekens, A. F. A., & Hooijmans, C. R. (2016). Ibogaine and addiction in the animal model, a systematic review and meta-analysis. *Translational Psychiatry*, *6*(5), e826–e826. <https://doi.org/10.1038/tp.2016.71>
- Bhattacharyya, S., Puri, S., Miledi, R., & Panicker, M. M. (2002). Internalization and recycling of 5-HT 2A receptors activated by serotonin and protein kinase C-mediated mechanisms. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *99*(22), 14470–14475. <https://doi.org/10.1073/pnas.212517999>
- Brenhouse, H. C., & Andersen, S. L. (2011). Developmental trajectories during adolescence in males and females: A cross-species understanding of underlying brain changes. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *35*(8), 1687–1703. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2011.04.013>
- Brown, T. K. (2013). Ibogaine in the treatment of substance dependence. *Curr Drug Abuse Rev*, *6*(1):3-16. <https://doi.org/10.2174/15672050113109990001>
- Brown, T. K., & Alper, K. (2018). Treatment of opioid use disorder with ibogaine: Detoxification and drug use outcomes. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, *44*(1), 24–36. <https://doi.org/10.1080/00952990.2017.1320802>

- Brown, T. K., Noller, G. E., & Denenberg, J. O. (2019). Ibogaine and subjective experience: Transformative states and psychopharmacotherapy in the treatment of opioid use disorder. *Journal of Psychoactive Drugs*, 51(2), 155–165. <https://doi.org/10.1080/02791072.2019.1598603>
- Bunney, W. E., Hippus, H., Laakmann, G., & Schmauss, M. (Eds.). (1990). *Neuropsychopharmacology: 1 and 2 proceedings of the xvith c. I. N. P. Congress, munich, august, 15–19, 1988*. Springer Berlin Heidelberg. <https://doi.org/10.1007/978-3-642-74034-3>
- Cameron, L. P., Benson, C. J., DeFelice, B. C., Fiehn, O., & Olson, D. E. (2019). Chronic, intermittent microdoses of the psychedelic *n*, *n*-dimethyltryptamine (Dmt) produce positive effects on mood and anxiety in rodents. *ACS Chemical Neuroscience*, 10(7), 3261–3270. <https://doi.org/10.1021/acscemneuro.8b00692>
- Cameron, L. P., Benson, C. J., Dunlap, L. E., & Olson, D. E. (2018). Effects of *n*, *n*-dimethyltryptamine on rat behaviors relevant to anxiety and depression. *ACS Chemical Neuroscience*, 9(7), 1582–1590. <https://doi.org/10.1021/acscemneuro.8b00134>
- Cappendijk, S. L. T., & Dzoljic, M. R. (1993). Inhibitory effects of ibogaine on cocaine self-administration in rats. *European Journal of Pharmacology*, 241(2–3), 261–265. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(93\)90212-Z](https://doi.org/10.1016/0014-2999(93)90212-Z)
- Carbonaro, T. M., & Gatch, M. B. (2016). Neuropharmacology of n,n-dimethyltryptamine. *Brain Research Bulletin*, 126, 74–88. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2016.04.016>
- Casey, B. J., & Jones, R. M. (2010). Neurobiology of the adolescent brain and behavior: Implications for substance use disorders. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 49(12), 1189–1201. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2010.08.017>
- Castro-Neto, E. F. D., Cunha, R. H. D., Silveira, D. X. D., Yonamine, M., Gouveia, T. L. F., Cavalheiro, E. A., Amado, D., & Naffah-Mazzacoratti, M. D. G. (2013). Changes in aminoacidergic and monoaminergic neurotransmission in the hippocampus and amygdala of rats after ayahuasca ingestion. *World Journal of Biological Chemistry*, 4(4), 141. <https://doi.org/10.4331/wjbc.v4.i4.141>
- Chambers, R. A., Taylor, J. R., & Potenza, M. N. (2003). Developmental neurocircuitry of motivation in adolescence: A critical period of addiction vulnerability. *American Journal of Psychiatry*, 160(6), 1041–1052. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.6.1041>
- Chen Shih, J., & Young, H. (1978). The alteration of serotonin binding sites in aged human brain. *Life Sciences*, 23(14), 1441–1448. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(78\)90125-X](https://doi.org/10.1016/0024-3205(78)90125-X)
- Chung, Y. H., Joo, K. M., Kim, M. J., & Cha, C. I. (2003). Age-related changes in the distribution of Nav1.1 and Nav1.2 in rat cerebellum: *NeuroReport*, 14(6), 841–845. <https://doi.org/10.1097/00001756-200305060-00013>
- Chung, Y. H., Shin, C.-M., Kim, M. J., Lee, B. K., & Cha, C. I. (2001). Age-related changes in the distribution of Kv1.1 and Kv1.2 channel subunits in the rat cerebellum. *Brain Research*, 897(1–2), 193–198. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(01\)02124-2](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(01)02124-2)
- Cocchi, V., Gasperini, S., Hrelia, P., Tirri, M., Marti, M., & Lenzi, M. (2020). Novel psychoactive phenethylamines: Impact on genetic material. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(24), 9616. <https://doi.org/10.3390/ijms21249616>
- Cohen, I., & Vogel, W. H. (1972). Determination and physiological disposition of dimethyltryptamine and diethyltryptamine in rat brain, liver and plasma. *Biochemical Pharmacology*, 21(8), 1214–1216. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(72\)90119-0](https://doi.org/10.1016/0006-2952(72)90119-0)
- CONAD (2010), Resolução CONAD nº 1/2010, Governo de la República Federativa de Brasil, ISSN: 1677-7042, Brasil.

