

Trabajo final de grado  
Licenciatura en Ciencias Biológicas

## EFFECTO ANTIDEPRESIVO DE LA IBOGAÍNA EN RATAS HEMBRA DE ACUERDO A LA FASE DEL CICLO ESTRAL

Clara Lacurcia Amarante

2025

Orientador: José Pedro Prieto  
Co-orientadora: Daniella Agrati

# ÍNDICE

<b>RESUMEN</b>	<b>3</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>4</b>
Sustancias psicodélicas: generalidades	4
Ibogaína	6
Trastorno depresivo mayor	7
Ciclo estral de la hembra y psicodélicos	9
<b>HIPÓTESIS, OBJETIVO GENERAL Y OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b>	<b>11</b>
<b>MATERIALES Y MÉTODOS</b>	<b>12</b>
Animales	12
Determinación de la fase del ciclo estral	12
Droga y dosis	13
Modelos experimentales	13
Evaluación de las conductas asociadas al síndrome serotoninérgico	13
Evaluación de efectos tipo-antidepresivos: Test de Nado Forzado	14
Protocolo experimental	15
Análisis estadístico	16
<b>RESULTADOS</b>	<b>17</b>
Objetivo específico 1: Evaluación de las conductas asociadas al síndrome serotoninérgico	17
Conductas asociadas al síndrome serotoninérgico	17
Locomoción	21
Objetivo específico 2: Evaluación de efectos antidepresivos - Test de Nado Forzado	22
<b>DISCUSIÓN</b>	<b>24</b>
La ibogaína induce comportamientos asociados al síndrome serotoninérgico en hembras en proestro y en metaestro	24
La ibogaína posee un efecto tipo-antidepresivo en ambas fases del ciclo	28
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>32</b>
<b>PERSPECTIVAS</b>	<b>33</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>34</b>

## AGRADECIMIENTOS

A Josepe y Dani, por la confianza que depositaron en mí y por acompañarme en esta etapa con infinita paciencia y cariño. Por desafiar me, enseñarme a pensar críticamente e impulsarme a ir a más.

A Cecilia y Jessika, por su lectura atenta y detallista de la tesina en esta época del año tan complicada, y por sus devoluciones y sugerencias que enriquecieron enormemente el trabajo.

A Ignacio Carrera y Juan Manuel Mesa, por los intercambios y las discusiones, y por la colaboración que hizo posible esta tesina.

Al Laboratorio de Experimentación Animal de Facultad de Ciencias, y en especial a Héctor, Maryam y Fede por cuidar de los animales y ser grandes compañeros de trabajo.

A mis compañeras y compañeros del piso 4 y piso 10, por hacerme sentir siempre bienvenida y parte. A Lu y Euge, porque llegar a un lugar nuevo para hacer la tesis es emocionante, pero es mucho más divertido con amigas tan cerca. A Manu y Ainara, por la compañía y alegría de todos los días, en la oficina o en el bioterio.

A mis amigas y amigos, de todos los mundos y todos los tiempos. Por escucharme hablar largos ratos de este trabajo, hacerme las preguntas más inesperadas y por todo el cariño siempre. A Cami B y Avru, por ser incondicionales y acompañarme en todos los escenarios de la vida, desde una tarde de estudio hasta el campamento más remoto. Todo es más divertido si están ustedes. A Cami T y a Majo, por su apoyo invaluable a lo largo de la carrera, dentro y fuera de la facultad. En especial a Cami, por transitar la carrera codo a codo conmigo, por enseñarme tan pacientemente las Leyes de Mendel y a (intentar) mantener la calma.

A Agus, que además de ser una gran amiga, es una diseñadora increíblemente talentosa que ilustró la carátula de este trabajo en tiempo récord.

A mis padres y a mi hermano Juan, por quererme sin freno y apoyarme incondicionalmente. A mamá, por ser siempre mi primera lectora, mi más importante consejera y una mujer inspiradora, que siempre me hizo sentir todo su amor, y me mostró que este camino es posible. A papá, por estar siempre cerca y ser mi mayor hincha; por escucharme y hacerme sentir su cariño, además de traerme y llevarme unas cuantas veces... A Juan, por su humor contagioso, los mensajitos en el pizarrón y por quererme siempre, incluso cuando se lo hago difícil. Gracias a los tres por *siempre esperarme a cenar*.

A la abuela Elba, una maestra fuera de serie que me enseñó a leer y a siempre tener la túnica limpia y la moña bien atada. Estoy segura que estará muy contenta con este logro.

A la Universidad de la República, por permitirme una educación pública, gratuita y de calidad.

## RESUMEN

Actualmente, el potencial terapéutico de los psicodélicos se encuentra en plena exploración. Estas sustancias producen alteraciones de la percepción, cognición y el estado del ánimo. En este contexto, una sustancia de interés creciente es la ibogaína, un psicodélico atípico que se obtiene de la raíz de la planta *Tabernanthe iboga*. Si bien se ha reportado que la administración aguda de ibogaína es capaz de inducir un efecto antidepresivo en ratas macho, existe un vacío en la literatura preclínica respecto al potencial antidepresivo de la ibogaína en ratas hembra. Esto es especialmente relevante ya que la depresión ocurre con el doble de frecuencia en las mujeres, y los esteroides ováricos, en particular el estradiol, modulan la actividad de sistemas de neurotransmisión involucrados en las acciones de los psicodélicos, como el serotoninérgico y el glutamatérgico.

En base a estos antecedentes, el presente estudio evaluó los efectos comportamentales agudos y el potencial antidepresivo de la ibogaína en ratas hembra, hipotetizando que la intensidad del mismo varía según la fase del ciclo estral. Para contrastar esta hipótesis comparamos la intensidad de las conductas asociadas al síndrome serotoninérgico y el comportamiento en el test de nado forzado entre ratas hembra adultas en las fases de proestro y metaestro (altos y bajos niveles de estradiol, respectivamente) luego de la administración aguda de ibogaína (40 mg/kg, ip) o su vehículo. La ibogaína indujo comportamientos asociados al síndrome serotoninérgico, produciendo un aumento de temblor, piloerección, *forepaw treading*, caminata hacia atrás y postura aplanada. Adicionalmente, se registró la aparición de dos comportamientos que no estaban previamente descritos en estudios en machos: la postura dorso-arqueada y el bamboleo posterior. Algunos de estos componentes, como la piloerección y la postura dorso-arqueada fueron más marcados en la fase de proestro. En el test de nado forzado, la ibogaína mostró un efecto tipo-antidepresivo robusto, registrándose una disminución del tiempo de inmovilidad en ambas fases del ciclo estral y un incremento en el tiempo de nado más marcado en la fase de metaestro. Estos hallazgos subrayan la importancia de incluir hembras ciclantes en los estudios preclínicos con drogas psicodélicas, y apoyan el potencial terapéutico de los psicodélicos en general, e ibogaína en particular, para el tratamiento de trastornos del estado del ánimo.

# INTRODUCCIÓN

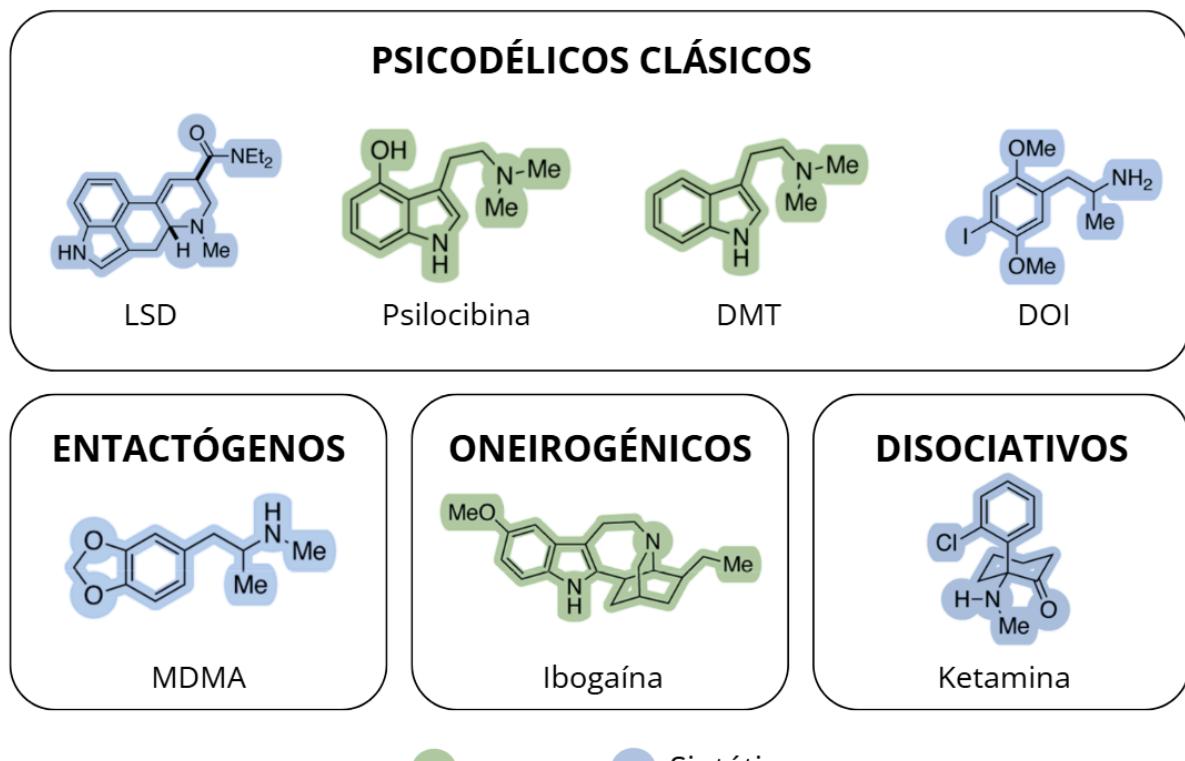
## Sustancias psicodélicas: generalidades

Los psicodélicos son un grupo de sustancias psicoactivas que producen alteraciones en la percepción, cognición y estado de ánimo, principalmente a través de su acción sobre el sistema de neurotransmisión serotoninérgico (Kelmendi et al., 2022; Nichols, 2016). Los efectos que generan varían entre los diferentes compuestos, con reportes de experiencias que incluyen una mayor sensación de unidad, la trascendencia del tiempo y el espacio, así como distorsiones visuales y sinestesia. Poseen una baja toxicidad fisiológica y potencial de abuso (Johnson et al., 2018), pero pueden generar efectos psicológicos adversos transitorios, como ansiedad y angustia (Estric et al., 2025; Kelmendi et al., 2022). En este sentido, el contexto de uso de las drogas psicodélicas es esencial. Existe consenso en que la respuesta a drogas psicodélicas es influenciada en gran medida por el contexto, que se compone de dos factores clave: el *set* y el *setting* (Hartogsohn, 2017). El *set* refiere al estado interno del individuo, incluyendo aspectos como el estado de ánimo, la preparación previa a la experiencia, intenciones y las expectativas generadas (Borkel et al., 2024; Estric et al., 2025). Por otra parte, el *setting* abarca factores externos, como el entorno físico y social que componen el ambiente en el que se produce la experiencia psicodélica (Borkel et al., 2024; Estric et al., 2025). Mientras que estados mentales positivos y un ambiente adecuado contribuyen a una experiencia positiva, la falta de preparación y un *setting* inadecuado o peligroso aumentan la probabilidad de tener una experiencia negativa (Estric et al., 2025).

Los psicodélicos pueden ser de origen natural o sintético y es posible clasificarlos según diversos criterios. En función de su estructura química, se distinguen tres tipos de psicodélicos: triptaminas, ergolinas y feniletilaminas (Kelmendi et al., 2022; Lowe et al., 2022). Las triptaminas, por ejemplo el N,N-dimetiltriptamina (DMT) y la psilocibina, son indolaminas, metabolitos del triptófano. Su estructura química se asemeja mucho a la de la serotonina, lo cual les confiere acción agonista sobre los receptores de este neurotransmisor (Lowe et al., 2022). Las ergolinas, por otro lado, son moléculas que se aíslan del hongo *Claviceps purpurea* y luego se continúan procesando en reacciones químicas sucesivas. Este tipo de psicodélicos también interactúa con los receptores serotoninérgicos del sistema nervioso, principalmente 5-HT2A (Kelmendi et al. 2022). Un ejemplo de ergolina es la dietilamida de ácido lisérgico (LSD). Finalmente, las psicodélicas pertenecientes al grupo de feniletilaminas, como el 2,5-Dimetoxi-4-yodoanfetamina (DOI) que es un análogo de la anfetamina, son moléculas con un núcleo de feniletilamina con uno o más de los átomos de hidrógeno de la estructura sustituidos por otro grupo funcional (Kelmendi et al., 2022; Lowe et al., 2022). Estos compuestos interactúan con los sistemas dopaminérgico, noradrenérgico y serotoninérgico, inhibiendo los transportadores de estos neurotransmisores (DAT, NET y SERT respectivamente), y también como agonistas de los receptores serotoninérgicos 5-HT2A, B, y C (Cocchi et al., 2020).

Más allá de su estructura química, los psicodélicos también suelen clasificarse de acuerdo a sus efectos principales (Figura 1). En base a esto, pueden clasificarse en alucinógenos clásicos, entactógenos, disociativos y oneirogénicos (Olson, 2022). Los psicodélicos clásicos actúan como agonistas del receptor de serotonina 5-HT2A y producen cambios en la percepción y conciencia, como es el caso del LSD y la psilocibina, entre otros.

(Carhart-Harris, 2019). Los entactógenos, como el MDMA, en cambio, se asocian a un aumento de la sensación de empatía y conexión emocional. Los disociativos, como la ketamina, inducen una sensación de separación de la conciencia y el cuerpo o el entorno, mientras que los oneirogénicos (*Salvia divinorum* e ibogaína, por ejemplo) se caracterizan por producir visiones intensas, similares a los sueños.



**Figura 1.** Clasificación de psicodélicos según sus efectos principales. Modificado de Olsen (2022).

Evidencias recientes sugieren que estas sustancias pueden tener efectos terapéuticos en diversas patologías, como la depresión, ansiedad, el trastorno por uso de sustancias y el estrés postraumático (Haikazian et al., 2023; Kelly et al., 2022; Lowe et al., 2022; Saeger & Olson, 2022). Estas acciones terapéuticas descritas se caracterizan por presentar un rápido inicio luego de única administración, y por perdurar en el tiempo, incluso luego de que el compuesto ha sido eliminado por completo del organismo (Olson, 2022). Estos hallazgos han impulsado un renovado interés en el estudio preclínico de los psicodélicos, sus mecanismos y potenciales acciones terapéuticas. En este contexto, un psicodélico de interés creciente cuyas propiedades terapéuticas se encuentran en plena exploración, es la iboquaína.

## Ibogaína

La ibogaína es un alcaloide indólico obtenido de la corteza de la raíz del arbusto africano *Tabernanthe iboga*, cuya experiencia subjetiva se asemeja más a un estado onírico que a alucinaciones típicas, por lo que se clasifica como un oneirogénico (Alper, 2001). El uso de ibogaína tiene larga data, utilizado a bajas dosis como estimulante y en altas dosis como psicodélico, por ejemplo, en ritos de iniciación de las culturas Bwiti y Mbiri (Glick et al., 1991). Su mecanismo molecular de acción es complejo e intrincado, y no está completamente esclarecido. Se ha identificado que posee acción antagonista sobre el receptor de glutamato NMDA, principalmente en neuronas GABAérgicas, lo que genera como consecuencia un aumento en la transmisión excitatoria (Wasko et al., 2018). Adicionalmente, la ibogaína interactúa con el sistema opioide, siendo agonista del receptor κ y antagonista del receptor μ (Ona et al., 2023). También es antagonista del receptor nicotínico α<sub>3</sub>β<sub>4</sub>, es agonista débil de los receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>2A</sub>, e inhibe al recaptador de serotonina (SERT) (Brown, 2013; Codd, 1995; Dos Santos et al., 2017; Glick et al., 1997; Ona et al., 2023; Popik et al., 1995). Recientemente, se ha descubierto que este psicodélico también inhibe la función de transporte del transportador vesicular de monoaminas (VMAT2) (Hwu et al., 2025). Por su compleja farmacología y diversidad de blancos de acción, se ha propuesto que la ibogaína posee una farmacología en matriz (Hwu et al., 2025).

En roedores la administración de psicodélicos clásicos induce una serie de comportamientos típicamente asociados con el aumento de la transmisión serotoninérgica. El conjunto de estos comportamientos es conocido como síndrome serotoninérgico e incluye temblor, piloerección, caminata hacia atrás y postura aplanada, entre otros (Haberzettl et al., 2014). La administración aguda de ibogaína induce varios de los comportamientos enumerados, pero dada la complejidad de su mecanismo de acción no es posible asegurar que la aparición de estos esté dada exclusivamente por el aumento de serotonina. En particular, se ha descrito que en ratas macho la ibogaína aumenta el temblor y la postura aplanada (González et al., 2018), variando la intensidad de los comportamientos expresados en función de la dosis (González et al., 2018; Haberzettl et al., 2014). Sin embargo, a diferencia de los psicodélicos clásicos, su administración no induce sacudidas de cabeza (*head shakes*) en roedores (González et al., 2018). Estos se utilizan como un indicador comportamental del efecto psicodélico de la droga, porque es uno de los pocos comportamientos que permiten diferenciar el agonismo psicodélico y no-psicodélico del receptor 5-HT<sub>2A</sub> (González-Maeso et al., 2007).

En cuanto a su potencial terapéutico, el tratamiento con ibogaína ha sido investigado principalmente por sus propiedades antiadictivas, existiendo numerosos reportes anecdoticos y observacionales de la eficacia de la misma en el tratamiento de trastorno de uso de sustancias en humanos (Davis et al., 2017; Knuijver et al., 2022; Mash et al., 1998; Noller et al., 2018; Schep et al., 2016). Resulta destacable que en ocasiones los efectos antiadictivos se acompañaron con una reducción en la severidad de la depresión de sujetos en abstinencia aguda (Brown & Alper, 2018; Mash et al., 2018; Noller et al., 2018). Es importante mencionar que, a pesar de su gran potencial terapéutico, se ha reportado que el consumo de ibogaína puede tener efectos adversos, asociados a su efecto cardiotóxico (Alper et al., 2012; Maas & Strubelt, 2006). La ibogaína inhibe el canal *human ether-a-go-go-related gene* (hERG) del corazón (Thurner et al., 2014), que es fundamental

en la fase de repolarización del potencial de acción cardíaco (Sanguinetti & Tristani-Firouzi, 2006). La inhibición de estos canales retrasa la repolarización, generando que se prolongue el intervalo QT y aumente el riesgo de arritmias (Koenig et al., 2014). En la esfera preclínica, una única administración de ibogaína redujo la autoadministración y la preferencia por cocaína de ratas macho (Cappendijk & Dzoljic, 1993; Sershen et al., 1994), y la autoadministración y síntomas de abstinencia de morfina (Glick et al., 1991, 1992). Además de sus acciones antiadictivas, algunos autores han propuesto que la ibogaína podría también tener efectos terapéuticos en trastornos de ansiedad, síndrome de estrés post-traumático y depresión (Belgers et al., 2016; Cherian et al., 2024; Hwu et al., 2025). No obstante, aún se desconocen muchas de las acciones agudas de la ibogaína y el alcance de sus propiedades terapéuticas en numerosas patologías, como la depresión.

