

# *Ibogaína: un psicodélico atípico con potencial antiadictivo*

## **Autores**

### **Diego Gallo Alfonso**

Licenciado en Biología Humana. Ayudante de clase del Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad de la República.

### **Joaquín González**

Magíster en Neurociencias. Asistente del Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad de la República.

### **Paola Rodríguez**

Licenciada en Química. Asistente del Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química, Universidad de la República.

### **Santiago Castro**

Doctor en Medicina y Neurociencias. Profesor adjunto del Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad de la República.

### **Cecilia Scorza**

Doctora en Neurociencias. Profesora titular de Investigación del Departamento de Neurofarmacología Experimental, Instituto de Investigaciones Biológicas Clemente Estable (IIBCE).

### **Pablo Torterolo**

Doctor en Medicina y Neurociencias. Profesor titular del Departamento de Fisiología, Facultad de Medicina, Universidad de la República.

### **Ignacio Carrera**

Doctor en Química. Profesor adjunto del Departamento de Química Orgánica, Facultad de Química, Universidad de la República.

#### Correspondencia:

Ignacio Carrera. Av. Gral. Flores 2124. [icarrera@fq.edu.uy](mailto:icarrera@fq.edu.uy) / Pablo Torterolo. Av. Gral. Flores 2125. [ptorterolo@fmed.edu.uy](mailto:ptorterolo@fmed.edu.uy) / Cecilia Scorza. Av. Italia 3318. [cscorza@iibce.edu.uy](mailto:cscorza@iibce.edu.uy). Los autores integran Arché: Grupo Interdisciplinario de Investigación sobre Psicodélicos - Espacio Interdisciplinario - Universidad de la República. (<https://arche.ei.udelar.edu.uy/>)

## **Resumen**

*El trastorno por uso de sustancias es una enfermedad crónica de graves consecuencias. Actualmente, los tratamientos farmacológicos no apuntan a corregir los cambios neurobiológicos generados en el cerebro por el uso crónico de sustancias de abuso, sino que se enfocan principalmente en la atenuación de algunos de los síntomas que padece el consumidor. La ibogaína es un psicodélico atípico que, tanto en estudios observacionales como en ensayos clínicos abiertos, ha mostrado una propiedad antiadictiva que perdura en el tiempo. Sin embargo, su delicado perfil de toxicidad cardíaca, así como su uso en entornos sin adecuadas medidas de seguridad, han limitado su progresión en las investigaciones clínicas. Los efectos antiadictivos de ibogaína han disparado diversas líneas de investigación básica, preclínica y clínica, que buscan confirmar su efectividad, entender sus mecanismos de acción y delimitar su perfil de seguridad. Dada la poca información disponible para los profesionales de salud sobre esta sustancia, esta revisión busca aportar información acerca de su potencial terapéutico, posibles mecanismos de acción y riesgos asociados a su administración.*

## **Palabras clave**

*adicción  
depresión  
antidepresivos  
sueño  
REM*

## **Summary**

*Substance use disorder is a chronic disease with severe consequences. Currently, pharmacological treatments do not aim to correct the neurobiological changes generated in the brain by the chronic use of substances of abuse, but rather focus mainly on attenuating some of the user's symptoms. Ibogaine is an atypical psychedelic that has shown long-lasting and interesting antiaddictive properties in both observational studies and open-label clinical trials. However, its delicate profile of cardiac toxicity, as well as its use in settings without adequate safety measures, have limited its progression in clinical research. The anti-addictive effects of ibogaine have triggered diverse scientific research in basic, preclinical, and clinical areas, which seek efficacy confirmation and to fully understand ibogaine's underlying mechanisms of action and its safety profile. Given that there is little information available to health professionals about ibogaine and its antiaddictive properties, this review aims to provide published data about its therapeutic potential in drug addiction, its mechanisms of action, and risks associated with its administration.*