- Correa-Netto, N. F., Masukawa, M. Y., Nishide, F., Galfano, G. S., Tamura, F., Shimizo, M. K., Marcato, M. P., Santos Junior, J. G., & Linardi, A. (2017). An ontogenic study of the behavioral effects of chronic intermittent exposure to ayahuasca in mice. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, *50*(7), e6036. <https://doi.org/10.1590/1414-431x20176036>
- Cullen, K. R., Amatya, P., Roback, M. G., Albott, C. S., Westlund Schreiner, M., Ren, Y., Eberly, L. E., Carstedt, P., Samikoglu, A., Gunlicks-Stoessel, M., Reigstad, K., Horek, N., Tye, S., Lim, K. O., & Klimes-Dougan, B. (2018). Intravenous ketamine for adolescents with treatment-resistant depression: An open-label study. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, *28*(7), 437–444. <https://doi.org/10.1089/cap.2018.0030>
- Curtin SC, Heron M. Death Rates Due to Suicide and Homicide Among Persons Aged 10-24: United States, 2000-2017. NCHS Data Brief. 2019 Oct;(352):1-8. PMID: 31751202.
- Daldegan-Bueno, D., Simionato, N. M., Favaro, V. M., & Maia, L. O. (2023). The current state of ayahuasca research in animal models: A systematic review. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, *125*, 110738. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2023.110738>
- Davis, A. K., Barrett, F. S., May, D. G., Cosimano, M. P., Sepeda, N. D., Johnson, M. W., Finan, P. H., & Griffiths, R. R. (2021). Effects of psilocybin-assisted therapy on major depressive disorder: A randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*, *78*(5), 481. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2020.3285>
- Davis, A. K., So, S., Lancelotta, R., Barsuglia, J. P., & Griffiths, R. R. (2019). 5-methoxy- *N,N* -dimethyltryptamine (5-meo-dmt) used in a naturalistic group setting is associated with unintended improvements in depression and anxiety. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, *45*(2), 161–169. <https://doi.org/10.1080/00952990.2018.1545024>
- De Vos, C. M. H., Mason, N. L., & Kuypers, K. P. C. (2021). Psychedelics and neuroplasticity: A systematic review unraveling the biological underpinnings of psychedelics. *Frontiers in Psychiatry*, *12*, 724606. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.724606>
- Dillon, K. A., Gross-Isseroff, R., Israeli, M., & Biegon, A. (1991). Autoradiographic analysis of serotonin 5-HT_{1A} receptor binding in the human brain postmortem: Effects of age and alcohol. *Brain Research*, *554*(1–2), 56–64. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(91\)90171-Q](https://doi.org/10.1016/0006-8993(91)90171-Q)
- Dinopoulos, A., Dori, I., & Parnavelas, J. G. (1997). The serotonin innervation of the basal forebrain shows a transient phase during development. *Developmental Brain Research*, *99*(1), 38–52. [https://doi.org/10.1016/S0165-3806\(96\)00198-8](https://doi.org/10.1016/S0165-3806(96)00198-8)
- Donovan, L. L., Johansen, J. V., Ros, N. F., Jaber, E., Linnet, K., Johansen, S. S., Ozenne, B., Issazadeh-Navikas, S., Hansen, H. D., & Knudsen, G. M. (2021). Effects of a single dose of psilocybin on behaviour, brain 5-HT_{2A} receptor occupancy and gene expression in the pig. *European Neuropsychopharmacology*, *42*, 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2020.11.013>
- Dos Santos, R. G., Bouso, J. C., & Hallak, J. E. C. (2017). The antiaddictive effects of ibogaine: A systematic literature review of human studies. *Journal of Psychedelic Studies*, *1*(1), 20–28. <https://doi.org/10.1556/2054.01.2016.001>
- Dos Santos, R. G., & Hallak, J. E. C. (2021). Ayahuasca, an ancient substance with traditional and contemporary use in neuropsychiatry and neuroscience. *Epilepsy & Behavior*, *121*, 106300. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.04.053>
- Dos Santos, R. G., Osório, F. L., Crippa, J. A. S., & Hallak, J. E. C. (2016). Antidepressive and anxiolytic effects of ayahuasca: A systematic literature review of animal and human studies. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, *38*(1), 65–72. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2015-1701>

- Dow-Edwards, D., MacMaster, F. P., Peterson, B. S., Niesink, R., Andersen, S., & Braams, B. R. (2019). Experience during adolescence shapes brain development: From synapses and networks to normal and pathological behavior. *Neurotoxicology and Teratology*, *76*, 106834. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2019.106834>
- Dwyer, J. B., Landeros-Weisenberger, A., Johnson, J. A., Londono Tobon, A., Flores, J. M., Nasir, M., Couloures, K., Sanacora, G., & Bloch, M. H. (2021). Efficacy of intravenous ketamine in adolescent treatment-resistant depression: A randomized midazolam-controlled trial. *American Journal of Psychiatry*, *178*(4), 352–362. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.20010018>
- Favaro, V. M., Yonamine, M., Soares, J. C. K., & Oliveira, M. G. M. (2015). Effects of long-term ayahuasca administration on memory and anxiety in rats. *PLOS ONE*, *10*(12), e0145840. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0145840>
- Field, A. (2013). *Discovering statistics using IBM SPSS statistics* (4th ed.). SAGE Publications.