### **Trastorno depresivo mayor**

El trastorno depresivo mayor es uno de los trastornos psiquiátricos con mayor prevalencia a nivel mundial (Ebmeier et al., 2006), y es, según la Organización Mundial de la Salud, la principal causa de enfermedad y discapacidad en el mundo (World Health Organization, 2017). Ocurre con el doble de frecuencia en mujeres que en hombres y, si bien puede presentarse a cualquier edad, la probabilidad de inicio aumenta considerablemente con la pubertad (DSM, 2013). Los principales síntomas incluyen profunda sensación de tristeza, anhedonia, fatiga, alteraciones del sueño y cambios en el apetito, entre otros síntomas (Ebmeier et al., 2006; Malhi & Mann, 2018).

La etiología de esta enfermedad es compleja, y sus manifestaciones clínicas varían paciente a paciente (More et al., 2025). A lo largo del tiempo, la investigación en torno a los mecanismos neurobiológicos que subyacen a esta enfermedad ha sido extensa, dando lugar al desarrollo de múltiples hipótesis y teorías que intentan explicar su patofisiología. Aunque hoy en día existe consenso en que la depresión es un trastorno cuyas causas son multifactoriales, resultando de una combinación de factores biológicos y ambientales (Albert et al., 2012), durante mucho tiempo, la hipótesis monoaminérgica dominó la comprensión del trastorno. El grupo de neurotransmisores monoaminérgicos comprende a las catecolaminas, como la dopamina y noradrenalina, y las indolaminas, como la serotonina. Estos neurotransmisores juegan un papel importante en la modulación de emociones, la motivación, el sueño y el placer, entre otros (Berger et al., 2009; More et al., 2025). La hipótesis, nacida originalmente en los años 50, plantea que la base biológica de la depresión es la deficiencia de neurotransmisores monoaminérgicos en el sistema nervioso central (Boku et al., 2018; Delgado, 2000; Hirschfeld, 2000).

Actualmente, existen evidencias que ponen en tela de juicio la hipótesis monoaminérgica como única causante del trastorno. Por ejemplo, se ha observado que la depleción de triptófano, precursor de la serotonina y reactivo limitante en la síntesis de este neurotransmisor, no sería suficiente para generar la aparición de síntomas en pacientes sanos, ni empeora los síntomas en pacientes diagnosticados pero que no se encuentran bajo ningún tratamiento farmacológico (Delgado, 2000). En este sentido, otros factores que se ha postulado que pueden tener un rol relevante en la etiología de la depresión son la neuroinflamación, la neuroplasticidad, alteración de la expresión de factores neurotróficos, la activación del eje hipotálamo-pituitario-adrenal, el estrés oxidativo, el eje intestino-cerebro y

la transmisión glutamatérgica (More et al., 2025). Esta última, denominada hipótesis glutamatérgica, propone que la plasticidad sináptica maladaptativa implicada en la depresión podría ser causada, en parte, por la desregulación de la transmisión glutamatérgica, como por ejemplo, en la función del receptor NMDA o en la recaptación de glutamato (More et al., 2025).

No obstante, la mayoría de los fármacos antidepresivos fueron desarrollados en base a la hipótesis monoaminérgica. De acuerdo con esto, una de las principales estrategias farmacológicas para tratar la depresión son los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS). En condiciones normales, la serotonina, tras ser liberada en el espacio sináptico, es recaptada por la neurona presináptica mediante el SERT, lo que disminuye su disponibilidad en la sinapsis. Los ISRS actúan bloqueando SERT y, por ende, la recaptación de la serotonina, aumentando su permanencia en la hendidura sináptica y su disponibilidad en la sinapsis (Johnson et al., 2022). Sin embargo, a pesar de ser los antidepresivos más prescritos, hasta el 30% de los pacientes no responde a ellos (Boku et al., 2018), y en los que sí responden, la remisión es parcial y existe la posibilidad de desarrollar efectos adversos. Además, el inicio de los efectos terapéuticos puede tardar semanas, lo cual retrasa el alivio sintomático de los pacientes (Li et al., 2012; Penn & Tracy, 2012; Walker, 2013). En muchos casos, esta demora dificulta la adhesión al tratamiento, por lo que persiste la necesidad de encontrar nuevas opciones terapéuticas de acción rápida y mayor efectividad.

Ante las limitaciones que presenta el tratamiento con ISRS, los psicodélicos han surgido como una alternativa terapéutica prometedora. Algunos de estos compuestos, que en general presentan un bajo potencial adictivo, han reportado efectos antidepresivos sostenidos de rápida acción, luego de una única administración (Goodwin et al., 2022; Palhano-Fontes et al., 2019). Por ejemplo, estudios en pacientes resistentes al tratamiento o con enfermedades terminales han reportado una reducción significativa en los síntomas depresivos que puede perdurar por meses tras la administración de psilocibina, un psicodélico clásico que se obtiene de hongos psilocibios (Carhart-Harris et al., 2016; Griffiths et al., 2016; Ross et al., 2016). A nivel preclínico, la administración de psilocibina también indujo un efecto tipo-antidepresivo en ratas macho (Kolasa et al., 2024), y la DMT facilitó el aprendizaje de la extinción del miedo y presentó un efecto tipo-antidepresivo en el test de nado forzado (FST por su nombre en inglés *Forced Swimming Test*) (Cameron et al., 2019).

En el caso particular de la ibogaína, son escasos los estudios que ahondan en su potencial antidepresivo. La administración de ibogaína se ha asociado a un incremento del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) en la corteza prefrontal, el cual juega un rol clave en los efectos antidepresivos de los ISRS (Marton et al., 2019; Rodríguez et al., 2020). En concordancia con esto, un estudio realizado por Rodríguez y colaboradores (2020) reportó un efecto antidepresivo en el FST tras una única dosis de ibogaína en ratas macho.

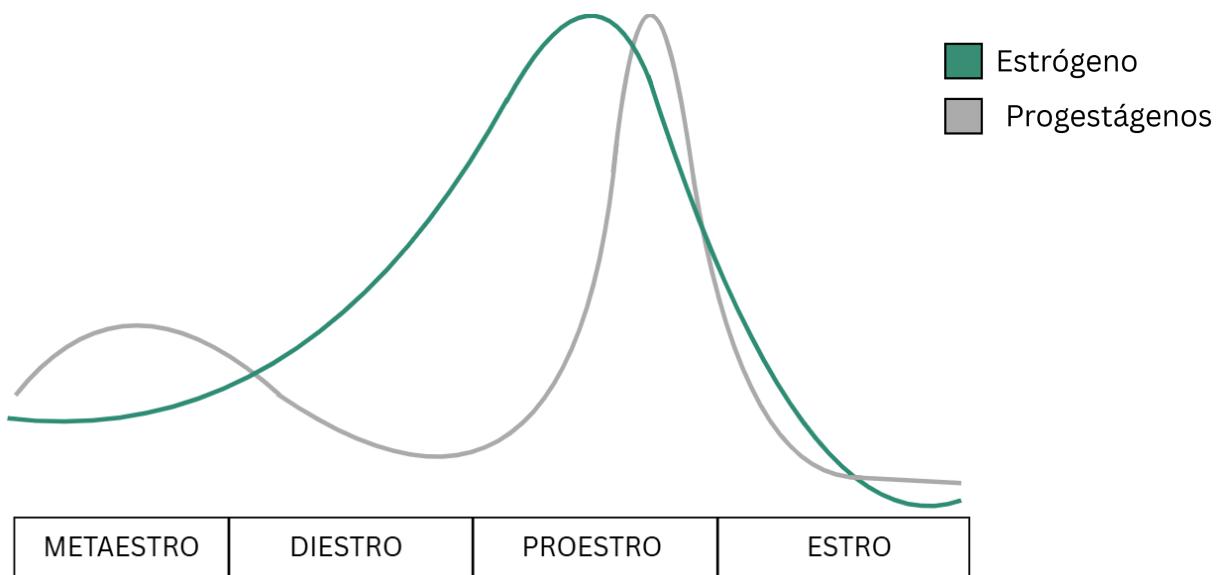
Es importante destacar que, al igual que la evaluación del síndrome serotoninérgico, el potencial antidepresivo de la ibogaína se evaluó exclusivamente en machos. Esto es muy relevante, ya que existen diferencias sexuales en diversos sistemas de neurotransmisión involucrados en las acciones de los psicodélicos, parte de las cuales son mediadas por el efecto de los esteroides gonadales sobre los mismos (Bendis et al., 2024; McEwen, 2002).

Estas diferencias en los sistemas de neurotransmisión podrían inducir diferencias sexuales en el efecto de los psicodélicos (Cohen & Blest-Hopley, 2025), si bien la evidencia en esta área es escasa aún.

### Ciclo estral de la hembra y psicodélicos

La ciclicidad en la función ovárica de las hembras de mamífero conlleva cambios cíclicos en la producción de esteroides sexuales que imponen ciclicidad en su fisiología, incluyendo el funcionamiento de diversos sistemas de neurotransmisión (McEwen, 2002). En el caso de la rata, su ciclo ovárico tiene una duración de entre 4 y 5 días y se divide en cuatro fases caracterizadas por diferencias en los niveles plasmáticos de hormonas gonadales: proestro, estro, metaestro y diestro (Figura 2). El principal estrógeno secretado es el 17 $\beta$ -estradiol, mientras que los progestágenos son dos: progesterona y la 20 $\alpha$ -hidroxiprogesterona, siendo esta última la predominante (Levine, 2015).

Como consecuencia del desarrollo folicular, en el proestro temprano ocurre un pico en los niveles plasmáticos de estrógeno, seguido, en el proestro tardío, por un pico en los niveles de progesterona. Tras la ovulación, que ocurre durante la fase de estro, bajan las concentraciones en sangre de ambas hormonas. En el metaestro, los niveles de estradiol continúan siendo bajos, pero ocurre un segundo pico de progesterona luteal, de menor amplitud que el preovulatorio. Finalmente, durante la fase de diestro, los niveles de estradiol continúan aumentando progresivamente (Levine, 2015).



**Figura 2|** Esquematización de los niveles plasmáticos de estrógeno y progestágenos en el ciclo estral de la rata.

La distribución de los receptores de esteroides sexuales en el sistema nervioso central no se limita a áreas relacionadas con la función reproductiva, por lo que las variaciones en los niveles plasmáticos de estas hormonas modulan diversos procesos y funciones del mismo

(Barth et al., 2015). Si bien uno de los principales efectos de los esteroides ováricos en el sistema nervioso es inducir la expresión del comportamiento sexual, estos también repercuten en procesos de aprendizaje y memoria, motivación, emoción y cognición, entre otros (Verharen et al., 2019; Walf et al., 2006; Yoest et al., 2019). Parte de estos efectos están mediados por la acción de los esteroides sexuales en varios sistemas de neurotransmisión implicados en la acción de drogas psicodélicas (Barth et al., 2015; McEwen, 2002). En particular, los niveles de estradiol influyen de manera significativa en la actividad de los sistemas serotoninérgico y glutamatérgico (Bendis et al., 2024; McEwen, 2002). A modo de ejemplo, se ha demostrado que el receptor de estrógenos ER $\beta$  aumenta la transcripción de la enzima triptófano hidroxilasa (TPH). Esto repercutе directamente en la síntesis de serotonina, dado que la TPH es la enzima limitante de este proceso (Suzuki et al., 2013). Asimismo, se ha reportado que el tratamiento con estradiol aumenta la expresión del ARN mensajero de SERT (McQueen et al., 1997). Por otro lado, en relación al sistema glutamatérgico, se ha visto que el estradiol aumenta la expresión de la subunidad NR1 del receptor NMDA (Gazzaley et al., 1996) y que los niveles basales de transmisión glutamatérgica difieren entre las fases del ciclo estral (Galvin & Ninan, 2014).

La modulación de sistemas de neurotransmisión implicados en la acción de psicodélicos por parte de estas hormonas sugiere que la fase del ciclo estral podría influir sobre los efectos de estas sustancias. Por ejemplo, la ketamina, antagonista de los receptores NMDA, produce efectos antidepresivos a dosis más bajas en ratas en fase de proestro (altos niveles de estradiol) que en la fase de metaestro (bajos niveles de estradiol) y que en machos, sugiriendo una mayor sensibilidad de las hembras en proestro al efecto tipo-antidepresivo de este fármaco (Dossat et al., 2018). Adicionalmente, en ratas hembra la ketamina también produce un efecto tipo-antidepresivo a dosis más bajas que en machos (Carrier & Kabbaj, 2013). La respuesta a esta dosis desaparece cuando se ovariectomiza a los animales, lo que provoca una disminución significativa en los niveles de estrógeno y progesterona, y se restaura al administrar ambas hormonas en dosis que producen niveles circulantes cercanos a los fisiológicos, previo al tratamiento con ketamina (Carrier & Kabbaj, 2013). Estos resultados en su conjunto sugieren que las hormonas gonadales modulan el efecto de la ketamina, aumentando la sensibilidad a la misma. Por otro lado, la administración de LSD genera una disrupción significativa de la inhibición prepulso de la respuesta de sobresalto (PPI) en machos y en hembras en metaestro y diestro, mientras que las hembras en proestro y estro no presentan cambios relevantes (Páleníček et al., 2010). De manera similar, la psilocibina induce una mayor respuesta de sacudida de cabeza (utilizada como indicador de efecto psicodélico) en hembras en diestro en comparación a las hembras en proestro (Zylko et al., 2025). Estos resultados en conjunto apuntan a una mayor sensibilidad a los efectos de antagonistas NMDA y una menor sensibilidad a efectos de agonistas 5-HT2A en la fase de proestro del ciclo estral. Si bien la evidencia es escasa, apunta a que las drogas psicodélicas poseen un efecto diferencial a lo largo del ciclo estral, y que la dirección de estas variaciones depende del sistema de neurotransmisión afectado. En este contexto, y considerando que la ibogaína presenta una farmacología compleja que incluye interacciones con receptores NMDA e inhibición de SERT (lo que potencia la actividad serotoninérgica sobre receptores 5-HT2A), sería esperable que su acción estuviera modulada por la fase del ciclo estral.

Los antecedentes planteados dejan en evidencia la necesidad de contar con alternativas terapéuticas para el trastorno depresivo que contemplen las diferencias hormonales del ciclo ovárico, así como el potencial terapéutico exhibido por los psicodélicos en general, e ibogaína en particular. Sin embargo, aún no se ha evaluado el efecto comportamental agudo y el potencial antidepresivo de la ibogaína en ratas hembra.

## **HIPÓTESIS**

En base a los antecedentes mencionados, hipotetizamos que la ibogaína posee acciones agudas y un efecto antidepresivo en ratas hembra, y que estos serán de mayor intensidad en la fase de proestro que en el metaestro.

### **Objetivo general**

Determinar si el efecto agudo de la ibogaína y su potencial antidepresivo varían en ratas hembra entre fases del ciclo estral con marcadas diferencias en los niveles de estradiol.

### **Objetivos específicos**

1. Comparar la respuesta asociada al síndrome serotoninérgico luego de la administración aguda de ibogaína en ratas hembra adultas en las fases de proestro y metaestro.
2. Comparar el potencial antidepresivo de la ibogaína en ratas hembra adultas en las fases de proestro y metaestro.

## MATERIALES Y MÉTODOS

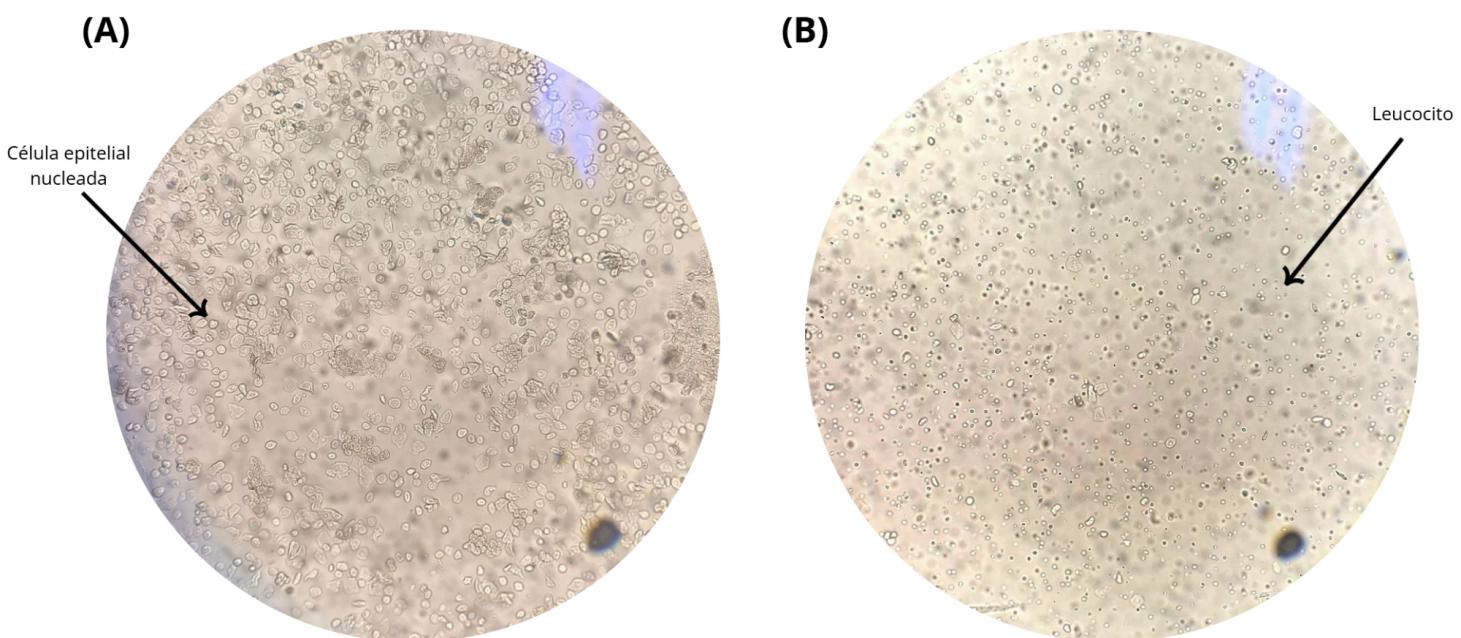
### Animales

Se utilizaron ratas hembra adultas ciclantes, cepa Wistar, de entre 105 y 120 días de edad y cuyo peso estuvo en el rango de 222-315 gramos, criadas y alojadas en Laboratorio de Experimentación Animal (LEA) de la Facultad de Ciencias, UdelarR. Los animales se alojaron en grupos de a 5, y se mantuvieron bajo temperatura ( $21 \pm 1^{\circ}\text{C}$ ) y humedad (65%) controladas, con un ciclo luz oscuridad invertido 12/12hrs (luces encendidas 03:00hs), y tuvieron acceso a agua y comida *ad libitum*. Se utilizó un N = 9 en cada grupo experimental. Los procedimientos experimentales cuentan con la aprobación de la Comisión de Ética en el Uso de Animales (CEUA) de la Facultad de Ciencias (nº de expediente 240012-000011-24).

### Determinación de la fase del ciclo estral

Se determinó la fase del ciclo estral a partir del día 90 de vida aproximadamente, a través de exudados vaginales diarios. Se evaluó el tipo y abundancia de las células presentes en la muestra de acuerdo a Monies & Luque (1988). El procedimiento se repitió todos los días en la mañana.