## **Keywords**

*addiction  
depression  
antidepressants  
sleep  
REM*

## 1. Introducción

El trastorno por uso de sustancias (del inglés 'substance use disorder'), término actualizado para referirse comúnmente a la adicción a sustancias de abuso, constituye un problema de salud mundial que anualmente afecta la vida de millones de individuos. El uso de sustancias es responsable de manera indirecta de la muerte de 11.4 millones de personas anualmente, considerándose así un factor de riesgo relevante para la vida humana. A su vez, causa el fallecimiento de 300.000 personas por sobredosis.<sup>1</sup>

Datos actuales proporcionados por el Observatorio Uruguayo de Drogas indican que el alcohol, tabaco, y psicoestimulantes, como cocaína y pasta base de cocaína (PBC; cocaína fumable al igual que el crack), son las sustancias con poder adictivo más consumidas.<sup>2</sup> En particular, PBC es la sustancia que genera mayor demanda de tratamiento en el sistema de atención, siendo la cocaína la segunda en esta lista.<sup>2,3</sup> No obstante, hasta la fecha no existen tratamientos psicosociales y/o farmacológicos con eficacia demostrada para detener el consumo de cocaína, en ninguna de sus formas, incluida la fumable.<sup>3</sup> A modo de ejemplo, los tratamientos propuestos para la dependencia a cocaína buscan que el paciente pueda transitar la abstinencia mediante el control o reducción de la búsqueda de la sustancia, previniendo recaídas. De esta manera, los tratamientos farmacológicos actuales están enfocados a la paliación de los síntomas de dependencia, sin lograr atacar el sustrato biológico de forma efectiva. Para esto es necesario revertir cambios neuroadaptativos generados por el consumo repetido de sustancias a nivel de diversos circuitos cerebrales, en especial sobre el sistema de recompensa, en el que el sistema dopaminérgico meso-córtico-límbico tiene un papel central.<sup>4,5</sup> Esto subraya la necesidad de contar con nuevas estrategias terapéuticas para el tratamiento del trastorno por uso de sustancias.

En contraste con los tratamientos farmacológicos tradicionales, investigaciones

clínicas recientes que utilizan sustancias psicodélicas en contextos psicoterapéuticos muestran resultados prometedores, tanto para el tratamiento de adicciones como para otros trastornos psiquiátricos como la depresión y la ansiedad.<sup>6</sup> Los efectos observados en estos estudios clínicos son duraderos e implican pocas administraciones de la sustancia en un contexto psicoterapéutico, en contraste con tratamientos farmacológicos tradicionales que implican un uso diario de fármacos. Este efecto se ha vinculado a la posible inducción en el sistema nervioso central de fenómenos de plasticidad que persisten más allá de la eliminación de la sustancia del organismo. De esta manera los psicodélicos pueden representar una alternativa novedosa para el tratamiento de la depresión y el trastorno por uso de sustancias.<sup>6</sup>

El foco de este trabajo es la ibogaína, un potente psicodélico atípico que muestra un potencial como fármaco antiadictivo.<sup>7</sup> Si bien hasta la fecha no se han completado las fases de estudios clínicos controlados (randomizados, doble ciego y contra placebo) que demuestren su eficacia clínica y seguridad, el efecto antiadictivo de la ibogaína ha sido documentado en numerosos estudios anecdóticos, observacionales y ensayos clínicos abiertos, donde tanto investigadores como participantes conocen el tratamiento que recibe el paciente. En estos estudios, la administración de ibogaína promueve un alivio rápido y sostenido en el tiempo del deseo de consumir cocaína y heroína, un retraso en la aparición de recaídas, así como la reducción de síntomas de ansiedad y depresión presentes comúnmente en los cuadros de trastorno por uso de sustancias.<sup>8-16</sup> Dichos efectos fueron modelados y reproducidos en investigaciones preclínicas, utilizando paradigmas específicos que remedan algunos de los síntomas de la adicción a sustancias y la depresión.<sup>17</sup> A pesar de estas prometedoras propiedades, la administración de ibogaína en humanos presenta riesgos asociados a la aparición de arritmias ventriculares potencialmente fatales, lo que ha retrasado su desarrollo como fármaco