- Fone, K. C. F., Robinson, A. J., & Marsden, C. A. (1991). Characterization of the 5-HT receptor subtypes involved in the motor behaviours produced by intrathecal administration of 5-HT agonists in rats. *British Journal of Pharmacology*, *103*(2), 1547–1555. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1991.tb09825.x>
- Glennon, R. A., Titeler, M., & McKenney, J. D. (1984). Evidence for 5-HT₂ involvement in the mechanism of action of hallucinogenic agents. *Life Sciences*, *35*(25), 2505–2511. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(84\)90436-3](https://doi.org/10.1016/0024-3205(84)90436-3)
- Glick, S. D., Rossman, K., Rao, N. C., Maisonneuve, I. M., & Carlson, J. N. (1992). Effects of ibogaine on acute signs of morphine withdrawal in rats: Independence from tremor. *Neuropharmacology*, *31*(5), 497–500. [https://doi.org/10.1016/0028-3908\(92\)90089-8](https://doi.org/10.1016/0028-3908(92)90089-8)
- Glick, S. D., Rossman, K., Steindorf, S., Maisonneuve, I. M., & Carlson, J. N. (1991). Effects and aftereffects of ibogaine on morphine self-administration in rats. *European Journal of Pharmacology*, *195*(3), 341–345. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(91\)90474-5](https://doi.org/10.1016/0014-2999(91)90474-5)
- Godinho, A.F., Mc, S., Jd, K., Horta, D.F., Anselmo, F., & DeFraia, D. (2017). Ayahuasca Modifies Amphetamine Self Ingestion and Modifies Anxiety and Locomotor Activity in Adolescent Rats. *Electronic Journal of Biology*, *13*.
- González, J., Prieto, J. P., Rodríguez, P., Cavelli, M., Benedetto, L., Mondino, A., Pazos, M., Seoane, G., Carrera, I., Scorza, C., & Torterolo, P. (2018). Ibogaine acute administration in rats promotes wakefulness, long-lasting rem sleep suppression, and a distinctive motor profile. *Frontiers in Pharmacology*, *9*, 374. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00374>
- Good, M., Joel, Z., Benway, T., Routledge, C., Timmermann, C., Erritzoe, D., Weaver, R., Allen, G., Hughes, C., Topping, H., Bowman, A., & James, E. (2023). Pharmacokinetics of n,n-dimethyltryptamine in humans. *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, *48*(3), 311–327. <https://doi.org/10.1007/s13318-023-00822-y>
- Gould, T. D., Dao, D. T., & Kovacsics, C. E. (2009). The open field test. In T. D. Gould (Ed.), *Mood and Anxiety Related Phenotypes in Mice* (Vol. 42, pp. 1–20). Humana Press. https://doi.org/10.1007/978-1-60761-303-9_1
- Griffiths, R. R., Johnson, M. W., Carducci, M. A., Umbricht, A., Richards, W. A., Richards, B. D., Cosimano, M. P., & Klindinst, M. A. (2016). Psilocybin produces substantial and sustained decreases in depression and anxiety in patients with life-threatening cancer: A randomized double-blind trial. *Journal of Psychopharmacology*, *30*(12), 1181–1197. <https://doi.org/10.1177/0269881116675513>
- Haberzettl, R., Bert, B., Fink, H., & Fox, M. A. (2013). Animal models of the serotonin syndrome: A systematic review. *Behavioural Brain Research*, *256*, 328–345. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2013.08.045>
- Haberzettl, R., Fink, H., & Bert, B. (2014). Role of 5-HT_{1A}- and 5-HT_{2A} receptors for the murine model of the serotonin syndrome. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, *70*(2), 129–133. <https://doi.org/10.1016/j.vascn.2014.07.003>

- Halberstadt, A. L., Chatha, M., Klein, A. K., Wallach, J., & Brandt, S. D. (2020). Correlation between the potency of hallucinogens in the mouse head-twitch response assay and their behavioral and subjective effects in other species. *Neuropharmacology*, *167*, 107933. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2019.107933>
- Halberstadt, A. L., & Geyer, M. A. (2016). Effect of hallucinogens on unconditioned behavior. In A. L. Halberstadt, F. X. Vollenweider, & D. E. Nichols (Eds.), *Behavioral Neurobiology of Psychedelic Drugs* (Vol. 36, pp. 159–199). Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/7854_2016_466
- Heal, D. J., Smith, S. L., Belouin, S. J., & Henningfield, J. E. (2023). Psychedelics: Threshold of a therapeutic revolution. *Neuropharmacology*, *236*, 109610. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2023.109610>
- Henrique, R. M. F., Rocha, E., Reis, A., Marcos, R., Oliveira, M. H., Silva, M. W., & Monteiro, R. A. F. (2001). Age-related changes in rat cerebellar basket cells: A quantitative study using unbiased stereological methods. *Journal of Anatomy*, *198*(6), 727–736. <https://doi.org/10.1046/j.1469-7580.2001.19860727.x>
- Heslop, K. E., & Curzon, G. (1999). Effect of reserpine on behavioural responses to agonists at 5-HT_{1A}, 5-HT_{1B}, 5-HT_{2A}, and 5-HT_{2C} receptor subtypes. *Neuropharmacology*, *38*(6), 883–891. [https://doi.org/10.1016/S0028-3908\(99\)00002-7](https://doi.org/10.1016/S0028-3908(99)00002-7)
- Instituto nacional de estadística (2013), Encuesta Nacional de Adolescencia y Juventud (ENAJ), Gobierno de la República Oriental del Uruguay, ISBN 978-9974-715-33-2, Montevideo, Uruguay
- Instituto nacional de estadística (2018), Encuesta Nacional de Adolescencia y Juventud (ENAJ), Gobierno de la República Oriental del Uruguay, ISBN 978-9974-902-31-2, Montevideo, Uruguay
- Ismail, F. Y., Fatemi, A., & Johnston, M. V. (2017). Cerebral plasticity: Windows of opportunity in the developing brain. *European Journal of Paediatric Neurology*, *21*(1), 23–48. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2016.07.007>
- Johnston, L. D., Miech, R. A., O'Malley, P. M., Bachman, J. G., Schulenberg, J. E., & Patrick, M. E. (2020). Monitoring the Future national survey results on drug use 1975–2019: Overview, key findings on adolescent drug use. Ann Arbor: Institute for Social Research, University of Michigan
- Junta Nacional de Drogas (2022), IX Encuesta Nacional sobre consumo de drogas en estudiantes de enseñanza media, Gobierno de la República Oriental del Uruguay, ISBN: 978-9974-742-56-7, Montevideo, Uruguay.