El proestro se definió por la presencia de células epiteliales nucleadas y redondas, y ausencia total de leucocitos (Fig 3.A); el estro por la presencia de células epiteliales cornificadas; el metaestro por la presencia de leucocitos y células epiteliales cornificadas, remanentes del estro (Figura 3.B); y el diestro por la presencia de leucocitos y pocas células nucleadas.



**Figura 3|** Vista representativa al microscopio de exudados vaginales de rata en fase de proestro (A) y en fase de metaestro (B).

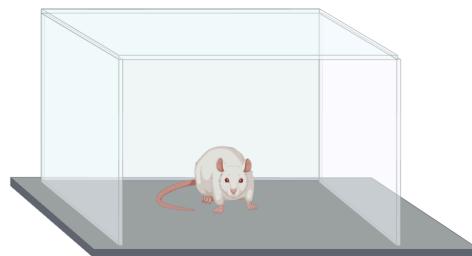
## Droga y dosis

La ibogaína fue proporcionada por el Dr. Ignacio Carrera, del Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Química, UdeLaR, con el aval del Ministerio de Salud Pública. Se disolvió en salino/etanol (90:10) tibio y se administró una única dosis de 40mg/kg en un volumen de inyección de 0,8mL, mediante una inyección intraperitoneal. La dosis fue seleccionada en base a estudios previos con ibogaína en los que se observa un efecto comportamental tipo síndrome serotoninérgico y antidepresivo en el FST en ratas macho (González et al., 2018; Rodríguez et al., 2020).

## Modelos experimentales

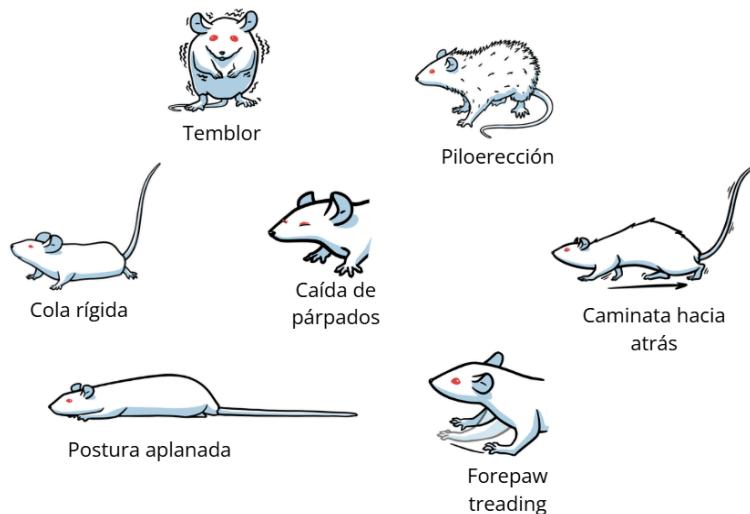
### Evaluación de las conductas asociadas al síndrome serotoninérgico

La evaluación de los efectos agudos de la ibogaína en las ratas hembra se realizó en el modelo de Campo Abierto. El campo abierto es un modelo ampliamente utilizado para medir la actividad exploratoria y actividad general en roedores (Gould et al., 2009). Consiste en una caja de acrílico de 60 cm de largo x 40 cm de ancho x 35 cm de alto, que el animal puede explorar con libertad (Figura 4).



**Figura 4|** Esquema del modelo de Campo Abierto

Se cuantificaron comportamientos estereotipados asociados al síndrome serotoninérgico de acuerdo a González et al. (2018) durante 30 minutos. En específico, se cuantificó la presencia de temblor, piloerección, postura aplanada, rigidez y curvatura de la cola, caminata hacia atrás, caída de párpados (ptosis palpebral), y el movimiento repetitivo y alternante de las patas delanteras (*forepaw treading*) (Figura 5). Se asignó un valor intensidad para cada comportamiento cada 5 minutos, utilizando una escala de intensidad del 0 al 3, siendo 0 ausencia del mismo, 1 presencia leve, 2 presencia e intensidad intermedia y 3 presencia constante e intensidad alta durante el tiempo analizado. Adicionalmente, se registró el número de *head shakes*.



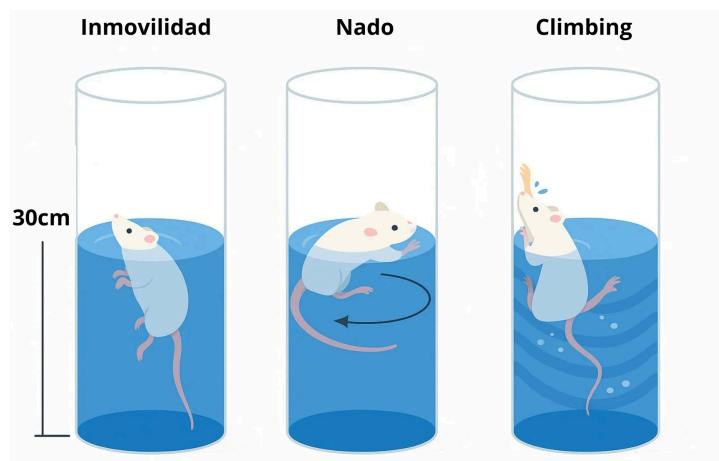
**Figura 5|** Esquema de comportamientos asociados al síndrome serotoninérgico

Las sesiones en el Campo Abierto fueron filmadas para el posterior análisis de la actividad locomotora de los animales en el modelo. Los videos fueron analizados con el software Bonsai para generar un vector con 5 coordenadas de la posición del centro de masa del animal por segundo (es decir, una muestra cada 200 ms). Este vector fue luego procesado en el lenguaje R con el programa RStudio, para obtener un cálculo de la distancia recorrida total en 30 minutos y en intervalos de 5 minutos. Asimismo, se cuantificó el número total de acicalamientos (*groomings*) y el número total de *rearings*, una conducta de exploración vertical, para obtener un parámetro de la capacidad de exploración.

#### Evaluación de efectos tipo-antidepresivos: Test de Nado Forzado

El FST es una prueba ampliamente utilizada por su gran poder predictivo de la acción antidepresiva de fármacos (Cryan et al., 2005). Este test se basa en que, frente a una situación de estrés inescapable, los roedores, luego de una fase inicial en la que intentan escapar sin éxito, adoptan una postura de inmovilidad (Porsolt et al., 1978).

El FST consiste en un cilindro de acrílico de 20 cm de diámetro con una altura de 50 cm, que se llena con agua a 24-25°C hasta los 30 cm, de forma que la cola de las ratas no toque el fondo del mismo (Figura 6). Los animales son expuestos a dos sesiones de nado con 24 horas de separación entre ellas. La primera sesión, llamada *pretest*, dura 15 minutos y durante la misma no se cuantifica ningún comportamiento; asegura que los animales se habitúen al modelo y aprendan que la situación es inescapable. Veinticuatro horas después del *pretest*, se realiza el *test*, que dura 5 minutos. En este, se cuantifica el tiempo de inmovilidad (el animal realiza solo los mínimos movimientos necesarios para mantener la cabeza fuera del agua), nado (desplazamiento horizontal por el cilindro) y *climbing* (movimientos vigorosos hacia arriba) (Figura 6). Los fármacos antidepresivos se caracterizan por generar una disminución de la inmovilidad en el test, que se complementa con el incremento de las conductas activas, como nado y/o *climbing* (Cryan et al., 2005; Kraeuter et al., 2019).



**Figura 6|** Esquema del modelo de test de nado forzado y comportamientos registrados. Modificado de Cryan et al (2002)

Las sesiones fueron filmadas desde arriba para la posterior cuantificación del tiempo de inmovilidad, nado y *climbing*, así como la latencia a la inmovilidad, para evaluar los efectos antidepresivos de la droga. El análisis y cuantificación se realizó mediante observación directa con el software BORIS (Friard & Gamba, 2016).

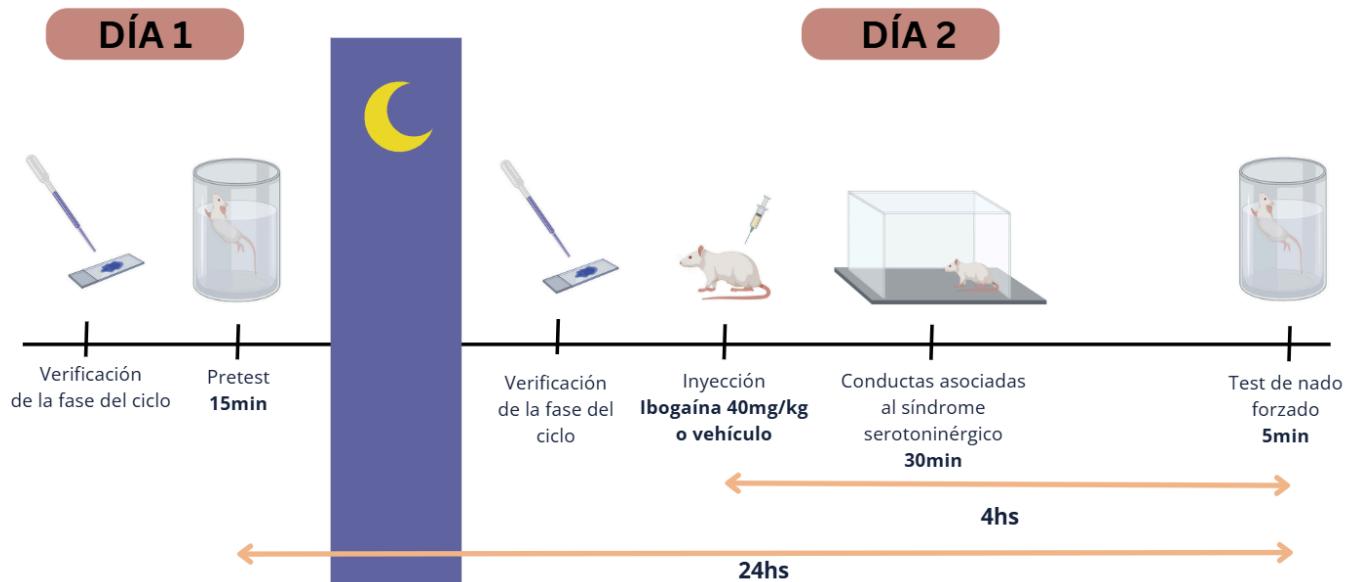
### Protocolo experimental

Los ciclos estrales de las hembras se comenzaron a monitorear a los 90 días de vida aproximadamente. Una vez confirmada la regularidad de su ciclo estral (dos ciclos completos regulares), los animales fueron asignados aleatoriamente a uno de los cuatro grupos experimentales: hembras en proestro tratadas con ibogaína; hembras en metaestro tratadas con ibogaína; hembras en proestro tratadas con vehículo y hembras en metaestro tratadas con vehículo.

Todos los experimentos fueron realizados en fase de luz. El primer día del protocolo, las hembras que se encontraban en diestro o en estro (y que al día siguiente estarían en proestro o metaestro, respectivamente), fueron sometidas al *pretest* del FST. Una vez finalizado el pretest, los animales fueron secados y colocados en cajas grupales hasta el día siguiente. El segundo día, los animales fueron llevados al cuarto de experimentación para su aclimatación y se realizó el exudado vaginal. Luego de confirmar que la fase del ciclo era acorde a lo esperado, se inyectó al animal con ibogaína (40 mg/kg) o su vehículo (90:10 solución salina:etanol) en un volumen de 0,8 ml, según correspondiera. Inmediatamente después de la inyección, se colocó al animal en el campo abierto durante 30 minutos para evaluar las conductas asociadas al síndrome serotoninérgico (Objetivo Específico 1).

Al finalizar el ensayo, los animales se alojaron en cajas individuales hasta el momento del test del FST, 4 horas post-inyección (Objetivo Específico 2). El tiempo post-inyección fue seleccionado en base a Rodríguez et al (2020) y a resultados piloto, para garantizar la ausencia de alteraciones motoras a la hora del test. Una vez cumplido el tiempo, los

animales se colocaron en el FST durante 5 minutos. Los modelos se limpian con alcohol 50% antes de colocar al siguiente animal. En la figura 7 se puede observar un esquema del protocolo experimental utilizado.



**Figura 7|** Esquema del protocolo experimental

### Análisis estadístico

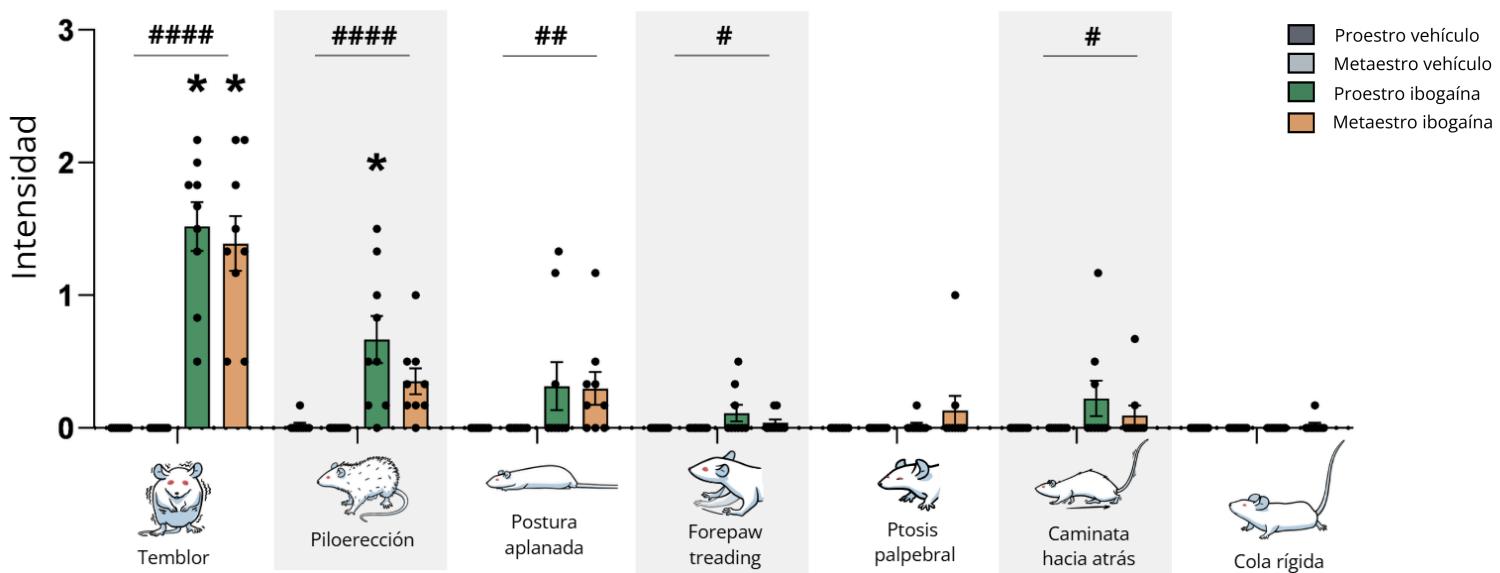
Los datos están expresados como la Media ± Error Estándar Medio (EEM). Con el fin de identificar un posible efecto de la fase del ciclo estral, del fármaco y de su interacción en el comportamiento de las hembras, se realizaron análisis de varianza (ANOVA) de dos vías (fase del ciclo y tratamiento), seguidos del test de comparación múltiple de Tukey (Tukey post hoc test). El análisis de la locomoción en función de tiempo se realizó mediante un ANOVA de dos vías de medidas repetidas, seguido del Tukey post hoc test. La significancia estadística fue fijada en  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

### Objetivo específico 1: Evaluación de las conductas asociadas al síndrome serotoninérgico

#### Conductas asociadas al síndrome serotoninérgico

En la Figura 8 se muestra la intensidad promedio de los comportamientos asociados al síndrome serotoninérgico realizados por hembras en proestro y en metaestro, tratadas con ibogaína y con vehículo.

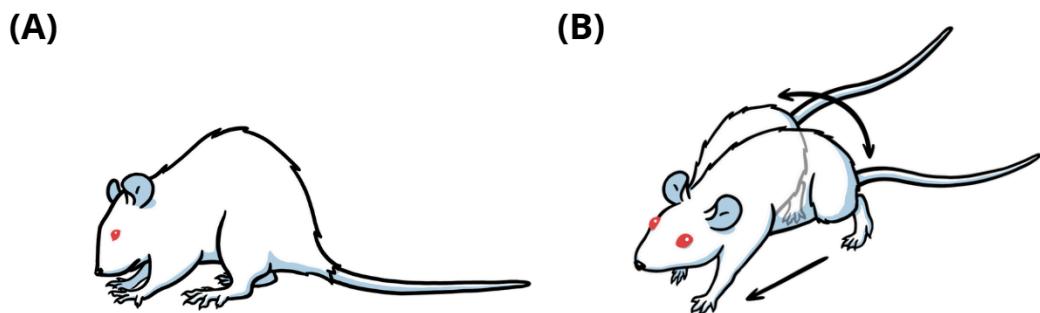


**Figura 8| Intensidad de los comportamientos asociados al síndrome serotoninérgico.** ##### p< 0,0001; ## p< 0,001; # p< 0,05, efecto del tratamiento, ANOVA de dos vías. \* p< 0,05 vs. vehículo, Tukey's post hoc test para cada comportamiento. Media ± EEM, los puntos representan valores individuales. n= 9 por grupo.