- Kangaslampi, S., & Zijlmans, J. (2023). MDMA-assisted psychotherapy for PTSD in adolescents: Rationale, potential, risks, and considerations. *European Child & Adolescent Psychiatry*. <https://doi.org/10.1007/s00787-023-02310-9>
- Kawabata, S. (2022). Excessive/aberrant and maladaptive synaptic plasticity: A hypothesis for the pathogenesis of alzheimer's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, *14*, 913693. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.913693>
- Kelmendi, B., Kaye, A. P., Pittenger, C., & Kwan, A. C. (2022). Psychedelics. *Current Biology*, *32*(2), R63–R67. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2021.12.009>
- Kenwood, M. M., Kalin, N. H., & Barbas, H. (2022). The prefrontal cortex, pathological anxiety, and anxiety disorders. *Neuropsychopharmacology*, *47*(1), 260–275. <https://doi.org/10.1038/s41386-021-01109-z>
- Kettner, H., Roseman, L., Gazzaley, A., Carhart-Harris, R. L., & Pasquini, L. (2024). Effects of psychedelics in older adults: A prospective cohort study. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, *32*(9), 1047–1059. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2024.05.007>
- Kim, S. A. (2021). 5-ht_{1a} and 5-ht_{2a} signaling, desensitization, and downregulation: Serotonergic dysfunction and abnormal receptor density in schizophrenia and the prodrome. *Cureus*. <https://doi.org/10.7759/cureus.15811>

- Knapp, D. J., Sim-Selley, L. J., Breese, G. R., & Overstreet, D. H. (2000). Selective breeding of 5-HT_{1A} receptor-mediated responses: Application to emotion and receptor action. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *67*(4), 701–708. [https://doi.org/10.1016/S0091-3057\(00\)00415-9](https://doi.org/10.1016/S0091-3057(00)00415-9)
- Köck, P., Froelich, K., Walter, M., Lang, U., & Dürsteler, K. M. (2022). A systematic literature review of clinical trials and therapeutic applications of ibogaine. *Journal of Substance Abuse Treatment*, *138*, 108717. <https://doi.org/10.1016/j.jsat.2021.108717>
- Kolyaduke, O. V., & Hughes, R. N. (2013). Increased anxiety-related behavior in male and female adult rats following early and late adolescent exposure to 3,4-methylenedioxymethamphetamine (Mdma). *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *103*(4), 742–749. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2012.12.004>
- Konstantoudaki, X., Chalkiadaki, K., Vasileiou, E., Kalemaki, K., Karagogeos, D., & Sidiropoulou, K. (2018). Prefrontal cortical-specific differences in behavior and synaptic plasticity between adolescent and adult mice. *Journal of Neurophysiology*, *119*(3), 822–833. <https://doi.org/10.1152/jn.00189.2017>
- Larsen, B., & Luna, B. (2018). Adolescence as a neurobiological critical period for the development of higher-order cognition. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *94*, 179–195. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.09.005>
- Lima, L.-M., Ferreira, S. M., Ávila, A.-A. L., Perazzo, F. F., Schneedorf, J. M., Hinsberger, A., & Carvalho, J. C. T. (2007). Les effets de l'ayahuasca sur le système nerveux central: Étude comportementale. *Phytothérapie*, *5*(5), 254–257. <https://doi.org/10.1007/s10298-007-0266-y>
- Loizaga-Velder, A., & Verres, R. (2014). Therapeutic effects of ritual ayahuasca use in the treatment of substance dependence—Qualitative results. *Journal of Psychoactive Drugs*, *46*(1), 63–72. <https://doi.org/10.1080/02791072.2013.873157>
- Lowe, H., Toyang, N., Steele, B., Grant, J., Ali, A., Gordon, L., & Ngwa, W. (2022). Psychedelics: Alternative and potential therapeutic options for treating mood and anxiety disorders. *Molecules*, *27*(8), 2520. <https://doi.org/10.3390/molecules27082520>
- Ly, C., Greb, A. C., Cameron, L. P., Wong, J. M., Barragan, E. V., Wilson, P. C., Burbach, K. F., Soltanzadeh Zarandi, S., Sood, A., Paddy, M. R., Duim, W. C., Dennis, M. Y., McAllister, A. K., Ori-McKenney, K. M., Gray, J. A., & Olson, D. E. (2018). Psychedelics promote structural and functional neural plasticity. *Cell Reports*, *23*(11), 3170–3182. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.05.022>
- Ly, C., Greb, A. C., Vargas, M. V., Duim, W. C., Grodzki, A. C. G., Lein, P. J., & Olson, D. E. (2021). Transient stimulation with psychoplastogens is sufficient to initiate neuronal growth. *ACS Pharmacology & Translational Science*, *4*(2), 452–460. <https://doi.org/10.1021/acspsci.0c00065>
- Marcusson, J. O., Morgan, D. G., Winblad, B., & Finch, C. E. (1984). Serotonin-2 binding sites in human frontal cortex and hippocampus. Selective loss of S-2A sites with age. *Brain Research*, *311*(1), 51–56. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(84\)91397-0](https://doi.org/10.1016/0006-8993(84)91397-0)
- Marek, G. J., & Schoepp, D. D. (2021). Cortical influences of serotonin and glutamate on layer V pyramidal neurons. In *Progress in Brain Research* (Vol. 261, pp. 341–378). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2020.11.002>
- Marguilho, M., Figueiredo, I., & Castro-Rodrigues, P. (2023). A unified model of ketamine's dissociative and psychedelic properties. *Journal of Psychopharmacology*, *37*(1), 14–32. <https://doi.org/10.1177/02698811221140011>
- Marton, S., González, B., Rodríguez-Bottero, S., Miquel, E., Martínez-Palma, L., Pazos, M., Prieto, J. P., Rodríguez, P., Sames, D., Seoane, G., Scorza, C., Cassina, P., & Carrera, I. (2019). Ibogaine administration modifies gdnf and bdnf expression in brain regions involved in mesocorticolimbic and nigral dopaminergic circuits. *Frontiers in Pharmacology*, *10*, 193. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00193>

- Mash, D. C., Duque, L., Page, B., & Allen-Ferdinand, K. (2018). Ibogaine detoxification transitions opioid and cocaine abusers between dependence and abstinence: Clinical observations and treatment outcomes. *Frontiers in Pharmacology*, *9*, 529. <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00529>
- Mash, D. C., Kovera, C. A., Pablo, J., Tyndale, R. F., Ervin, F. D., Williams, I. C., Singleton, E. G., & Mayor, M. (2000). Ibogaine: Complex pharmacokinetics, concerns for safety, and preliminary efficacy measures. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *914*(1), 394–401. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2000.tb05213.x>
- Miwa, H. (2007). Rodent models of tremor. *The Cerebellum*, *6*(1), 66–72. <https://doi.org/10.1080/14734220601016080>
- Murnane, K. S. (2018). The renaissance in psychedelic research: What do preclinical models have to offer. In *Progress in Brain Research* (Vol. 242, pp. 25–67). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/bs.pbr.2018.08.003>
- Muschamp, J. W., Regina, M. J., Hull, E. M., Winter, J. C., & Rabin, R. A. (2004). Lysergic acid diethylamide and [–]-2,5-dimethoxy-4-methylamphetamine increase extracellular glutamate in rat prefrontal cortex. *Brain Research*, *1023*(1), 134–140. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2004.07.044>
- Muttoni, S., Ardissino, M., & John, C. (2019). Classical psychedelics for the treatment of depression and anxiety: A systematic review. *Journal of Affective Disorders*, *258*, 11–24. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.07.076>
- Nichols, D. E. (2016). Psychedelics. *Pharmacological Reviews*, *68*(2), 264–355. <https://doi.org/10.1124/pr.115.011478>
- Nichols, D., Johnson, M., & Nichols, C. (2017). Psychedelics as medicines: An emerging new paradigm. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, *101*(2), 209–219. <https://doi.org/10.1002/cpt.557>
- Nogueira, M., Ferreira Golbert, D. C., Menezes, R., Nóbrega De Almeida, R., Galvão-Coelho, N. L., Siroky, A. N., Lima, T. Z., Maia, H., Leão, K. E., & Leão, R. N. (2024). Serotonergic psychedelic 5-MeO-DMT alters plasticity-related gene expression and generates anxiolytic effects in stressed mice. *Molecular Psychiatry*. <https://doi.org/10.1038/s41380-024-02655-w>
- Noller, G. E., Frampton, C. M., & Yazar-Klosinski, B. (2018). Ibogaine treatment outcomes for opioid dependence from a twelve-month follow-up observational study. *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, *44*(1), 37–46. <https://doi.org/10.1080/00952990.2017.1310218>
- O’Hearn, E., & Molliver, M. E. (1997). The olivocerebellar projection mediates ibogaine-induced degeneration of purkinje cells: A model of indirect, trans-synaptic excitotoxicity. *The Journal of Neuroscience*, *17*(22), 8828–8841. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.17-22-08828.1997>
- Olson, D. E. (2018). Psychoplastogens: A promising class of plasticity-promoting neurotherapeutics. *Journal of Experimental Neuroscience*, *12*, 117906951880050. <https://doi.org/10.1177/1179069518800508>
- Olson, D. E. (2022). Biochemical mechanisms underlying psychedelic-induced neuroplasticity. *Biochemistry*, *61*(3), 127–136. <https://doi.org/10.1021/acs.biochem.1c00812>
- Osório, F. D. L., Sanches, R. F., Macedo, L. R., Dos Santos, R. G., Maia-de-Oliveira, J. P., Wichert-Ana, L., De Araujo, D. B., Riba, J., Crippa, J. A., & Hallak, J. E. (2015). Antidepressant effects of a single dose of ayahuasca in patients with recurrent depression: A preliminary report. *Revista Brasileira de Psiquiatria*, *37*(1), 13–20. <https://doi.org/10.1590/1516-4446-2014-1496>