El ANOVA de dos vías evidenció efecto del tratamiento para todos los comportamientos excepto la **ptosis palpebral** y la **cola rígida** ( $F_{\text{temblor (1,32)}} = 110,9, p < 0,0001$ ,  $F_{\text{piloerección (1,32)}} = 24,17, p < 0,0001$ ,  $F_{\text{postura aplanada (1,32)}} = 7,773, p < 0,01$ ,  $F_{\text{forepaw treading (1,32)}} = 4,962, p < 0,05$ ,  $F_{\text{ptosis palpebral (1,32)}} = 1,769, p = 0,1930$ ,  $F_{\text{caminata hacia atrás (1,32)}} = 4,261, p < 0,05$ ,  $F_{\text{cola rígida (1,32)}} = 1,00, p = 0,3248$ ). El análisis no mostró efecto de la fase del ciclo ( $F_{\text{temblor (1,32)}} = 0,2182, p = 0,6436$ ,  $F_{\text{piloerección (1,32)}} = 2,685, p = 0,1111$ ,  $F_{\text{postura aplanada (1,32)}} = 0,0065, p = 0,9359$ ),  $F_{\text{forepaw treading (1,32)}} = 1,204, p = 0,2807$ ,  $F_{\text{ptosis palpebral (1,32)}} = 0,9849, p = 0,3284$ ,  $F_{\text{caminata hacia atrás (1,32)}} = 0,7108, p = 0,4054$ ,  $F_{\text{cola rígida (1,32)}} = 1,00, p = 0,3248$ ), ni de la interacción entre el tratamiento y la fase del ciclo para ninguno de los comportamientos ( $F_{\text{temblor (1,32)}} = 0,2182, p = 0,6436$ ,  $F_{\text{piloerección (1,32)}} = 2,111, p = 0,1560$ ,  $F_{\text{postura aplanada (1,32)}} = 0,0065, p = 0,9359$ ),  $F_{\text{forepaw treading (1,32)}} = 1,204, p = 0,2807$ ,  $F_{\text{ptosis palpebral (1,32)}} = 0,9849, p = 0,3284$ ,  $F_{\text{caminata hacia atrás (1,32)}} = 0,7108, p = 0,4054$ ,  $F_{\text{cola rígida (1,32)}} = 1,00, p = 0,3248$ ). Si bien no se detectó un efecto de la interacción, el análisis post-hoc de Tukey a

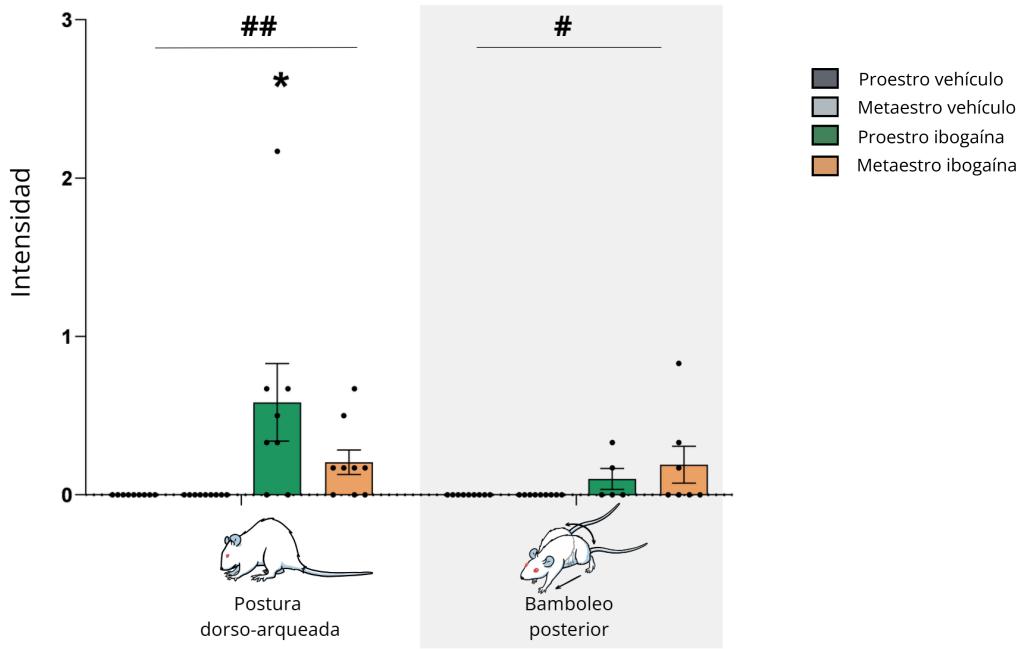
posterior evidenció que el tratamiento con ibogaína en hembras en la fase de proestro aumentó el temblor ( $p<0,0001$ ) y la piloerección ( $p<0,001$ ) respecto a las hembras control de la misma fase. En las hembras en metaestro, el tratamiento con ibogaína únicamente aumentó el temblor respecto a las hembras control de esa fase ( $p<0,0001$ ).

Durante el transcurso de los experimentos, se identificaron dos nuevos comportamientos en las hembras tratadas con ibogaína: la postura dorso-arqueada (Figura 9.A), donde los animales curvan la espalda y la levantan, y el bamboleo posterior, donde se evidencia una inestabilidad pélvica que hace que la cadera de los animales se balancee al medida que caminan (Figura 9.B).



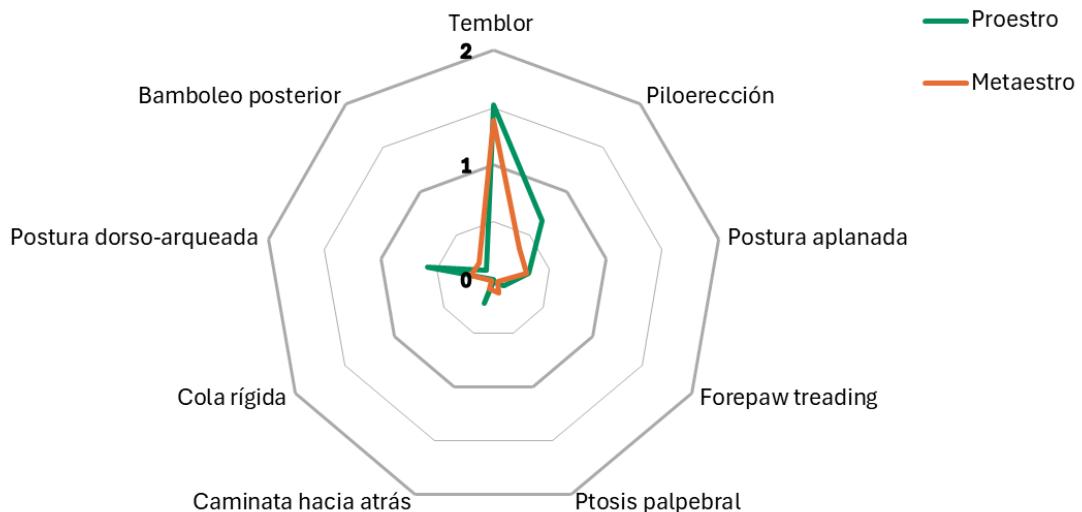
**Figura 9| Nuevos comportamientos identificados en la observación de las conductas asociadas al síndrome serotoninérgico.** (A) Postura dorso-arqueada y (B) bamboleo posterior.

Estos nuevos comportamientos estuvieron presentes con diferentes intensidades en ambas fases del ciclo (Figura 10). Se detectó un efecto del tratamiento sobre ambos comportamientos ( $F_{\text{postura dorso-arqueada (1,31)}} = 11,14, p<0,01$ ,  $F_{\text{bamboleo posterior (1,26)}} = 5,847, p<0,05$ ), pero no del ciclo ( $F_{\text{postura dorso-arqueada (1,31)}} = 2,558, p=0,1199$ ,  $F_{\text{bamboleo posterior (1,26)}} = 0,5631, p=0,4597$ ) ni de la interacción entre el tratamiento y la fase del ciclo ( $F_{\text{postura dorso-arqueada (1,31)}} = 2,558, p=0,1199$ ,  $F_{\text{bamboleo posterior (1,26)}} = 0,5631, p=0,4597$ ). El test post-hoc de Tukey evidenció diferencias únicamente entre el grupo control y tratado en fase de proestro, para la postura dorso-arqueada ( $p<0,01$ ).



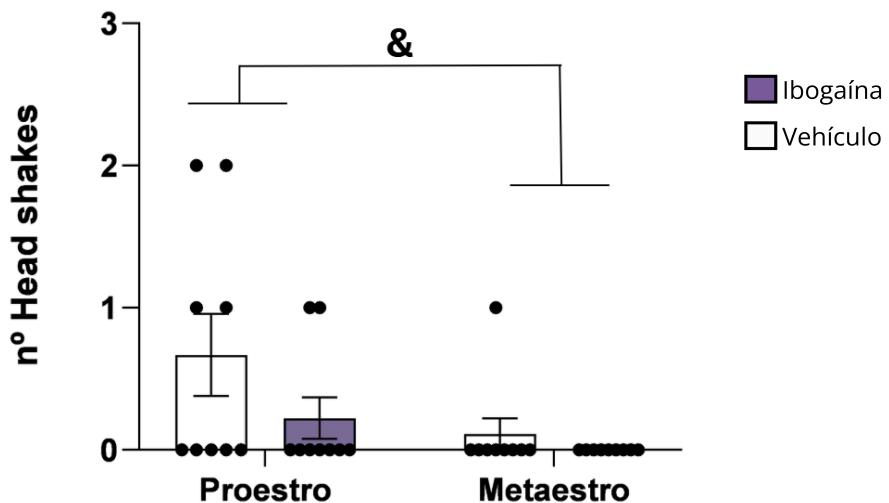
**Figura 10| Intensidad de la postura dorso-arqueada y el bamboleo posterior asociados al síndrome serotoninérgico.** ## p< 0,001; # p< 0,05, efecto del tratamiento, ANOVA de dos vías . \* = p< 0,05 vs vehículo, Tukey's post hoc test para cada comportamiento. Media ± EEM, los puntos representan valores individuales. n= 9 por grupo excepto bamboleo posterior en ibogaína (n=5-7).

En la Figura 11 se ilustra el perfil global de los efectos agudos de la ibogaína en hembras tratadas en fase de proestro y de metaestro.



**Figura 11| Representación del perfil global de comportamientos asociados al síndrome serotoninérgico para hembras tratadas con ibogaína en fase de proestro y de metaestro.**

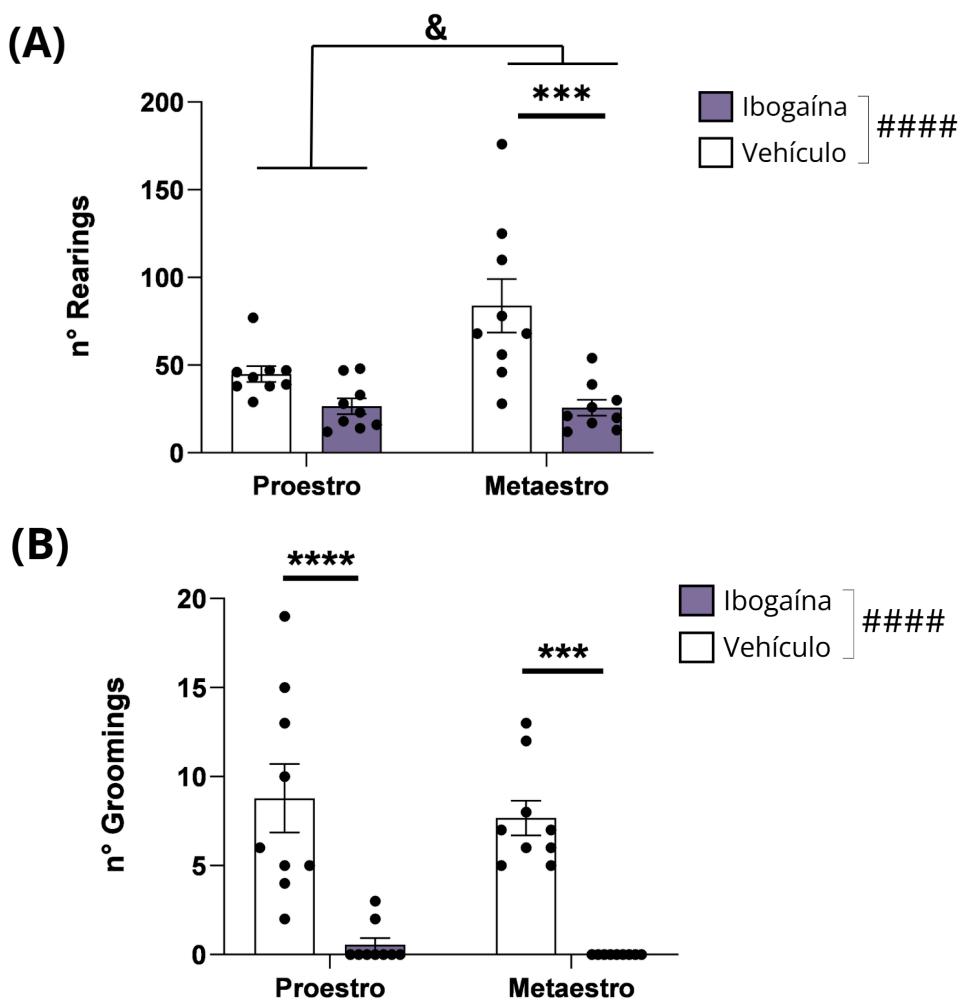
Por otro lado, para el caso de los *head shakes* existió un efecto de la fase del ciclo ( $F_{(1,32)} = 5,158, p < 0,05$ ), pero no del tratamiento ( $F_{(1,32)} = 2,632, p = 0,1146$ ) ni de la interacción entre ambas variables ( $F_{(1,32)} = 0,9478, p = 0,3377$ ) (Figura 12).



**Figura 12| Número de *head shakes* realizados por tratamiento y fase del ciclo.** &  $p < 0,05$  efecto de la fase del ciclo, ANOVA de dos vías - Tukey's post hoc test. Media  $\pm$  EEM, los puntos representan valores individuales. n= 9 por grupo

#### Comportamiento exploratorio

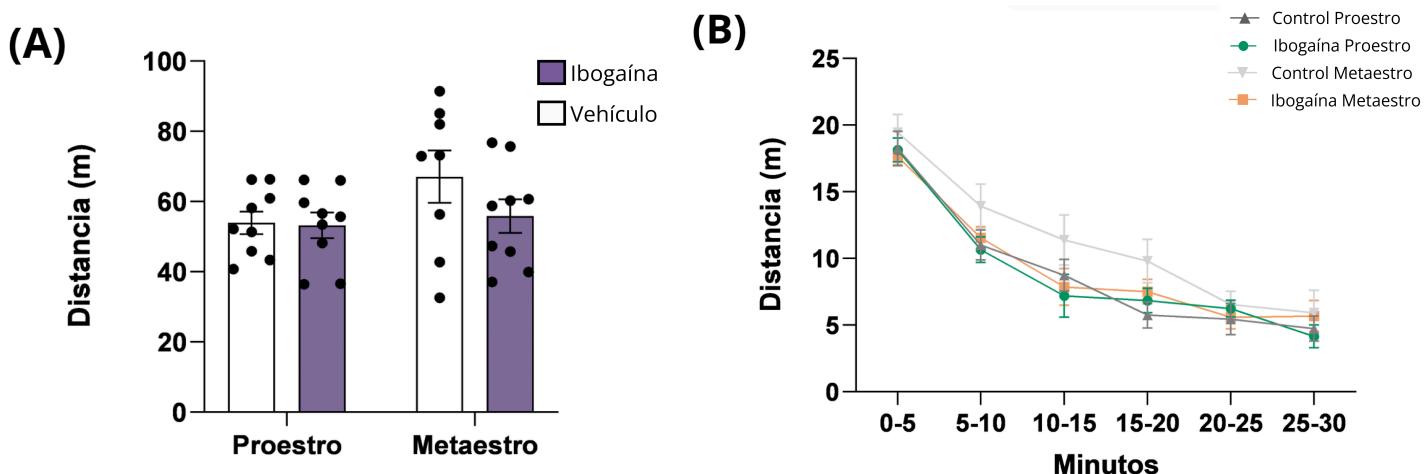
Además de los comportamientos asociados al síndrome serotoninérgico, durante la evaluación en el Campo Abierto se registraron los *rearings*, conducta de exploración, y los *groomings*, conducta de acicalamiento y habituación. Como se muestra en la figura 13.A, se detectó un efecto global del tratamiento ( $F_{(1,32)} = 19,92, p < 0,0001$ ), de la fase del ciclo ( $F_{(1,32)} = 4,980, p < 0,05$ ) y de la interacción de ambas variables ( $F_{(1,32)} = 5,393, p < 0,05$ ) en el número de *rearings*. El tratamiento con ibogaína redujo el número de *rearings* desplegados en comparación al tratamiento control únicamente en las hembras en metaestro ( $p < 0,001$ ). Adicionalmente, el número de *rearings* realizados por las hembras vehículo en fase de metaestro fue mayor que los realizados por las hembras vehículo en proestro ( $p < 0,05$ ). Por otro lado, el análisis de los *groomings* (Figura 13.B) evidenció un efecto del tratamiento ( $F_{(1,32)} = 52,57, p < 0,0001$ ), pero no de la fase del ciclo ( $F_{(1,32)} = 0,5784, p = 0,4525$ ) ni de la interacción entre tratamiento y la fase del ciclo ( $F_{(1,32)} = 0,06427, p = 0,8015$ ). El tratamiento con ibogaína redujo significativamente el número de *groomings* en ambas fases del ciclo. Estos resultados en su conjunto reflejan la afectación motora generada por la ibogaína.



**Figura 13| Número de rearings (A) y groomings (B) realizados por tratamiento y fase del ciclo durante la evaluación de los comportamientos asociados al síndrome serotoninérgico. ##### p< 0,0001, efecto del tratamiento, y & p<0,05, efecto de la fase del ciclo, ANOVA de dos vías. \*\*\*\* p<0,0001; \*\*\* p<0,001 vs vehículo, Tukey's post hoc test para cada comportamiento. Media ± EEM, los puntos representan valores individuales. n= 9 por grupo.**

### Locomoción

En cuanto a la locomoción en el Campo Abierto, el ANOVA de dos vías no detectó efecto global del tratamiento ( $F_{(1,31)}= 1,485, p=0,2321$ ), la fase del ciclo ( $F_{(1,31)}= 2,585, p=0,1180$ ), ni de la interacción entre ambas ( $F_{(1,31)}= 1,152, p=0,2914$ ) en la distancia total recorrida en los 30 minutos (Figura 14.A).



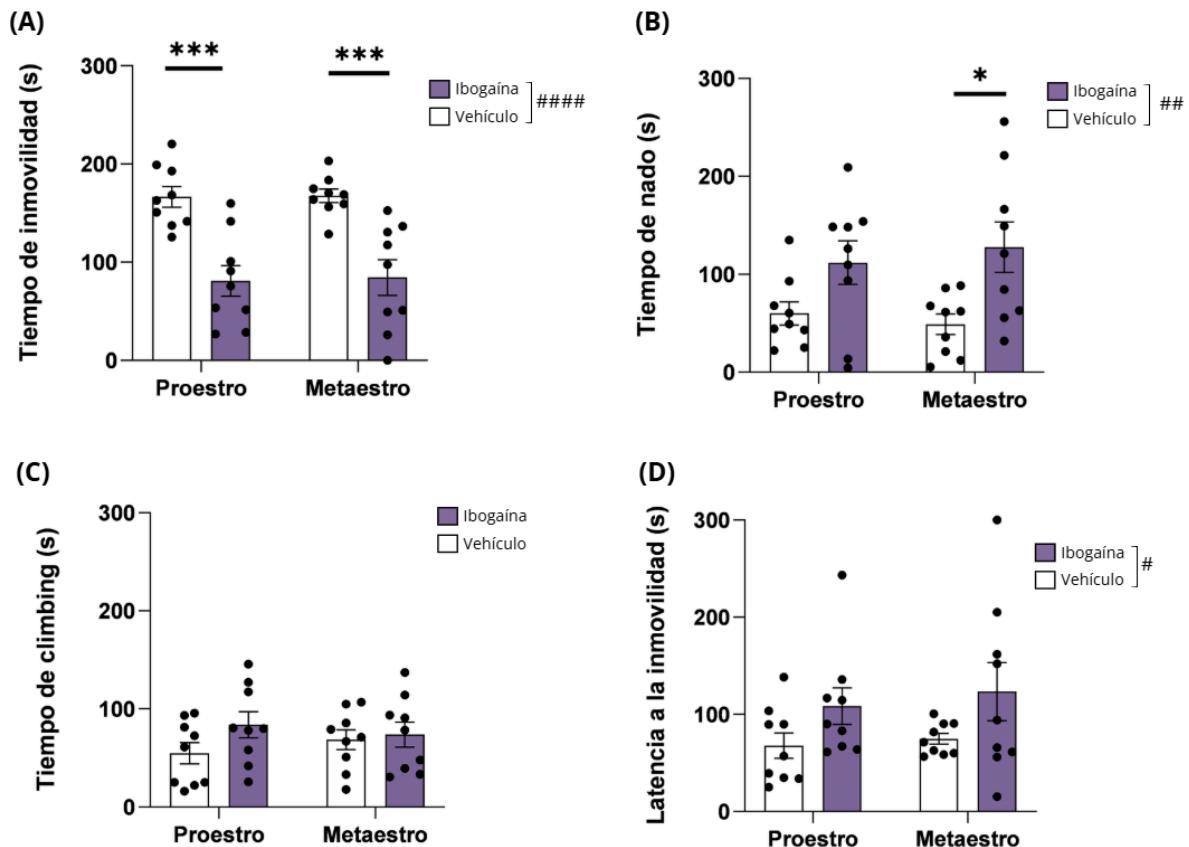
**Figura 14| Distancia total recorrida (A) y en intervalos de 5 minutos (B) en los 30 minutos de evaluación de las conductas asociadas al síndrome serotoninérgico.** Media ± EEM, en el panel (A) los puntos representan valores individuales. ANOVA de dos vías de medidas repetidas - Tukey's post hoc test para la distancia en intervalos de 5 minutos, n=9 por grupo.