- O’Hearn, E., Long, D. B., & Molliver, M. E. (1993). Ibogaine induces glial activation in parasagittal zones of the cerebellum. *NeuroReport*, *4*(3), 299–302. <https://doi.org/10.1097/00001756-199303000-00018>
- Palay SL, Chan-Palay (1974) Cerebellar Cortex. Cytology and Organization Berlin: Springer

- Palhano-Fontes, F., Barreto, D., Onias, H., Andrade, K. C., Novaes, M. M., Pessoa, J. A., Mota-Rolim, S. A., Osório, F. L., Sanches, R., Dos Santos, R. G., Tófoli, L. F., De Oliveira Silveira, G., Yonamine, M., Riba, J., Santos, F. R., Silva-Junior, A. A., Alchieri, J. C., Galvão-Coelho, N. L., Lobão-Soares, B., ... Araújo, D. B. (2019). Rapid antidepressant effects of the psychedelic ayahuasca in treatment-resistant depression: A randomized placebo-controlled trial. *Psychological Medicine*, *49*(4), 655–663. <https://doi.org/10.1017/S0033291718001356>
- Palhano-Fontes, F., Soares, B. L., Galvão-Coelho, N. L., Arcoverde, E., & Araujo, D. B. (2021). Ayahuasca for the treatment of depression. In F. S. Barrett & K. H. Preller (Eds.), *Disruptive Psychopharmacology* (Vol. 56, pp. 113–124). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/7854_2021_277
- Parsons, M. J., Benca, R. M., Brownfield, M. S., & Behan, M. (2001). Age-associated changes in the serotonergic system in rat superior colliculus and pretectum. *Brain Research Bulletin*, *55*(3), 435–444. [https://doi.org/10.1016/S0361-9230\(01\)00537-8](https://doi.org/10.1016/S0361-9230(01)00537-8)
- Peyrovian, B., McIntyre, R. S., Phan, L., Lui, L. M. W., Gill, H., Majeed, A., Chen-Li, D., Nasri, F., & Rosenblat, J. D. (2020). Registered clinical trials investigating ketamine for psychiatric disorders. *Journal of Psychiatric Research*, *127*, 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2020.03.020>
- Phoumthippavong, V., Barthas, F., Hassett, S., & Kwan, A. C. (2016). Longitudinal effects of ketamine on dendritic architecture *in vivo* in the mouse medial frontal cortex. *Eneuro*, *3*(2), ENEURO.0133-15.2016. <https://doi.org/10.1523/ENEURO.0133-15.2016>
- Pic-Taylor, A., Da Motta, L. G., De Moraes, J. A., Junior, W. M., Santos, A. D. F. A., Campos, L. A., Mortari, M. R., Von Zuben, M. V., & Caldas, E. D. (2015). Behavioural and neurotoxic effects of ayahuasca infusion (Banisteriopsis caapi and Psychotria viridis) in female Wistar rat. *Behavioural Processes*, *118*, 102–110. <https://doi.org/10.1016/j.beproc.2015.05.004>
- Piper, B., & Meyer, J. (2004). Memory deficit and reduced anxiety in young adult rats given repeated intermittent MDMA treatment during the periadolescent period. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, *79*(4), 723–731. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2004.10.001>
- Popik, P., & Wróbel, M. (2001). Chapter 12 Anxiogenic action of ibogaine. In *The Alkaloids: Chemistry and Biology* (Vol. 56, pp. 227–233). Elsevier. [https://doi.org/10.1016/S0099-9598\(01\)56016-2](https://doi.org/10.1016/S0099-9598(01)56016-2)
- Prut, L., & Belzung, C. (2003). The open field as a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety-like behaviors: A review. *European Journal of Pharmacology*, *463*(1–3), 3–33. [https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(03\)01272-X](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(03)01272-X)
- Rajwani, K. (2022). Should adolescents be included in emerging psychedelic research? *Canadian Journal of Bioethics*, *5*(2), 36. <https://doi.org/10.7202/1089784ar>
- Rice, D., & Barone, S. (2000). Critical periods of vulnerability for the developing nervous system: Evidence from humans and animal models. *Environmental Health Perspectives*, *108*(suppl 3), 511–533. <https://doi.org/10.1289/ehp.00108s3511>
- Robson, L., Gower, A. J., Kendall, D. A., & Marsden, C. A. (1993). Age-related behavioural, neurochemical and radioligand binding changes in the central 5-HT system of Sprague-Dawley rats. *Psychopharmacology*, *113*(2), 274–281. <https://doi.org/10.1007/BF02245710>
- Rodríguez, P., Urbanavicius, J., Prieto, J. P., Fabius, S., Reyes, A. L., Havel, V., Sames, D., Scorza, C., & Carrera, I. (2020). A single administration of the atypical psychedelic ibogaine or its metabolite noribogaine induces an antidepressant-like effect in rats. *ACS Chemical Neuroscience*, *11*(11), 1661–1672. <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.0c00152>