Por último, en la Figura 14.B se observa la distancia recorrida cada 5 minutos. El ANOVA de dos vías de medidas repetidas mostró que existió efecto del tiempo ( $F_{(3,997, 123,9)} = 110,6, p < 0,0001$ ), pero no del tratamiento ( $F_{(3,31)} = 1,649, p = 0,1983$ ) ni de la interacción entre el tiempo y el tratamiento ( $F_{(15, 155)} = 0,6935, p = 0,7882$ ).

#### Objetivo específico 2: Evaluación de efectos antidepresivos - Test de Nado Forzado

En la Figura 15 se muestra el tiempo promedio de nado (panel A), climbing (panel B) e inmovilidad (panel C). El ANOVA de dos vías evidenció un efecto del tratamiento en la inmovilidad ( $F_{(1, 32)} = 38,85, p < 0,0001$ ) y en el nado ( $F_{(1, 32)} = 12,14, p = 0,0015$ ), pero no en el climbing ( $F_{(1, 32)} = 0,9982, p = 0,3253$ ). No se detectó efecto de la fase del ciclo ( $F_{inmovilidad (1,32)} = 0,0300, p = 0,8636, F_{nado (1,32)} = 0,01537, p = 0,9021, F_{climbing (1,32)} = 0,02704, p = 0,8704$ ), ni de la interacción del tratamiento y la fase del ciclo en ninguno de los comportamientos registrados ( $F_{inmovilidad (1,32)} = 0,007909, p = 0,9297, F_{nado (1,32)} = 0,5161, p = 0,4777, F_{climbing (1,32)} = 0,9982, p = 0,3253$ ). Si bien no detectamos un efecto de la interacción en los comportamientos registrados, el análisis post-hoc de Tukey mostró que el tratamiento con ibogaína indujo una disminución en el tiempo de inmovilidad tanto en proestro ( $p < 0,001$ ) como en metaestro ( $p < 0,001$ ). Esta baja en la inmovilidad se acompañó de un aumento significativo en el tiempo de nado en las hembras en fase de metaestro ( $p < 0,05$ ). El tiempo de climbing no difirió en hembras tratadas con ibogaína que en las hembras control, de ambas fases.

Por otro lado, se detectó un efecto global del tratamiento ( $F_{(1,32)} = 5,474, p < 0,05$ ) en la latencia de inmovilidad (Figura 15.D), pero no de la fase del ciclo ( $F_{(1,32)} = 0,3287, p = 0,5704$ ) ni de la interacción entre tratamiento y la fase del ciclo ( $F_{(1,32)} = 0,04563, p = 0,8322$ ). No existieron diferencias en la latencia a la inmovilidad entre hembras tratadas con ibogaína y tratadas con vehículo en proestro ni en metaestro.



**Figura 15| Promedio del tiempo de nado (A), climbing (B), inmovilidad (C) y latencia a la inmovilidad (D) en el Test de Nado Forzado.** ##### p< 0,0001; ## p<0,01; # p<0,05, efecto del tratamiento, ANOVA de dos vías.  
\* p< 0,05 y \*\*\*p<0,001 vs vehículo, Tukey's post hoc test para cada comportamiento. Media ± EEM, los puntos representan valores individuales. n= 9 por grupo.

## DISCUSIÓN

El presente trabajo evaluó los efectos agudos y el efecto de tipo-antidepresivo de la administración aguda de ibogaína en hembras, en distintas fases del ciclo estral. Se observaron comportamientos asociados al síndrome serotoninérgico característicos de la ibogaína y un efecto de tipo-antidepresivo en el FST, que coincide con lo reportado previamente en machos. Se detectaron algunas diferencias en la intensidad del comportamiento de las hembras de acuerdo a la fase del ciclo estral, que sugieren una modulación de este factor sobre las acciones de la ibogaína.

### **La ibogaína induce comportamientos asociados al síndrome serotoninérgico en hembras en proestro y en metaestro**

Se observaron comportamientos asociados al síndrome serotoninérgico, incluyendo temblor, piloerección, postura aplanada, *forepaw treading* y caminata hacia atrás, en los animales tratados con ibogaína, independientemente de la fase del ciclo estral, indicando un efecto conductual de la administración aguda de la droga. Dichas conductas no estuvieron presentes en los animales control, lo que evidencia que la respuesta comportamental se debió específicamente a la acción de la ibogaína.

Los comportamientos hallados en el presente estudio para hembras difieren parcialmente de lo reportado en machos (González et al., 2018). Mientras que en machos se observa un aumento de temblor y postura aplanada tras la administración de ibogaína, en hembras existió un efecto del tratamiento para estas dos conductas, pero además en la piloerección, *forepaw treading* y la caminata hacia atrás. Adicionalmente, detectamos la presencia de dos comportamientos que no fueron registrados en el estudio realizado con machos: la postura dorso-arqueada y el bamboleo posterior. Dado que el estudio de González et al (2018) no registró estas conductas, no es posible concluir si las mismas son un componente característico de hembras, o si son comunes al efecto en ambos sexos. En este sentido, sería interesante estudiar la ocurrencia de estas conductas en un diseño que considere ambos sexos. Es importante destacar, a su vez, que las hembras utilizadas en este trabajo fueron expuestas al estrés del pretest del FST el día anterior a ser evaluadas en el campo abierto, lo cual marca una diferencia importante con la caracterización de González y colaboradores en machos. Sin embargo, ninguna de las hembras utilizadas presentó una desregulación de la ciclicidad tras el pretest, que suele observarse luego de la exposición a estrés elevado (An et al., 2020; Pollard et al., 1975). Esto sugiere un impacto menor del pretest en los niveles de estrés de los animales y en la respuesta comportamental observada en el campo abierto. Por último, el análisis post hoc reveló que la piloerección y la postura dorso-arqueada parecen tener una intensidad mayor en el proestro que en el metaestro, mientras que el temblor es similar en ambas fases del ciclo. Estos resultados sugieren una sensibilidad diferencial a los efectos agudos de la ibogaína, más pronunciada durante el proestro.

De los comportamientos asociados al síndrome serotoninérgico, el temblor se destaca como el efecto más característico y consistente de la ibogaína. La presencia de temblores en los animales tratados concuerda con observaciones previas tanto en machos (Baumann et al., 2001; González et al., 2018; O’Hearn & Molliver, 1997) como en hembras (Glick et al., 1991,

1994). No obstante, en estos últimos estudios no se consideró la fase del ciclo estral al realizar los ensayos. Se ha postulado que los temblores inducidos por ibogaína resultan de la activación de las fibras del tracto olivocerebeloso, involucrado en procesos de aprendizaje y coordinación motora (Glick et al., 1994; Litjens & Brunt, 2016; O’Hearn & Molliver, 1997). En este marco, la ibogaína produciría un aumento sostenido en la frecuencia de disparo de las neuronas del núcleo olivar inferior, generando una liberación excesiva de glutamato desde las terminales de las fibras trepadoras sobre las células de Purkinje (O’Hearn & Molliver, 1997; O’Hearn et al., 1995). Este proceso, de mantenerse durante varias horas, puede provocar daño excitotóxico y degeneración de las células de Purkinje (O’Hearn & Molliver, 1997; O’Hearn et al., 1995; Xu et al., 2000). Cabe señalar que estos estudios fueron realizados en ratas macho y con dosis de ibogaína superiores a 40 mg/kg. En contraste, Molinari et al (1996) reportaron que una dosis de 40 mg/kg en ratas hembra no produce diferencias significativas en la degeneración de las células de Purkinje respecto al grupo control. Aun así, una alteración en la frecuencia de disparo de las neuronas del núcleo olivar inferior podría explicar el temblor observado tras la administración de ibogaína, y estos temblores podrían ser una señal temprana de neurotoxicidad sobre las células de Purkinje (Litjens & Brunt, 2016).

En la evaluación de los comportamientos asociados al síndrome serotoninérgico, registramos dos comportamientos que no estaban previamente descritos para dosis de ibogaína de 40 mg/kg en roedores: la postura dorso-arqueada y el bamboleo posterior. Si, como se discutió anteriormente, estas conductas efectivamente solo estuvieran presentes en hembras y no en machos, podría constituir una diferencia de sexo en el efecto agudo de la ibogaína. Esto podría estar relacionado a las diferencias sexuales previamente descritas en el sistema serotoninérgico de hembras y machos, parte de ellas vinculadas directamente al efecto de esteroides sexuales (Bendis et al., 2024; McEwen, 2002).

En el caso de la postura dorso-arqueada, el aumento tendió a ser mayor en la fase de proestro. Si bien no existen reportes previos en la literatura de la postura dorso-arqueada al tratar con ibogaína, sí se la ha descrito como un comportamiento asociado al síndrome serotoninérgico (Haberzettl et al., 2014). En este sentido, se ha reportado un aumento de la postura dorso-arqueada tras la administración de 5-HTP (precursor de serotonina) y también de fluoxetina, un ISRS (Haberzettl et al., 2015), y se ha propuesto que esta postura está relacionada con la activación de receptores 5-HT2C (Van Oekelen et al., 2002). En relación a un posible efecto de los esteroides gonadales, un estudio con hembras ovariectomizadas y tratadas con estradiol demostró que los niveles de proteína del receptor 5-HT2C, implicados en la expresión de la postura dorso-arqueada, aumentan con el tratamiento de manera región específica (Rivera et al., 2012). En particular, el aumento se da en la porción caudal del tronco encefálico, mientras que no se hallaron diferencias en el hipotálamo. Si bien este estudio no fue hecho en hembras naturalmente ciclantes como las utilizadas en nuestro trabajo, propone un mecanismo plausible por el cual las variaciones hormonales del ciclo estral, en particular cambios en los niveles de estradiol, modulan la intensidad de este efecto comportamental. Podríamos hipotetizar que durante el proestro, cuando los niveles de estrógeno son elevados, la expresión o disponibilidad funcional del receptor 5-HT2C aumenta en regiones involucradas en el control de esta postura. Esta modulación hormonal podría potenciar la sensibilidad de dichos circuitos a los efectos serotoninérgicos de la ibogaína, facilitando la manifestación de la postura dorso-arqueada. De todas maneras, se requieren estudios específicos que evalúen la expresión región-específica del receptor

5-HT2C a lo largo del ciclo estral y la participación funcional de este subtipo mediante antagonistas selectivos para poder confirmar esta hipótesis.

Por otro lado, se registró la aparición del bamboleo posterior, caracterizado por una inestabilidad pélvica que produce un movimiento oscilante de la cadera y dificultad en el desplazamiento en los animales. Si bien la intensidad registrada de este comportamiento fue leve en relación a otros componentes registrados, la presencia de este efecto concuerda con numerosos reportes de ataxia asociada al consumo de ibogaína, tanto en humanos (Alper et al., 2012; Dos Santos et al., 2017; Knuijver et al., 2022; Litjens & Brunt, 2016; Mash et al., 2001; Schep et al., 2016) como en roedores (O’Hearn & Molliver, 1993, 1997). En particular, O’Hearn & Molliver (1997) describieron una marcha tambaleante y caídas frecuentes en animales tratados con ibogaína, similar al perfil observado en las hembras en nuestro trabajo. La ataxia inducida por ibogaína podría explicarse, al menos en parte, por su acción como antagonista del receptor NMDA (Chen et al., 1996; Popik et al., 1995; Wasko et al., 2018). El bloqueo de estos receptores altera el equilibrio excitatorio-inhibitorio, especialmente en los circuitos cerebelosos, afectando la integración sensoriomotora y dando lugar a déficits de coordinación y ataxia (Carter, 1995; Hiramatsu et al., 1989; Piochon et al., 2010; Tricklebank et al., 1989). Adicionalmente, la alteración en el cerebro descrita tras la administración de ibogaína, particularmente la ya mencionada alteración de la frecuencia de disparo de las neuronas del núcleo olivar inferior y el consecuente impacto sobre las células de Purkinje, podría contribuir al fenómeno del bamboleo posterior (Belgers et al., 2016; O’Hearn & Molliver, 1993). Si efectivamente se comprueba que la dosis de ibogaína administrada induce bamboleos en ratas hembras pero no en machos, de acuerdo a los discutido previamente, este efecto sexualmente diferente de la ibogaína podría asociarse al papel regulador de los esteroides ováricos sobre el sistema de neurotransmisión glutamatérgico (Bendis et al., 2024; Galvin & Ninan, 2014; Gazzaley et al., 1996).

Por último, una conducta asociada al síndrome serotoninérgico que no se registró fue la cola rígida. La misma se observó únicamente en una hembra tratada durante el metaestro, con intensidad baja (1) y en un único intervalo de tiempo, lo que no permite aseverar que sea por efecto de la ibogaína y no por factores aleatorios. Este comportamiento se ha vinculado con la activación del receptor 5-HT1A (Haberzettl et al., 2014); dado que la ibogaína presenta baja afinidad o una interacción indirecta con dicho receptor (González-Trujano et al., 2022; Helsley et al., 1999; Wasko et al., 2018), su ausencia es acorde a lo esperado según la evidencia previa.

Por otro lado, el tratamiento con ibogaína no indujo diferencias en el número de *head shakes*. Este resultado concuerda con lo observado previamente en machos (González et al., 2018) y es consistente con lo esperado, dado que este comportamiento se asocia al agonismo del receptor 5-HT2A (Halberstadt & Geyer, 2016), mientras que la ibogaína presenta mayor afinidad por otros tipos de receptores, como el antagonismo de receptores glutamatérgicos NMDA, el agonismo del receptor opioide κ y antagonismo del receptor μ (Wasko et al., 2018). Asimismo, se ha demostrado que la activación de los receptores opioides μ puede suprimir los *head shakes* inducidos por drogas psicodélicas (Marek, 2003), por lo que el resultado obtenido es consistente con la evidencia previa. El ANOVA de dos vías evidenció un efecto de la fase del ciclo sobre este comportamiento. Existen estudios que reportan que los *head shakes* de animales tratados con solución salina cambian en

función de la fase del ciclo estral (Díaz-Veliz et al., 1989; Díaz-Véliz et al., 1994), siendo mayores en el diestro que en el estro. Se podría hipotetizar que estos aumentan a medida que se incrementan los niveles de estradiol, como ocurre desde el diestro al proestro temprano, y que cuando los niveles de estradiol disminuyen, como en el estro y metaestro, también lo hace el número de *head shakes*. En esta línea, el resultado obtenido sería consistente con esta interpretación.

En simultáneo con los efectos asociados al síndrome serotoninérgico y los *head shakes* también fueron registrados otros comportamientos relacionados a la actividad locomotora y la habituación al campo abierto. Específicamente, se registró el número de *rearings*, *groomings* y la distancia recorrida por los animales. El tratamiento con ibogaína indujo una disminución en los *groomings* y de los *rearings*, siendo el efecto sobre esta última variable mayor en el metaestro. La disminución en las conductas exploratorias y de acicalamiento es esperable y coincide con la afectación motora (temblor y ataxia) que genera la ibogaína. Sin embargo, la disminución en los *rearings* en el metaestro resulta interesante, dado que en la evaluación de los comportamientos asociados al síndrome se halló un efecto más intenso de la ibogaína en el proestro. Sin embargo, es pertinente destacar que el número de *rearings* de las hembras tratadas con vehículo en fase de metaestro fue mayor que el desplegado por las hembras tratadas con vehículo en el proestro. Esto sugiere que la disminución de los *rearings* en el grupo ibogaína-metaestro no se da por un efecto locomotor diferencial de la ibogaína en esta fase, sino por una diferencia basal en la actividad locomotora de las hembras en el metaestro. Esto resulta llamativo, dado que existen reportes en la literatura que indican que las hembras en proestro tienen mayor actividad locomotora en comparación a otras fases del ciclo, o incluso mayor sensibilidad a efectos locomotores de drogas psicoactivas (Anantharaman-Barr & Decombaz, 1989; Craft et al., 2006; Sell et al., 2000). Sin embargo, la evidencia no es concluyente, y hay estudios en que no se hallan diferencias en la actividad locomotora de hembras sin tratamiento en diferentes fases del ciclo estral (Quiñones-Jenab et al., 1999; Sell et al., 2000).

Pese a la afectación motora observada en los animales, evidenciada en la caída del número de *rearings*, la distancia total recorrida no difirió entre el grupo control y el tratado con ibogaína, en ninguna de las dos fases del ciclo evaluadas. Este resultado coincide con González et al (2018), donde la distancia total recorrida durante 120 minutos de machos tratados con 40 mg/kg de ibogaína no difiere del grupo control. Tampoco se detectaron diferencias entre los grupos en el perfil temporal de la distancia recorrida, considerando intervalos de 5 minutos. Esto último difiere, sin embargo, de lo informado por González et al (2018), quienes describieron una disminución en la distancia recorrida durante los primeros 5 minutos en los machos tratados con ibogaína (40 mg/kg) en comparación con los controles. Este contraste podría reflejar una diferencia sexual en la sensibilidad al efecto de esta dosis de ibogaína. Sin embargo, es importante considerar que las ratas hembras suelen presentar una actividad locomotora basal mayor que los machos (Archer, 1975; Blizzard et al., 1975), lo que podría estar enmascarando un efecto locomotor en los primeros minutos de registro.

En suma, la ibogaína tuvo un efecto comportamental agudo en hembras en las dos fases del ciclo evaluadas. Este efecto coincide, aunque sólo en parte, con el reporte previo en machos, ya que se halló un efecto del tratamiento en mayor cantidad de comportamientos y se describió la aparición de la postura dorso-arqueada y el bamboleo posterior, dos

comportamientos que no fueron descritos en machos. A su vez, la afectación motora en hembras fue levemente menor. La convergencia con los registros previos en machos sugieren un efecto general común, pero las diferencias en la expresión de algunos componentes y la magnitud de la afectación motora resaltan la necesidad de analizar de forma sistemática si hay diferencias sexuales en el efecto de la ibogaína.

En relación a la influencia del ciclo estral, el efecto de la ibogaína fue similar entre ambas fases del ciclo con la dosis empleada. Sin embargo, las diferencias en intensidad observadas en el perfil comportamental de hembras en proestro y en metaestro sugieren una sensibilidad mayor en el proestro a los efectos comportamentales agudo de la ibogaína que en el metaestro. Para explorar esta hipótesis, se requieren estudios empleando dosis menores de ibogaína y/o que consideren otros momentos del ciclo estral.

### **La ibogaína posee un efecto tipo-antidepresivo en ambas fases del ciclo**

La administración de una única dosis de ibogaína redujo significativamente el tiempo de inmovilidad en hembras en proestro y en metaestro evaluado en el FST 4 horas post-inyección. Este resultado da cuenta de un efecto tipo-antidepresivo de este psicodélico, independientemente de la fase del ciclo estral. Si bien el efecto tipo-antidepresivo de la ibogaína ya estaba demostrado en ratas macho (Rodríguez et al., 2020), este es el primer reporte de un efecto tipo-antidepresivo para esta droga en ratas hembra. Asimismo, es destacable que el efecto se logre tras una única administración, puesto que, en general, los antidepresivos clásicos típicamente requieren dos o más administraciones (por ejemplo, 24hs, 5hs y 1h antes de la prueba) para inducir un efecto tipo-antidepresivo en el FST (Fernández-Guasti et al., 2017; Porsolt et al., 1978). Esto es una característica común con otros psicodélicos, como la psilocibina, la ketamina y el LSD, que han demostrado efectos tipo-antidepresivos tras una única dosis (Bouloufa et al., 2025; Dossat et al., 2018; Zhao et al., 2024). Por lo tanto, estos resultados apoyan el interés en el uso de estas sustancias como un tratamiento eficaz para el trastorno depresivo mayor.

El estudio realizado por Rodríguez y colaboradores (2020) mencionado previamente, reportó un efecto antidepresivo en ratas macho evaluado en el FST 3 horas después de la inyección de ibogaína en una dosis de 40 mg/kg, manifestado en la baja en el tiempo de inmovilidad en el grupo tratado en relación al control. De manera interesante, si bien nuestro estudio también muestra una disminución significativa en el tiempo de inmovilidad de hembras tratadas, el mismo se observó 4 horas después de la inyección, en lugar de 3 horas como se realizó en machos. Esta diferencia en los protocolos se debe a que, en pruebas piloto, observamos que a las 3 horas las hembras aún exhibían señales de afectación motora, que si bien eran leves, podían confundir la evaluación en el FST e inducir falsos resultados. Esto sugiere una diferencia entre sexos a la hora de metabolizar el compuesto. Estudios sobre el potencial antidepresivo de otras drogas psicodélicas, como ketamina y psilocibina, también observaron diferencias sexuales en el efecto (Dossat et al., 2018; Farinha-Ferreira et al., 2025; Fitzgerald et al., 2021).

Asimismo, para comprender la diferencia en la duración de sus efectos motores y analizar la respuesta comportamental en el FST, es relevante tener en cuenta la farmacocinética de la

ibogaína, sobre todo en el tejido nervioso. La ibogaína se metaboliza a noribogaína rápidamente, por acción de las enzimas citocromo P450 en el hígado (Mash et al., 1995; Obach et al., 1998). De acuerdo a reportes previos en ratas que recibieron ibogaína intraperitoneal, la concentración de la ibogaína en sangre cae rápidamente durante la primer hora, mientras que la de noribogaína alcanza su máxima concentración a las 2,4 horas y dura hasta 24 horas (Baumann et al., 2001). En su estudio, Rodríguez y colaboradores (2020) midieron la concentración de ibogaína y noribogaína en el cerebro de ratas macho y hallaron un perfil coherente con este reporte previo. Determinaron que a las 3 horas, momento en el cual observaron un efecto tipo-antidepresivo en los machos, la noribogaína era la especie más abundante en relación a la ibogaína, tanto en plasma como en el cerebro. A partir de experimentos posteriores, los autores propusieron que el efecto observado en el FST a las 3 horas era producto de una acción sinérgica de la ibogaína y la noribogaína (Rodríguez et al., 2020). En ratas hembras, en cambio, la ibogaína presenta una cinética diferente, que resulta en una mayor biodisponibilidad tanto de ibogaína como de noribogaína en comparación con los machos, a iguales tiempos tras su administración (Tatalović et al., 2021). Una mayor concentración en plasma de ibogaína y noribogaína en hembras podría explicar la persistencia de alteraciones motoras a las 3 horas, así como la persistencia del efecto tipo-antidepresivo a pesar de evaluarse en un tiempo más tardío en relación a los machos.

En el estudio de Rodríguez y colaboradores, la disminución en la inmovilidad no se asoció a un aumento significativo en ninguna de las conductas activas (nado y *climbing*). Sin embargo, los autores reportan una tendencia al aumento en el tiempo de nado del grupo tratado con ibogaína. Esto resulta interesante si lo comparamos con los resultados obtenidos en las hembras de nuestro trabajo, donde la disminución del tiempo de inmovilidad se acompañó de un aumento en el tiempo de nado. Este efecto fue más marcado en el metaestro, de bajos niveles de estrógeno y progesterona, que en el proestro, de altos niveles de ambas hormonas, sugiriendo un efecto de la fase del ciclo sobre el efecto de la ibogaína en el modelo.

Tanto el estradiol (Estrada-Camarena et al., 2003, 2004), como la progesterona (Frye & Walf, 2002; Martínez-Mota et al., 1999; Molina-Hernández & Téllez-Alcántara, 2001; Niu et al., 2025; Stoffel & Craft, 2004) tienen efecto tipo-antidepresivo. Considerando que en el proestro ocurren los picos preovulatorios de ambas hormonas (Levine, 2015), era esperable observar un efecto tipo-antidepresivo más fuerte en el proestro que en el metaestro, evidenciado en un efecto más marcado sobre el tiempo de inmovilidad. Sin embargo, el efecto de la ibogaína sobre el tiempo de inmovilidad en el FST no difirió entre las dos fases del ciclo evaluadas. Es importante aclarar que en los estudios que reportan un efecto tipo-antidepresivo de la administración de estradiol y progesterona, y de hembras ciclantes, evalúan el comportamiento de las hembras en el FST durante la fase de oscuridad. En particular, Estrada-Camarena et al (2004) hallaron un efecto sinérgico de dosis subóptimas de estradiol (administrado 48hs antes del test) y fluoxetina (administrada 24h, 5h y 1h antes del test) en el FST, registrando un aumento en el tiempo de nado y reducción en el tiempo de inmovilidad. En nuestro trabajo, utilizamos hembras naturalmente ciclantes en la segunda mitad de la fase de luz del ciclo luz-oscuridad, luego del pico preovulatorio de estradiol y en simultáneo al pico de progesterona. En este sentido, es posible que no estemos observando un efecto tipo-antidepresivo sinérgico de estas hormonas con la ibogaína porque la prueba no se separa lo suficiente temporalmente de los picos preovulatorios de ambas hormonas.

Para confirmarlo, sería necesario repetir el experimento en fase de oscuridad, de manera que la evaluación en el FST sea posterior a ambos picos de esteroides sexuales.

En el FST, un aumento en el nado típicamente se asocia con un efecto serotoninérgico del fármaco (Detke et al., 1995). La ibogaína posee afinidad por diferentes blancos de este sistema de neurotransmisión. En particular, interactúa con los receptores 5-HT1A, 5-HT1D, 5-HT2A, 5-HT3 y es capaz inhibir al SERT (Brown, 2013; Wasko et al., 2018). Estudios *in vivo* demostraron que la ibogaína puede generar un aumento en los niveles extracelulares de serotonina, probablemente asociado a su capacidad de inhibir la recaptación del neurotransmisor (Baumann et al., 2001). De manera interesante, la noribogaína, principal metabolito de la ibogaína, interactúa con una afinidad 10 veces mayor con SERT que la ibogaína (Baumann et al., 2001; T. Brown, 2013; Staley et al., 1996). Estas evidencias resultan extremadamente interesantes, dado que coinciden con el mecanismo de acción de los fármacos antidepresivos más utilizados, los ISRS. Sin embargo, existen diferencias entre la forma que estos últimos y la ibogaína y noribogaína interactúan con SERT.

En el proceso de transporte de serotonina a través de SERT, la proteína atraviesa tres estados conformacionales (Chan et al., 2022). Existe, en primer lugar, un estado abierto hacia el exterior celular, donde las moléculas de serotonina presentes en la hendidura sináptica pueden unirse al transportador. Por otro lado, el transportador puede hallarse en estado ocluido, cuando la molécula de neurotransmisor está dentro del canal y tanto el acceso al interior como al exterior celular están inhabilitados. Finalmente, puede adoptar el estado abierto hacia el interior celular, en la cual se forma un canal hacia el citoplasma y la serotonina puede ingresar al interior de la célula (Chan et al., 2022; González, 2024). Los fármacos ISRS actúan estabilizando la conformación abierta hacia el exterior celular mediante inhibición competitiva con el ligando natural (Baumann et al., 2001), lo cual genera como consecuencia un aumento de la concentración de serotonina en la hendidura sináptica y en su disponibilidad, dado que no se puede recaptar. Esto marca una importante diferencia en el mecanismo de acción con la ibogaína y noribogaína, que actúan estabilizando la conformación abierta hacia adentro mediante inhibición no competitiva, es decir, que no es sensible a los niveles extracelulares de serotonina (Jacobs et al., 2007). Estabilizar la conformación abierta hacia dentro generaría el efecto opuesto al de los ISRS, y por tanto resulta difícil considerar que este mecanismo sea el que subyace al efecto tipo-antidepresivo de la ibogaína. La ibogaína interactúa también con VMAT, el transportador de monoaminas, inhibiéndolo (Hwu et al., 2025). Esto implica que las monoaminas no pueden ser almacenadas en vesículas, y quedan libres en el citoplasma donde están expuestas a degradación por acción de la enzima MAO. González (2024), propone un mecanismo por el cual la ibogaína y noribogaína ejercen su efecto antidepresivo: si la inhibición de VMAT aumenta la concentración intracelular de serotonina, está podrá competir por el sitio de unión a SERT con la ibogaína/noribogaína. Esta unión desplazaría al inhibidor, revirtiendo el sentido de transporte natural, provocando que la serotonina sea expulsada al exterior de la célula. Entonces, habría una inhibición de la recaptación de SERT, pero también liberación de serotonina almacenada por la reversión en el transporte de SERT. Eso redundaría en un aumento en la transmisión serotoninérgica. La serotonina acumulada en el interior de la célula, podría o bien ser degradada por las enzimas MAO o ser expulsada al exterior celular. El aumento en la neurotransmisión serotoninérgica estaría mediado por la relación entre la velocidad de degradación de MAO y la velocidad de eflujo de SERT (González, 2024).

Como se mencionó anteriormente, los efectos serotoninérgicos de fármacos generalmente se asocian con un aumento del tiempo de nado en el FST (Detke et al., 1995). El sistema serotoninérgico es modulado por los esteroides sexuales (Bendis et al., 2024; McEwen, 2002). En particular, se ha visto que el estrógeno aumenta el número de receptores 5HT2 (Biegon et al., 1983), aumenta la expresión del ARN mensajero de SERT (McQueen et al., 1997) y modula la expresión de la enzima limitante en la síntesis de serotonina (Suzuki et al., 2013). De acuerdo con esto, era esperable observar un efecto mayor en el nado para las hembras tratadas con ibogaína en fase de proestro que en metaestro, dado que en esta fase los niveles de estrógeno se encuentran elevados. Sin embargo, y contrario a lo previsto, la ibogaína tuvo un efecto más marcado en el tiempo de nado de hembras en metaestro.

La ibogaína también interactúa con el receptor glutamatérgico NMDA con una afinidad similar con la que interactúa con SERT (Wasko et al., 2018), y posee acción antagonista sobre el mismo. La ketamina, que ha sido ampliamente estudiada por su potencial antidepresivo en humanos (Daly et al., 2019; Dwyer et al., 2021; Grunbaum et al., 2018) y en animales de experimentación (Carrier & Kabbaj, 2013; Dossat et al., 2018; Garcia et al., 2008; Jiang et al., 2017), comparte este mecanismo de acción, aunque el sistema glutamatérgico no es el único blanco en el que actúa (Sleigh et al., 2014). Se ha propuesto que el efecto tipo-antidepresivo de la ketamina está mediado por cascadas moleculares que se inician como consecuencia de la activación del receptor NMDA. El antagonismo de este receptor, particularmente en interneuronas gabaérgicas (Duman et al., 2016), provoca que la inhibición de estas últimas sobre neuronas glutamatérgicas disminuya y por tanto aumente la transmisión glutamatérgica. A raíz de esto, se activan también receptores AMPA y por cambios en las corrientes entrantes de calcio, se libera BDNF en la sinapsis (Fukumoto et al., 2019; Yang et al., 2015; Zhou et al., 2014). BDNF puede unirse al receptor postsináptico TrkB (Huang & Reichardt, 2003), encendiendo diferentes cascadas de señalización, que producen la activación de mTOR (Duman et al., 2016), una quinasa que regula la traducción de proteínas. A través de vías de señalización complejas, mTOR produce aumento de la expresión de proteínas y densidad de sinapsis, generando que aumente la conectividad estructural de neuronas, en particular en la corteza prefrontal (Sleigh et al., 2014), un área clave en el trastorno depresivo mayor (Pizzagalli & Roberts, 2022). Adicionalmente, se ha reportado que bloquear los intermediarios de la cascada o mTOR bloquea el efecto antidepresivo de la ketamina (N. Li et al., 2010). De manera interesante, una dosis de ibogaína de 40 mg/kg, como la utilizada en este trabajo, induce un aumento en los niveles de transcripto de BDNF en la corteza prefrontal medial (Marton et al., 2019). En este sentido, podríamos hipotetizar que el efecto tipo-antidepresivo de la ibogaína está dado, al menos en parte, por su acción antagonista sobre los receptores NMDA.

Dossat et al (2018) describieron una mayor sensibilidad en el proestro que en el metaestro a los efectos tipo-antidepresivos de la ketamina. Considerando este antecedente, dado el mecanismo de acción común de la ketamina y la ibogaína, podríamos esperar mayor sensibilidad al efecto tipo-antidepresivo de la ibogaína en el proestro. Esto difiere con nuestros resultados, lo que sugiere que el conjunto de interacciones entre los múltiples blancos de la ibogaína y las modulaciones dadas por las variaciones de estrógeno y progesterona se entrelazan de forma compleja en su efecto de tipo-antidepresivo. Resulta entonces poco probable que este efecto antidepresivo pueda atribuirse a sus acciones en un único sistema de neurotransmisión. Por ejemplo, se ha reportado que el tratamiento con

estrógeno y progesterona disminuye las uniones específicas a los receptores NMDA en la corteza frontal (Cyr et al., 2001), y que la administración de progesterona puede inhibir el incremento de actividad del receptor NMDA inducido por la ibogaína (Couture & Debonnel, 1998). La farmacología en matriz de la ibogaína complejiza la disección de los mecanismos subyacentes a los efectos, por lo que serían necesarios estudios de mayor especificidad para seguir avanzando en este sentido.

Nuestros resultados evidencian que la ibogaína ejerce un efecto tipo-antidepresivo robusto en hembras, independientemente de la fase del ciclo estral. Si bien los resultados comportamentales coinciden con lo reportado en machos, la diferencia en la farmacocinética del compuesto entre ambos sexos (Baumann et al., 2001; Rodríguez et al., 2020; Tatalović et al., 2021), sumado a la compleja farmacología de la ibogaína, subrayan la necesidad de futuras investigaciones que contribuyan a dilucidar el mecanismo de acción que media el efecto tipo-antidepresivo.

## CONCLUSIONES

El presente trabajo evaluó los efectos agudos y el potencial antidepresivo de una única dosis de ibogaína en ratas hembra en fase de proestro y metaestro, de altos y bajos niveles de estrógeno, respectivamente. Este estudio es el primero en trabajar con ibogaína considerando las fases del ciclo estral de las hembras, buscando ahondar sobre una posible modulación de los esteroides gonadales sobre el efecto de la ibogaína.

Los resultados de este trabajo indican que la administración aguda de ibogaína induce un patrón similar de conductas asociadas al síndrome serotoninérgico y un efecto tipo-antidepresivo en ratas hembras, si bien sugieren una influencia de la fase ciclo estral en la respuesta a esta droga psicodélica. Nuestros resultados en su conjunto resaltan la importancia de incluir hembras, y la ciclicidad en su fisiología impuesta por las variaciones hormonales del ciclo estral, en los estudios con drogas psicodélicas. Estos hallazgos fortalecen el creciente interés en los psicodélicos en general, e ibogaína en particular, como herramientas terapéuticas para el tratamiento de trastornos del estado del ánimo.

## PERSPECTIVAS

Del presente trabajo se desprenden las siguientes perspectivas:

- Profundizar en el efecto de las hormonas gonadales en el potencial antidepresivo de la ibogaína:
  - a. Considerando el antecedente en ketamina reportado por Dossat et al (2018), donde existe una mayor sensibilidad al efecto en el proestro, y que una dosis de 40 mg/kg de ibogaína ejerce un efecto tipo-antidepresivo en ratas macho, pero una dosis de 20mg/kg no (Rodríguez et al., 2020), sería interesante evaluar si una dosis de 20mg/kg produce un efecto tipo-antidepresivo en ratas hembra en proestro y en metaestro, y determinar si emergen diferencias entre las fases del ciclo estral.
  - b. Repetir el experimento utilizando hembras en proestro tardío, es decir, realizando las pruebas conductuales en fase de oscuridad. Este diseño permitirá evaluar si existen efectos sinérgicos entre el potencial antidepresivo de la ibogaína y el aumento de los niveles de estrógeno y progesterona que ocurre tras sus respectivos picos durante la fase de luz.
- Evaluar si el efecto tipo-antidepresivo de la ibogaína es duradero en ratas hembras, a diferencia de en ratas macho (Rodríguez et al., 2020)
- Ahondar en los mecanismos moleculares que subyacen al efecto tipo-antidepresivo inducido por la ibogaína. Por esta razón, una vez finalizados los experimentos conductuales, los animales fueron inmediatamente sacrificados para la obtención de muestras de tejido nervioso. Se cuenta con muestras de la corteza prefrontal medial y amígdala. Se planifica realizar RT-qPCR para evaluar la expresión de receptores y transportadores de los sistemas serotoninérgico y glutamatérgico, receptores de estrógeno y progesterona, así como genes de expresión temprana.