- Rosier, A., Dupont, P., Peuskens, J., Bormans, G., Vandenberghe, R., Maes, M., De Groot, T., Schiepers, C., Verbruggen, A., & Mortelmans, L. (1996). Visualisation of loss of 5-HT_{2A} receptors with age in healthy volunteers using

- [18F]altanserin and positron emission tomographic imaging. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 68(1), 11–22. [https://doi.org/10.1016/S0925-4927\(96\)02806-5](https://doi.org/10.1016/S0925-4927(96)02806-5)
- Sanches, R. F., De Lima Osório, F., Dos Santos, R. G., Macedo, L. R. H., Maia-de-Oliveira, J. P., Wichert-Ana, L., De Araujo, D. B., Riba, J., Crippa, J. A. S., & Hallak, J. E. C. (2016). Antidepressant effects of a single dose of ayahuasca in patients with recurrent depression: A spect study. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 36(1), 77–81. <https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000436>
- Scallet, A. C., Ye, X., Rountree, R., Nony, P., & Ali, S. F. (1996). Ibogaine produces neurodegeneration in rat, but not mouse, cerebellum: Neurohistological biomarkers of purkinje cell loss. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 801(1), 217–226. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1996.tb17444.x>
- Scruggs, J. L., Patel, S., Bubser, M., & Deutch, A. Y. (2000). Doi-induced activation of the cortex: Dependence on 5-HT_{2A} heteroreceptors on thalamocortical glutamatergic neurons. *The Journal of Neuroscience*, 20(23), 8846–8852. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.20-23-08846.2000>
- Seibenhener, M. L., & Wooten, M. C. (2015). Use of the open field maze to measure locomotor and anxiety-like behavior in mice. *Journal of Visualized Experiments*, 96, 52434. <https://doi.org/10.3791/52434>
- Sershen, H., Hashim, A., & Lajtha, A. (1994). Ibogaine reduces preference for cocaine consumption in C57BL/6By mice. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 47(1), 13–19. [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(94\)90105-8](https://doi.org/10.1016/0091-3057(94)90105-8)
- Shah, N. S., & Hedden, M. P. (1978). Behavioral effects and metabolic fate of N,N-dimethyltryptamine in mice pretreated with β -diethylaminoethyl-diphenylpropylacetate (SKF 525-A), iproniazid and chlorpromazine. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 8(4), 351–356. [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(78\)90070-9](https://doi.org/10.1016/0091-3057(78)90070-9)
- Shahar, O., Botvinnik, A., Esh-Zuntz, N., Brownstien, M., Wolf, R., Lotan, A., Wolf, G., Lerer, B., & Lifschytz, T. (2022). Role of 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT_{1A} and taar1 receptors in the head twitch response induced by 5-hydroxytryptophan and psilocybin: Translational implications. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(22), 14148. <https://doi.org/10.3390/ijms232214148>
- Shokry, I. M., Callanan, J. J., Sousa, J., & Tao, R. (2016). New insights on different response of mdma-elicited serotonin syndrome to systemic and intracranial administrations in the rat brain. *PLOS ONE*, 11(5), e0155551. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0155551>
- Siegel, A. N., Meshkat, S., Benitah, K., Lipsitz, O., Gill, H., Lui, L. M. W., Teopiz, K. M., McIntyre, R. S., & Rosenblat, J. D. (2021). Registered clinical studies investigating psychedelic drugs for psychiatric disorders. *Journal of Psychiatric Research*, 139, 71–81. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.05.019>
- Sitaram, B. R., Lockett, L., Talomsin, R., Blackman, G. L., & McLeod, W. R. (1987). In vivo metabolism of 5-methoxy-N,N-dimethyltryptamine and N,N-dimethyltryptamine in the rat. *Biochemical Pharmacology*, 36(9), 1509–1512. [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(87\)90118-3](https://doi.org/10.1016/0006-2952(87)90118-3)
- Spear, L. P. (2000). The adolescent brain and age-related behavioral manifestations. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 24(4), 417–463. [https://doi.org/10.1016/S0149-7634\(00\)00014-2](https://doi.org/10.1016/S0149-7634(00)00014-2)
- Steinberg, L. (2005). Cognitive and affective development in adolescence. *Trends in Cognitive Sciences*, 9(2), 69–74. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2004.12.005>
- Stone, J. M., Dietrich, C., Edden, R., Mehta, M. A., De Simoni, S., Reed, L. J., Krystal, J. H., Nutt, D., & Barker, G. J. (2012). Ketamine effects on brain GABA and glutamate levels with 1H-MRS: Relationship to ketamine-induced psychopathology. *Molecular Psychiatry*, 17(7), 664–665. <https://doi.org/10.1038/mp.2011.171>