## BIBLIOGRAFÍA

- Albert, Benkelfat, & Descarries. (2012). The neurobiology of depression—Revisiting the serotonin hypothesis. I. Cellular and molecular mechanisms. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 367(1601). <https://doi.org/10.1098/rstb.2012.0190>
- Alper, K. (2001). Ibogaine: A review. *The Alkaloids. Chemistry and Biology*, 56. [https://doi.org/10.1016/s0099-9598\(01\)56005-8](https://doi.org/10.1016/s0099-9598(01)56005-8)
- Alper, K. R., Stajić, M., & Gill, J. R. (2012). Fatalities Temporally Associated with the Ingestion of Ibogaine. *Journal of Forensic Sciences*, 57(2), 398-412. <https://doi.org/10.1111/j.1556-4029.2011.02008.x>
- An, G., Chen, X., Li, C., Zhang, L., Wei, M., Chen, J., Ma, Q., Yang, D., & Wang, J. (2020). Pathophysiological Changes in Female Rats with Estrous Cycle Disorder Induced by Long-Term Heat Stress. *BioMed Research International*, 2020, 4701563. <https://doi.org/10.1155/2020/4701563>
- Anantharaman-Barr, H. G., & Decombaz, J. (1989). The effect of wheel running and the estrous cycle on energy expenditure in female rats. *Physiology & Behavior*, 46(2), 259-263. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(89\)90265-5](https://doi.org/10.1016/0031-9384(89)90265-5)
- Archer, J. (1975). Rodent sex differences in emotional and related behavior. *Behavioral Biology*, 14(4), 451-479. [https://doi.org/10.1016/s0091-6773\(75\)90636-7](https://doi.org/10.1016/s0091-6773(75)90636-7)
- Barth, C., Villringer, A., & Sacher, J. (2015). Sex hormones affect neurotransmitters and shape the adult female brain during hormonal transition periods. *Frontiers in Neuroscience*, 9. <https://doi.org/10.3389/fnins.2015.00037>
- Baumann, M. H., Rothman, R. B., Pablo, J. P., & Mash, D. C. (2001). In vivo neurobiological effects of ibogaine and its O-desmethyl metabolite, 12-hydroxyibogamine (noribogaine), in rats. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 297(2), 531-539.
- 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>

- Bendis, P. C., Zimmerman, S., Onisiforou, A., Zanos, P., & Georgiou, P. (2024). The impact of estradiol on serotonin, glutamate, and dopamine systems. *Frontiers in Neuroscience*, 18, 1348551. <https://doi.org/10.3389/fnins.2024.1348551>
- Berger, M., Gray, J. A., & Roth, B. L. (2009). The Expanded Biology of Serotonin. *Annual Review of Medicine*, 60(1), 355-366. <https://doi.org/10.1146/annurev.med.60.042307.110802>
- Biegon, A., Reches, A., Snyder, L., & McEwen, B. S. (1983). Serotonergic and noradrenergic receptors in the rat brain: Modulation by chronic exposure to ovarian hormones. *Life Sciences*, 32(17), 2015-2021. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(83\)90053-X](https://doi.org/10.1016/0024-3205(83)90053-X)
- Blizard, D. A., Lippman, H. R., & Chen, J. J. (1975). Sex differences in open-field behavior in the rat: The inductive and activational role of gonadal hormones. *Physiology & Behavior*, 14(5), 601-608. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(75\)90188-2](https://doi.org/10.1016/0031-9384(75)90188-2)
- Boku, S., Nakagawa, S., Toda, H., & Hishimoto, A. (2018). Neural basis of major depressive disorder: Beyond monoamine hypothesis. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 72(1), 3-12. <https://doi.org/10.1111/pcn.12604>
- Borkel, L. F., Rojas-Hernández, J., Henríquez-Hernández, L. A., Santana Del Pino, Á., & Quintana-Hernández, D. J. (2024). Set and setting predict psychopathology, wellbeing and meaningfulness of psychedelic experiences: A correlational study. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 17(2), 165-176. <https://doi.org/10.1080/17512433.2023.2295997>
- Bouloufa, A., Delcourt, S., Rovera, R., Delannay, T., Duquet, A., Mouledous, L., Dkhissi-Benyahya, O., Guiard, B. P., & Haddjeri, N. (2025). LSD's rapid antidepressant effects are modulated by 5-HT2B receptors. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 190, 118348. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2025.118348>
- Brown, T. (2013). Ibogaine in the Treatment of Substance Dependence. *Current Drug Abuse Reviews*, 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>
- Cameron, Benson, DeFelice, Fiehn, & Olson. (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). <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.8b00692>

- Cappendijk, S. L., & 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)
- Carhart-Harris, R. L. (2019). How do psychedelics work? *Current Opinion in Psychiatry*, 32(1), 16-21.  
<https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000467>
- Carhart-Harris, R. L., Bolstridge, M., Rucker, J., Day, C. M. J., Erritzoe, D., Kaelen, M., Bloomfield, M., Rickard, J. A., Forbes, B., Feilding, A., Taylor, D., Pilling, S., Curran, V. H., & Nutt, D. J. (2016). Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: An open-label feasibility study. *The Lancet. Psychiatry*, 3(7), 619-627.  
[https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30065-7](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30065-7)
- Carrier, N., & Kabbaj, M. (2013). Sex differences in the antidepressant-like effects of ketamine. *Neuropharmacology*, 70, 27-34. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2012.12.009>
- Carter, A. J. (1995). Antagonists of the NMDA receptor-channel complex and motor coordination. *Life Sciences*, 57(10), 917-929. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(95\)02027-G](https://doi.org/10.1016/0024-3205(95)02027-G)
- Chan, M. C., Selvam, B., Young, H. J., Prock, E., & Shukla, D. (2022). The substrate import mechanism of the human serotonin transporter. *Biophysical Journal*, 121(5), 715-730.  
<https://doi.org/10.1016/j.bpj.2022.01.024>
- Chen, K., Kokate, T. G., Donevan, S. D., Carroll, F. I., & Rogawski, M. A. (1996). Ibogaine block of the NMDA receptor: In vitro and in vivo studies. *Neuropharmacology*, 35(4), 423-431.  
[https://doi.org/10.1016/0028-3908\(96\)84107-4](https://doi.org/10.1016/0028-3908(96)84107-4)
- Cherian, K. N., Keynan, J. N., Anker, L., Faerman, A., Brown, R. E., Shamma, A., Keynan, O., Coetzee, J. P., Batail, J.-M., Phillips, A., Bassano, N. J., Sahlem, G. L., Inzunza, J., Millar, T., Dickinson, J., Rolle, C. E., Keller, J., Adamson, M., Kratter, I. H., & Williams, N. R. (2024). Magnesium-ibogaine therapy in veterans with traumatic brain injuries. *Nature Medicine*, 30(2), 373-381. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02705-w>
- 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), Article 24. <https://doi.org/10.3390/ijms21249616>
- Codd, E. E. (1995). High affinity ibogaine binding to a mu opioid agonist site. *Life Sciences*, 57(20), PL315-320. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(95\)02171-e](https://doi.org/10.1016/0024-3205(95)02171-e)

- Cohen, Z. Z., & Blest-Hopley, G. (2025). Females in Psychedelic Research: A Perspective for Advancing Research and Practice. *ACS Pharmacology & Translational Science*, 8(7), 1837-1846. <https://doi.org/10.1021/acsptsci.5c00255>
- Couture, S., & Debonnel, G. (1998). Modulation of the neuronal response to N-methyl-D-aspartate by selective sigma<sub>2</sub> ligands. *Synapse (New York, N.Y.)*, 29(1), 62-71. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-2396\(199805\)29:1%253C62::AID-SYN5%253E3.0.CO;2-9](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-2396(199805)29:1%253C62::AID-SYN5%253E3.0.CO;2-9)
- Craft, R. M., Clark, J. L., Hart, S. P., & Pinckney, M. K. (2006). Sex differences in locomotor effects of morphine in the rat. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*, 85(4), 850-858. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2006.11.022>
- Cryan, J. F., Markou, A., & Lucki, I. (2002). Assessing antidepressant activity in rodents: Recent developments and future needs. *Trends in Pharmacological Sciences*, 23(5), 238-245. [https://doi.org/10.1016/s0165-6147\(02\)02017-5](https://doi.org/10.1016/s0165-6147(02)02017-5)
- Cryan, Valentino, & I. (2005). Assessing substrates underlying the behavioral effects of antidepressants using the modified rat forced swimming test. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 29(4-5). <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2005.03.008>
- Cyr, M., Ghribi, O., Thibault, C., Morissette, M., Landry, M., & Di Paolo, T. (2001). Ovarian steroids and selective estrogen receptor modulators activity on rat brain NMDA and AMPA receptors. *Brain Research Reviews*, 37(1), 153-161. [https://doi.org/10.1016/S0165-0173\(01\)00115-1](https://doi.org/10.1016/S0165-0173(01)00115-1)
- Daly, E. J., Trivedi, M. H., Janik, A., Li, H., Zhang, Y., Li, X., Lane, R., Lim, P., Duca, A. R., Hough, D., Thase, M. E., Zajecka, J., Winokur, A., Divacka, I., Fagiolini, A., Cubala, W. J., Bitter, I., Blier, P., Shelton, R. C., ... Singh, J. B. (2019). Efficacy of Esketamine Nasal Spray Plus Oral Antidepressant Treatment for Relapse Prevention in Patients With Treatment-Resistant Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*, 76(9), 893-903. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2019.1189>
- Davis, A. K., Barsuglia, J. P., Windham-Herman, A.-M., Lynch, M., & Polanco, M. (2017). Subjective effectiveness of ibogaine treatment for problematic opioid consumption: Short- and long-term outcomes and current psychological functioning. *Journal of Psychedelic Studies*, 1(2), 65-73. <https://doi.org/10.1556/2054.01.2017.009>
- Delgado, P. L. (2000). Depression: The case for a monoamine deficiency. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 61 Suppl 6, 7-11.

- Detke, M. J., Rickels, M., & Lucki, I. (1995). Active behaviors in the rat forced swimming test differentially produced by serotonergic and noradrenergic antidepressants. *Psychopharmacology*, 121(1), 66-72. <https://doi.org/10.1007/BF02245592>
- Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (5th ed.). (2013). <http://archive.org/details/APA-DSM-5>
- Díaz-Véliz, G., Baeza, R., Benavente, F., Dussaubat, N., & Mora, S. (1994). Influence of the estrous cycle and estradiol on the behavioral effects of amphetamine and apomorphine in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 49(4), 819-825. [https://doi.org/10.1016/0091-3057\(94\)90229-1](https://doi.org/10.1016/0091-3057(94)90229-1)
- Diaz-Veliz, G., Soto, V., Dussaubat, N., & Mora, S. (1989). Influence of the estrous cycle, ovariectomy and estradiol replacement upon the acquisition of conditioned avoidance responses in rats. *Physiology & Behavior*, 46(3), 397-401. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(89\)90010-3](https://doi.org/10.1016/0031-9384(89)90010-3)
- 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>
- Dossat, A. M., Wright, K. N., Strong, C. E., & Kabbaj, M. (2018). Behavioral and biochemical sensitivity to low doses of ketamine: Influence of estrous cycle in C57BL/6 mice. *Neuropharmacology*, 130, 30-41. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.11.022>
- Duman, R. S., Aghajanian, G. K., Sanacora, G., & Krystal, J. H. (2016a). Synaptic plasticity and depression: New insights from stress and rapid-acting antidepressants. *Nature Medicine*, 22(3), 238-249. <https://doi.org/10.1038/nm.4050>
- Duman, R. S., Aghajanian, G. K., Sanacora, G., & Krystal, J. H. (2016b). Synaptic plasticity and depression: New insights from stress and rapid-acting antidepressants. *Nature Medicine*, 22(3), 238-249. <https://doi.org/10.1038/nm.4050>
- 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. *The American Journal of Psychiatry*, 178(4), 352-362. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.20010018>

- Ebmeier, K. P., Donaghey, C., & Steele, J. D. (2006). Recent developments and current controversies in depression. *The Lancet*, 367(9505), 153-167. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)67964-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)67964-6)
- Estrada-Camarena, E., Fernández-Guasti, A., & López-Rubalcava, C. (2003). Antidepressant-like effect of different estrogenic compounds in the forced swimming test. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 28(5), 830-838. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300097>
- Estrada-Camarena, E., Fernández-Guasti, A., & López-Rubalcava, C. (2004). Interaction between estrogens and antidepressants in the forced swimming test in rats. *Psychopharmacology*, 173(1-2), 139-145. <https://doi.org/10.1007/s00213-003-1707-4>
- Estric, C., Duron, T., Kabani, S., & Lopez-Castroman, J. (2025). Set and setting of psychedelics for therapeutic use in psychiatry: A systematic review. *Journal of Psychopharmacology*, 02698811251338214. <https://doi.org/10.1177/02698811251338214>
- Farinha-Ferreira, M., Miranda-Lourenço, C., Galipeau, C., Lenkei, Z., & Sebastião, A. M. (2025). Concurrent stress modulates the acute and post-acute effects of psilocybin in a sex-dependent manner. *Neuropharmacology*, 266, 110280. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2024.110280>
- Fernández-Guasti, A., Olivares-Nazario, M., Reyes, R., & Martínez-Mota, L. (2017). Sex and age differences in the antidepressant-like effect of fluoxetine in the forced swim test. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 152, 81-89. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2016.01.011>
- Fitzgerald, P. J., Kounelis-Wuillaume, S. K., Gheidi, A., Morrow, J. D., Spencer-Segal, J. L., & Watson, B. O. (2021). Sex- and stress-dependent effects of a single injection of ketamine on open field and forced swim behavior. *Stress*, 24(6), 857-865. <https://doi.org/10.1080/10253890.2021.1871600>
- Friard, O., & Gamba, M. (2016). BORIS: A free, versatile open-source event-logging software for video/audio coding and live observations. *Methods in Ecology and Evolution*, 7(11), 1325-1330. <https://doi.org/10.1111/2041-210X.12584>

- Frye, C. A., & Walf, A. A. (2002). Changes in Progesterone Metabolites in the Hippocampus Can Modulate Open Field and Forced Swim Test Behavior of Proestrous Rats. *Hormones and Behavior*, 41(3), 306-315. <https://doi.org/10.1006/hbeh.2002.1763>
- Fukumoto, K., Fogaça, M. V., Liu, R.-J., Duman, C., Kato, T., Li, X.-Y., & Duman, R. S. (2019). Activity-dependent brain-derived neurotrophic factor signaling is required for the antidepressant actions of (2R,6R)-hydroxynorketamine. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 116(1), 297-302. <https://doi.org/10.1073/pnas.1814709116>
- Galvin, C., & Ninan, I. (2014). Regulation of the Mouse Medial Prefrontal Cortical Synapses by Endogenous Estradiol. *Neuropsychopharmacology*, 39(9), 2086-2094. <https://doi.org/10.1038/npp.2014.56>
- Garcia, L. S. B., Comim, C. M., Valvassori, S. S., Réus, G. Z., Barbosa, L. M., Andreazza, A. C., Stertz, L., Fries, G. R., Gavioli, E. C., Kapczinski, F., & Quevedo, J. (2008). Acute administration of ketamine induces antidepressant-like effects in the forced swimming test and increases BDNF levels in the rat hippocampus. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 32(1), 140-144. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2007.07.027>
- Gazzaley, A. H., Weiland, N. G., McEwen, B. S., & Morrison, J. H. (1996). Differential regulation of NMDAR1 mRNA and protein by estradiol in the rat hippocampus. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 16(21), 6830-6838. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.16-21-06830.1996>
- Glick, S. D., Kuehne, M. E., Raucci, J., Wilson, T. E., Larson, D., Keller, R. W., & Carlson, J. N. (1994). Effects of iboga alkaloids on morphine and cocaine self-administration in rats: Relationship to tremorigenic effects and to effects on dopamine release in nucleus accumbens and striatum. *Brain Research*, 657(1-2), 14-22. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(94\)90948-2](https://doi.org/10.1016/0006-8993(94)90948-2)
- Glick, S. D., Maisonneuve, I. M., & Pearl, S. M. (1997). Evidence for roles of kappa-opioid and NMDA receptors in the mechanism of action of ibogaine. *Brain Research*, 749(2), 340-343. [https://doi.org/10.1016/S0006-8993\(96\)01414-X](https://doi.org/10.1016/S0006-8993(96)01414-X)
- 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)
- González, Bruno. (2024). *Alcaloides de la iboga: Modificaciones estructurales y evaluación de su potencial antidepresivo*. Universidad de la República.
- 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>
- González-Maeso, J., Weisstaub, N. V., Zhou, M., Chan, P., Ivic, L., Ang, R., Lira, A., Bradley-Moore, M., Ge, Y., Zhou, Q., Sealfon, S. C., & Gingrich, J. A. (2007). Hallucinogens recruit specific cortical 5-HT(2A) receptor-mediated signaling pathways to affect behavior. *Neuron*, 53(3), 439-452. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.01.008>
- González-Trujano, M. E., Krengel, F., Reyes-Chilpa, R., Villasana-Salazar, B., González-Gómez, J. D., Santos-Valencia, F., Urbina-Trejo, E., Martínez, A., & Martínez-Vargas, D. (2022). *Tabernaemontana arborea* and ibogaine induce paroxysmal EEG activity in freely moving mice: Involvement of serotonin 5-HT1A receptors. *NeuroToxicology*, 89, 79-91. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2022.01.002>
- Gould, T. D., Dao, D. T., & Kovacsics, C. E. (2009). The Open Field Test. En 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](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., & Klinedinst, 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 (Oxford, England)*, 30(12), 1181-1197. <https://doi.org/10.1177/0269881116675513>
- Grunebaum, M. F., Galfalvy, H. C., Choo, T.-H., Keilp, J. G., Moitra, V. K., Parris, M. S., Marver, J. E., Burke, A. K., Milak, M. S., Sublette, M. E., Oquendo, M. A., & Mann, J. J. (2018). Ketamine for Rapid Reduction of Suicidal Thoughts in Major Depression: A Midazolam-Controlled

Randomized Clinical Trial. *The American Journal of Psychiatry*, 175(4), 327-335.

<https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.17060647>

Haberzettl, R., Fink, H., & Bert, B. (2014). Role of 5-HT1A- and 5-HT2A 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>

Haberzettl, R., Fink, H., & Bert, B. (2015). The murine serotonin syndrome – Evaluation of responses to 5-HT-enhancing drugs in NMRI mice. *Behavioural Brain Research*, 277, 204-210. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2014.04.033>

Haikazian, Chen, -Li, Johnson, Fancy, Levinta, Husain, Mansur, McIntyre, & Rosenblat. (2023). Psilocybin-assisted therapy for depression: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Research*, 329. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2023.115531>

Halberstadt, A. L., & Geyer, M. A. (2016). Effect of Hallucinogens on Unconditioned Behavior. En 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](https://doi.org/10.1007/7854_2016_466)

Hartogsohn, I. (2017). Constructing drug effects: A history of set and setting. *Drug Science, Policy and Law*, 3, 2050324516683325. <https://doi.org/10.1177/2050324516683325>

Helsley, S., Rabin, R. A., & Winter, J. C. (1999). Further investigations of the serotonergic properties of the ibogaine-induced discriminative stimulus. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 23(2), 317-326. [https://doi.org/10.1016/s0278-5846\(98\)00101-8](https://doi.org/10.1016/s0278-5846(98)00101-8)

Hiramatsu, Cho, A. K., & Toshitaka, N. (1989). Comparison of the behavioral and biochemical effects of the NMDA receptor antagonists, MK-801 and phencyclidine. *European Journal of Pharmacology*, 166(3), 359-366. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(89\)90346-4](https://doi.org/10.1016/0014-2999(89)90346-4)

Hirschfeld, R. M. (2000). History and evolution of the monoamine hypothesis of depression. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 61 Suppl 6, 4-6.

Huang, E. J., & Reichardt, L. F. (2003). Trk receptors: Roles in neuronal signal transduction. *Annual Review of Biochemistry*, 72, 609-642. <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.72.121801.161629>

Hwu, C., Havel, V., Westergaard, X., Mendieta, A. M., Serrano, I. C., Hwu, J., Walther, D., Lankri, D., Selinger, T. L., He, K., Liu, R., Shern, T. P., Sun, S., Ma, B., González, B., Goodman, H. J.,

- Sonders, M. S., Baumann, M. H., Carrera, I., ... Sames, D. (2025). *Deciphering Ibogaine's Matrix Pharmacology: Multiple Transporter Modulation at Serotonin Synapses* (p. 2025.03.04.641351). bioRxiv. <https://doi.org/10.1101/2025.03.04.641351>
- Jacobs, M. T., Zhang, Y.-W., Campbell, S. D., & Rudnick, G. (2007). Ibogaine, a noncompetitive inhibitor of serotonin transport, acts by stabilizing the cytoplasm-facing state of the transporter. *The Journal of Biological Chemistry*, 282(40), 29441-29447. <https://doi.org/10.1074/jbc.M704456200>
- Jiang, Y., Wang, Y., Sun, X., Lian, B., Sun, H., Wang, G., Du, Z., Li, Q., & Sun, L. (2017). Short- and long-term antidepressant effects of ketamine in a rat chronic unpredictable stress model. *Brain and Behavior*, 7(8), e00749. <https://doi.org/10.1002/brb3.749>
- Johnson, C. F., Maxwell, M., Williams, B., Dougall, N., & MacGillivray, S. (2022). Dose-response effects of selective serotonin reuptake inhibitor monotherapy for the treatment of depression: Systematic review of reviews and meta-narrative synthesis. *BMJ Medicine*, 1(1). <https://doi.org/10.1136/bmjmed-2021-000017>
- Johnson, M. W., Griffiths, R. R., Hendricks, P. S., & Henningfield, J. E. (2018). The abuse potential of medical psilocybin according to the 8 factors of the Controlled Substances Act. *Neuropharmacology*, 142, 143-166. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.05.012>
- Kelly, Baker, Babiker, Burke, Brennan, & O'Keane. (2022). The psychedelic renaissance: The next trip for psychiatry? *Irish Journal of Psychological Medicine*, 39(4). <https://doi.org/10.1017/ipm.2019.39>
- Kelmendi, B., Kaye, A. P., Pittenger, C., & Kwan, A. C. (2022). Psychedelics. *Current Biology: CB*, 32(2), R63-R67. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2021.12.009>
- Knuijver, T., Schellekens, A., Belgers, M., Donders, R., Van Oosteren, T., Kramers, K., & Verkes, R. (2022). Safety of ibogaine administration in detoxification of opioid-dependent individuals: A descriptive open-label observational study. *Addiction*, 117(1), 118-128. <https://doi.org/10.1111/add.15448>
- Koenig, X., Kovar, M., Boehm, S., Sandtner, W., & Hilber, K. (2014). Anti-addiction drug ibogaine inhibits hERG channels: A cardiac arrhythmia risk. *Addiction Biology*, 19(2), 237-239. <https://doi.org/10.1111/j.1369-1600.2012.00447.x>

- Kolasa, M., Nikiforuk, A., Korlatowicz, A., Solich, J., Potasiewicz, A., Dziedzicka-Wasylewska, M., Bugno, R., Hogendorf, A., Bojarski, A., & Faron-Górecka, A. (2024). Unraveling psilocybin's therapeutic potential: Behavioral and neuroplasticity insights in Wistar-Kyoto and Wistar male rat models of treatment-resistant depression. *Psychopharmacology*. <https://doi.org/10.1007/s00213-024-06644-3>
- Kraeuter, A.-K., Guest, P. C., & Sarnyai, Z. (2019). The Forced Swim Test for Depression-Like Behavior in Rodents. *Methods in Molecular Biology* (Clifton, N.J.), 1916, 75-80. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8994-2\\_5](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8994-2_5)
- Levine, J. E. (2015). Neuroendocrine Control of the Ovarian Cycle of the Rat. En *Knobil and Neill's Physiology of Reproduction* (pp. 1199-1257). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-397175-3.00026-0>
- Li, N., Lee, B., Liu, R.-J., Banasr, M., Dwyer, J. M., Iwata, M., Li, X.-Y., Aghajanian, G., & Duman, R. S. (2010). mTOR-dependent synapse formation underlies the rapid antidepressant effects of NMDA antagonists. *Science* (New York, N.Y.), 329(5994), 959-964. <https://doi.org/10.1126/science.1190287>
- Li, X., Frye, M. A., & Shelton, R. C. (2012). Review of Pharmacological Treatment in Mood Disorders and Future Directions for Drug Development. *Neuropsychopharmacology*, 37(1), 77-101. <https://doi.org/10.1038/npp.2011.198>
- Litjens, R. P. W., & Brunt, T. M. (2016). How toxic is ibogaine? *Clinical Toxicology (Philadelphia, Pa.)*, 54(4), 297-302. <https://doi.org/10.3109/15563650.2016.1138226>
- 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), Article 8. <https://doi.org/10.3390/molecules27082520>
- Maas, U., & Strubelt, S. (2006). Fatalities after taking ibogaine in addiction treatment could be related to sudden cardiac death caused by autonomic dysfunction. *Medical Hypotheses*, 67(4), 960-964. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2006.02.050>
- Malhi, G. S., & Mann, J. J. (2018). Depression. *The Lancet*, 392(10161), 2299-2312. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31948-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31948-2)
- Marek, G. J. (2003). Behavioral evidence for mu-opioid and 5-HT2A receptor interactions. *European Journal of Pharmacology*, 474(1), 77-83. [https://doi.org/10.1016/s0014-2999\(03\)01971-x](https://doi.org/10.1016/s0014-2999(03)01971-x)

- Martínez-Mota, L., Contreras, C. M., & Saavedra, M. (1999). Progesterone reduces immobility in rats forced to swim. *Archives of Medical Research*, 30(4), 286-289.  
[https://doi.org/10.1016/s0188-0128\(99\)00024-x](https://doi.org/10.1016/s0188-0128(99)00024-x)
- Marton, S., González, B., Rodríguez-Botero, 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.  
<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., Buck, B. E., Norenberg, M. D., Shapshak, P., Hearn, W. L., & Sanchez-Ramos, J. (1998). Medication development of ibogaine as a pharmacotherapy for drug dependence. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 844, 274-292.
- Mash, D. C., Kovera, C. A., Pablo, J., Tyndale, R., Ervin, F. R., Kamlet, J. D., & Lee Hearn, W. (2001). Chapter 8 Ibogaine in the treatment of heroin withdrawal. En *The Alkaloids: Chemistry and Biology* (Vol. 56, pp. 155-171). Academic Press.  
[https://doi.org/10.1016/S0099-9598\(01\)56012-5](https://doi.org/10.1016/S0099-9598(01)56012-5)
- Mash, D. C., Staley, J. K., Baumann, M. H., Rothman, R. B., & Lee Hearn, W. (1995). Identification of a primary metabolite of ibogaine that targets serotonin transporters and elevates serotonin. *Life Sciences*, 57(3), PL45-PL50. [https://doi.org/10.1016/0024-3205\(95\)00273-9](https://doi.org/10.1016/0024-3205(95)00273-9)
- McEwen, B. (2002). Estrogen Actions Throughout the Brain. En *Recent Progress in Hormone Research Volume 57: Reproductive Hormones & Human Health* (Vol. 57).
- McQueen, J. K., Wilson, H., & Fink, G. (1997). Estradiol-17 beta increases serotonin transporter (SERT) mRNA levels and the density of SERT-binding sites in female rat brain. *Brain Research. Molecular Brain Research*, 45(1), 13-23.  
[https://doi.org/10.1016/s0169-328x\(96\)00233-1](https://doi.org/10.1016/s0169-328x(96)00233-1)

- Molina-Hernández, M., & Téllez-Alcántara, N. P. (2001). Antidepressant-like actions of pregnancy, and progesterone in Wistar rats forced to swim. *Psychoneuroendocrinology*, 26(5), 479-491. [https://doi.org/10.1016/s0306-4530\(01\)00007-5](https://doi.org/10.1016/s0306-4530(01)00007-5)
- Molinari, H. H., Maisonneuve, I. M., & Glick, S. D. (1996). Ibogaine neurotoxicity: A re-evaluation. *Brain Research*, 737(1-2), 255-262. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(96\)00739-1](https://doi.org/10.1016/0006-8993(96)00739-1)
- Monies, G. S., & Luque, E. H. (1988). Effects of Ovarian Steroids on Vaginal Smears in the Rat. *Cells Tissues Organs*, 133(3), 192-199. <https://doi.org/10.1159/000146639>
- More, S., Kaleem, M., Kharwade, R., Almutairy, A. F., Shahzad, N., Ali Mujtaba, M., Taha, M., Pise, A., Zafar, A., & Mahmood, D. (2025). Depression unveiled: Insights into etiology and animal models for behavioral assessment, exploring the multifactorial nature and treatment of depression. *Brain Research*, 1847, 149313. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2024.149313>
- Nichols, D. E. (2016). Psychedelics. *Pharmacological Reviews*, 68(2), 264-355. <https://doi.org/10.1124/pr.115.011478>
- Niu, C., Zhang, R., Zhang, C., Liu, C., & Wu, Z. (2025). Progesterone attenuates depression-like behaviors in chronic unpredictable stress via suppression of neuroinflammation. *Behavioural Brain Research*, 497, 115879. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2025.115879>
- 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>
- Obach, R. S., Pablo, J., & Mash, D. C. (1998). Cytochrome P4502D6 catalyzes the O-demethylation of the psychoactive alkaloid ibogaine to 12-hydroxyibogamine. *Drug Metabolism and Disposition: The Biological Fate of Chemicals*, 26(8), 764-768.
- O'Hearn, E., & Molliver, M. E. (1993). Degeneration of Purkinje cells in parasagittal zones of the cerebellar vermis after treatment with ibogaine or harmaline. *Neuroscience*, 55(2), 303-310. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(93\)90500-f](https://doi.org/10.1016/0306-4522(93)90500-f)
- 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. (2022). Biochemical Mechanisms Underlying Psychedelic-Induced Neuroplasticity. *Biochemistry*, 61(3). <https://doi.org/10.1021/acs.biochem.1c00812>

- Ona, G., Reverte, I., Rossi, G. N., Dos Santos, R. G., Hallak, J. E., Colomina, M. T., & Bouso, J. C. (2023). Main targets of ibogaine and noribogaine associated with its putative anti-addictive effects: A mechanistic overview. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 37(12), 1190-1200. <https://doi.org/10.1177/02698811231200882>
- O'Hearn, E., Zhang, P., & Molliver, M. E. (1995). Excitotoxic insult due to ibogaine leads to delayed induction of neuronal NOS in Purkinje cells: *NeuroReport*, 6(12), 1611-1616. <https://doi.org/10.1097/00001756-199508000-00006>
- Páleníček, T., Hliňák, Z., Bubeníková-Valešová, V., Novák, T., & Horáček, J. (2010). Sex differences in the effects of N,N-diethyllysergamide (LSD) on behavioural activity and prepulse inhibition. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 34(4), 588-596. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2010.02.008>
- Penn, E., & Tracy, D. K. (2012). The drugs don't work? Antidepressants and the current and future pharmacological management of depression. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 2(5), 179-188. <https://doi.org/10.1177/2045125312445469>
- Peyrovian, McIntyreL, P., H, G., A, M., D, C.-L., F, N., & Jd, R. (2020). Registered clinical trials investigating ketamine for psychiatric disorders. *Journal of Psychiatric Research*, 127. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2020.03.020>
- Piochon, C., Levenes, C., Ohtsuki, G., & Hansel, C. (2010). Purkinje cell NMDA receptors assume a key role in synaptic gain control in the mature cerebellum. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 30(45), 15330-15335. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4344-10.2010>
- Pizzagalli, D. A., & Roberts, A. C. (2022). Prefrontal cortex and depression. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 47(1), 225-246. <https://doi.org/10.1038/s41386-021-01101-7>
- Pollard, I., White, B. M., Bassett, J. R., & Cairncross, K. D. (1975). Plasma glucocorticoid elevation and desynchronization of the estrous cycle following unpredictable stress in the rat. *Behavioral Biology*, 14(01), 103-108. [https://doi.org/10.1016/s0091-6773\(75\)90374-0](https://doi.org/10.1016/s0091-6773(75)90374-0)
- Popik, P., Layer, R. T., Fossm, L. H., Benveniste, M., Geter-Douglass, B., Witkin, J. M., & Skolnick, P. (1995). NMDA antagonist properties of the putative antiaddictive drug, ibogaine. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 275(2), 753-760.

- Porsolt, R. D., Anton, G., Blavet, N., & Jalfre, M. (1978). Behavioural despair in rats: A new model sensitive to antidepressant treatments. *European Journal of Pharmacology*, 47(4), 379-391. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(78\)90118-8](https://doi.org/10.1016/0014-2999(78)90118-8)
- Quiñones-Jenab, V., Ho, A., Schlussman, S. D., Franck, J., & Kreek, M. J. (1999). Estrous cycle differences in cocaine-induced stereotypic and locomotor behaviors in Fischer rats. *Behavioural Brain Research*, 101(1), 15-20. [https://doi.org/10.1016/s0166-4328\(98\)00073-4](https://doi.org/10.1016/s0166-4328(98)00073-4)
- Rivera, H. M., Santollo, J., Nikanova, L. V., & Eckel, L. A. (2012). Estradiol increases the anorexia associated with increased 5-HT2C receptor activation in ovariectomized rats. *Physiology & behavior*, 105(2), 188-194. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2011.08.018>
- 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>
- Ross, S., Bossis, A., Guss, J., Agin-Liebes, G., Malone, T., Cohen, B., Mennenga, S. E., Belser, A., Kalliontzi, K., Babb, J., Su, Z., Corby, P., & Schmidt, B. L. (2016). Rapid and sustained symptom reduction following psilocybin treatment for anxiety and depression in patients with life-threatening cancer: A randomized controlled trial. *Journal of Psychopharmacology (Oxford, England)*, 30(12), 1165-1180. <https://doi.org/10.1177/0269881116675512>
- Saege, & Olson. (2022). Psychedelic-inspired approaches for treating neurodegenerative disorders. *Journal of Neurochemistry*, 162(1). <https://doi.org/10.1111/jnc.15544>
- Sanguinetti, M. C., & Tristani-Firouzi, M. (2006). hERG potassium channels and cardiac arrhythmia. *Nature*, 440(7083), 463-469. <https://doi.org/10.1038/nature04710>
- Schep, L. J., Slaughter, R. J., Galea, S., & Newcombe, D. (2016). Ibogaine for treating drug dependence. What is a safe dose? *Drug and Alcohol Dependence*, 166, 1-5. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2016.07.005>
- Sell, S. L., Scalzitti, J. M., Thomas, M. L., & Cunningham, K. A. (2000). Influence of Ovarian Hormones and Estrous Cycle on the Behavioral Response to Cocaine in Female Rats1. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 293(3), 879-886. [https://doi.org/10.1016/S0022-3565\(24\)39310-3](https://doi.org/10.1016/S0022-3565(24)39310-3)

- 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)
- Sleigh, J., Harvey, M., Voss, L., & Denny, B. (2014). Ketamine – More mechanisms of action than just NMDA blockade. *Trends in Anaesthesia and Critical Care*, 4(2), 76-81. <https://doi.org/10.1016/j.tacc.2014.03.002>
- Staley, J. K., Ouyang, Q., Pablo, J., Hearn, W. L., Flynn, D. D., Rothman, R. B., Rice, K. C., & Mash, D. C. (1996). Pharmacological screen for activities of 12-hydroxyibogamine: A primary metabolite of the indole alkaloid ibogaine. *Psychopharmacology*, 127(1), 10-18. <https://doi.org/10.1007/BF02805969>
- Stoffel, E. C., & Craft, R. M. (2004). Ovarian hormone withdrawal-induced “depression” in female rats. *Physiology & Behavior*, 83(3), 505-513. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2004.08.033>
- Suzuki, H., Barros, R. P. A., Sugiyama, N., Krishnan, V., Yaden, B. C., Kim, H.-J., Warner, M., & Gustafsson, J.-Å. (2013). Involvement of estrogen receptor  $\beta$  in maintenance of serotonergic neurons of the dorsal raphe. *Molecular Psychiatry*, 18(6), 674-680. <https://doi.org/10.1038/mp.2012.62>
- Tatalović, N., Vidonja Uzelac, T., Mijović, M., Koželj, G., Nikolić-Kokić, A., Oreščanin Dušić, Z., Bresjanac, M., & Blagojević, D. (2021). Ibogaine Has Sex-Specific Plasma Bioavailability, Histopathological and Redox/Antioxidant Effects in Rat Liver and Kidneys: A Study on Females. *Life*, 12(1), 16. <https://doi.org/10.3390/life12010016>
- Thurner, P., Stary-Weinzinger, A., Gafar, H., Gawali, V. S., Kudlacek, O., Zezula, J., Hilber, K., Boehm, S., Sandtner, W., & Koenig, X. (2014). Mechanism of hERG Channel Block by the Psychoactive Indole Alkaloid Ibogaine. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 348(2), 346-358. <https://doi.org/10.1124/jpet.113.209643>
- Tricklebank, M. D., Singh, L., Oles, R. J., Preston, C., & Iversen, S. D. (1989). The behavioural effects of MK-801: A comparison with antagonists acting non-competitively and competitively at the NMDA receptor. *European Journal of Pharmacology*, 167(1), 127-135. [https://doi.org/10.1016/0014-2999\(89\)90754-1](https://doi.org/10.1016/0014-2999(89)90754-1)

- Van Oekelen, D., Megens, A., Meert, T., Luyten, W. H. M. L., & Leysen, J. E. (2002). Role of 5-HT2 receptors in the tryptamine-induced 5-HT syndrome in rats: *Behavioural Pharmacology*, 13(4), 313-318. <https://doi.org/10.1097/00008877-200207000-00008>
- Verharen, J. P. H., Kentrop, J., Vanderschuren, L. J. M. J., & Adan, R. A. H. (2019). Reinforcement learning across the rat estrous cycle. *Psychoneuroendocrinology*, 100, 27-31. <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2018.09.016>
- Walf, A. A., Rhodes, M. E., & Frye, C. A. (2006). Ovarian steroids enhance object recognition in naturally cycling and ovariectomized, hormone-primed rats. *Neurobiology of Learning and Memory*, 86(1), 35-46. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2006.01.004>
- Walker, F. R. (2013). A critical review of the mechanism of action for the selective serotonin reuptake inhibitors: Do these drugs possess anti-inflammatory properties and how relevant is this in the treatment of depression? *Neuropharmacology*, 67, 304-317. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2012.10.002>
- 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>
- World Health Organization. (2017). *Depression and other common mental disorders: Global health estimates*.
- Xu, Z., Chang, L. W., Slikker, W., Ali, S. F., Rountree, R. L., & Scallet, A. C. (2000). A dose-response study of ibogaine-induced neuropathology in the rat cerebellum. *Toxicological Sciences: An Official Journal of the Society of Toxicology*, 57(1), 95-101. <https://doi.org/10.1093/toxsci/57.1.95>
- Yang, C., Shirayama, Y., Zhang, J. -c, Ren, Q., Yao, W., Ma, M., Dong, C., & Hashimoto, K. (2015). R-ketamine: A rapid-onset and sustained antidepressant without psychotomimetic side effects. *Translational Psychiatry*, 5(9), e632. <https://doi.org/10.1038/tp.2015.136>
- Yoest, K. E., Cummings, J. A., & Becker, J. B. (2019). Ovarian Hormones Mediate Changes in Adaptive Choice and Motivation in Female Rats. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 13, 250. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2019.00250>

- Zhao, X., Du, Y., Yao, Y., Dai, W., Yin, Y., Wang, G., Li, Y., & Zhang, L. (2024). Psilocybin promotes neuroplasticity and induces rapid and sustained antidepressant-like effects in mice. *Journal of Psychopharmacology*, 38(5), 489-499. <https://doi.org/10.1177/02698811241249436>
- Zhou, W., Wang, N., Yang, C., Li, X.-M., Zhou, Z.-Q., & Yang, J.-J. (2014). Ketamine-induced antidepressant effects are associated with AMPA receptors-mediated upregulation of mTOR and BDNF in rat hippocampus and prefrontal cortex. *European Psychiatry*, 29(7), 419-423. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2013.10.005>
- Zylko, A. L., Rakoczy, R. J., Roberts, B. F., Wilson, M., Powell, A., Page, A., Heitkamp, M., Feist, D., Jones, J. A., & McMurray, M. S. (2025). Age- and estrous-dependent effects of psilocybin in rats. *Neuropharmacology*, 279, 110619. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2025.110619>