- Tao, R., Shokry, I. M., Callanan, J. J., Adams, H. D., & Ma, Z. (2015). Mechanisms and environmental factors that underlying the intensification of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (Mdma, ecstasy)-induced serotonin syndrome in rats. *Psychopharmacology*, 232(7), 1245–1260. <https://doi.org/10.1007/s00213-014-3759-z>

- Timiras, P. S., Hudson, D. B., & Segall, P. E. (1984). Lifetime brain serotonin: Regional effects of age and precursor availability. *Neurobiology of Aging*, *5*(3), 235–242. [https://doi.org/10.1016/0197-4580\(84\)90068-X](https://doi.org/10.1016/0197-4580(84)90068-X)
- Tricklebank, M. D., Forler, C., & Fozard, J. R. (1984). The involvement of subtypes of the 5-HT₁ receptor and of catecholaminergic systems in the behavioural response to 8-hydroxy-2-(Di-n-propylamino) tetralin in the rat. *European Journal of Pharmacology*, *106*(2), 271–282. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(84\)90714-3](https://doi.org/10.1016/0014-2999(84)90714-3)
- Trulson, M. E., & Howell, G. A. (1984). Ontogeny of the behavioral effects of lysergic acid diethylamide in cats. *Developmental Psychobiology*, *17*(4), 329–346. <https://doi.org/10.1002/dev.420170402>
- Tupper, K. W. (2008). The globalization of ayahuasca: Harm reduction or benefit maximization? *International Journal of Drug Policy*, *19*(4), 297–303. <https://doi.org/10.1016/j.drugpo.2006.11.001>
- UNICEF (2023) UNICEF Annual Report 2022. New York: United Nations Children’s Fund (UNICEF). ISBN: 978-92-806-5461-5
- Vargas, M. V., Meyer, R., Avanes, A. A., Rus, M., & Olson, D. E. (2021). Psychedelics and other psychoplastogens for treating mental illness. *Frontiers in Psychiatry*, *12*, 727117. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.727117>
- Vollenweider, F. X., Vollenweider-Scherpenhuyzen, M. F. I., Bäbler, A., Vogel, H., & Hell, D. (1998). Psilocybin induces schizophrenia-like psychosis in humans via a serotonin-2 agonist action: *NeuroReport*, *9*(17), 3897–3902. <https://doi.org/10.1097/00001756-199812010-00024>
- Walf, A. A., & Frye, C. A. (2007). The use of the elevated plus maze as an assay of anxiety-related behavior in rodents. *Nature Protocols*, *2*(2), 322–328. <https://doi.org/10.1038/nprot.2007.44>
- Wallach, J., Cao, A. B., Calkins, M. M., Heim, A. J., Lanham, J. K., Bonniwell, E. M., Hennessey, J. J., Bock, H. A., Anderson, E. I., Sherwood, A. M., Morris, H., De Klein, R., Klein, A. K., Cuccurazzu, B., Gamrat, J., Fannana, T., Zauhar, R., Halberstadt, A. L., & McCorvy, J. D. (2023). Identification of 5-HT_{2A} receptor signaling pathways associated with psychedelic potential. *Nature Communications*, *14*(1), 8221. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-44016-1>
- Wasko, M. J., Witt-Enderby, P. A., & Surratt, C. K. (2018). Dark classics in chemical neuroscience: Ibogaine. *ACS Chemical Neuroscience*, *9*(10), 2475–2483. <https://doi.org/10.1021/acschemneuro.8b00294>
- Weiss, S. M., Wadsworth, G., Fletcher, A., & Dourish, C. T. (1998). Utility of ethological analysis to overcome locomotor confounds in elevated maze models of anxiety. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *23*(2), 265–271. [https://doi.org/10.1016/S0149-7634\(98\)00027-X](https://doi.org/10.1016/S0149-7634(98)00027-X)
- Whitaker-Azmitia, P. M. (2010). Serotonin and development. In *Handbook of Behavioral Neuroscience* (Vol. 21, pp. 309–323). Elsevier. [https://doi.org/10.1016/S1569-7339\(10\)70086-2](https://doi.org/10.1016/S1569-7339(10)70086-2)
- Wong, D. F., Wagner, H. N., Dannals, R. F., Links, J. M., Frost, J. J., Ravert, H. T., Wilson, A. A., Rosenbaum, A. E., Gjedde, A., Douglass, K. H., Petronis, J. D., Folstein, M. F., Toung, J. K. T., Bums, H. D., & Kuhar, M. J. (1984). Effects of age on dopamine and serotonin receptors measured by positron tomography in the living human brain. *Science*, *226*(4681), 1393–1396. <https://doi.org/10.1126/science.6334363>
- Xu, Z. (2000). A dose-response study of ibogaine-induced neuropathology in the rat cerebellum. *Toxicological Sciences*, *57*(1), 95–101. <https://doi.org/10.1093/toxsci/57.1.95>
- Zetler, G., Back, G., & Iven, H. (1974). Pharmacokinetics in the rat of the hallucinogenic alkaloids harmine and harmaline. *Naunyn-Schmiedeberg’s Archives of Pharmacology*, *285*(3), 273–292. <https://doi.org/10.1007/BF00498996>
- Zetler, G., Singbartl, G., & Schlosser, L. (1972). Cerebral pharmacokinetics of tremor-producing harmala and iboga alkaloids. *Pharmacology*, *7*(4), 237–248. <https://doi.org/10.1159/000136294>