antiadictivo.<sup>18</sup> Sin embargo, reportes recientes sobre el tratamiento de la abstinencia a opioides sugieren que la administración de ibogaína podría ser segura cuando el tratamiento se realiza bajo supervisión médica y ciertos protocolos de seguridad como control de dosis y monitoreo constante de la función cardíaca, entre otros.<sup>19</sup> Esto motiva continuar con investigaciones clínicas para profundizar el estudio de seguridad y eficacia, lo que ha impulsado nuevos estudios clínicos en España, Brasil y Reino Unido.<sup>20-22</sup>

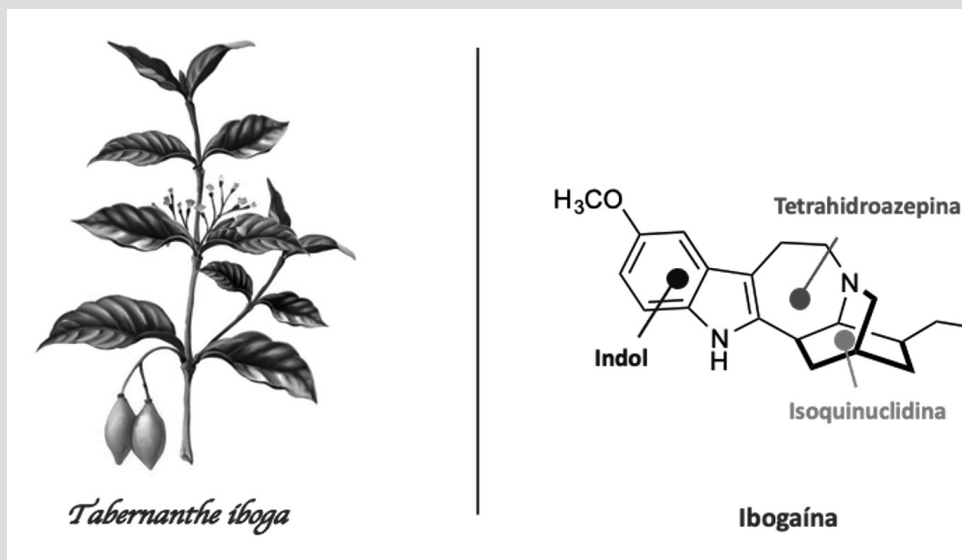
En suma, en esta revisión buscamos introducir los aspectos químicos, farmacológicos y toxicológicos de la ibogaína, así como la evidencia preclínica y clínica sobre su potencial terapéutico.

## 2. Origen e historia

La ibogaína es un alcaloide psicodélico potente encontrado en la corteza de la raíz del arbusto *Tabernanthe iboga*, originario de la región oeste

de África central, así como en otras plantas de la familia *Apocynaceae*.<sup>23</sup> Su estructura es policíclica y contiene, además de un anillo de indol, una tetrahidroazepina fusionada con una isoquinuclidina, lo que origina el motivo estructural característico de los alcaloides de la iboga (figura 1). La ibogaína posee una rica historia de uso medicinal y ceremonial especialmente en Gabón, empleada a bajas dosis como estimulante para combatir la fatiga y el hambre, y a dosis altas para producir visiones en ceremonias religiosas. Dicha propiedad psicoactiva ha sido referida en la literatura como oneirogénica (generadora de sueños), por su capacidad para inducir episodios vívidos similares a los sueños durante la vigilia al mantener los ojos cerrados, sin una pérdida completa del contacto con el medio ambiente, y sin producir las alteraciones características de la percepción y el pensamiento provocadas por los psicodélicos clásicos como LSD (sigla en inglés para dietilamida de ácido lisérgico) y psilocibina.<sup>24</sup>

Figura 1 | Ilustración de *Tabernanthe iboga*<sup>22</sup> y estructura química de ibogaína



Aunque la ibogaína tuvo un uso médico en Europa como tónico estimulante (llamado *Lambarène* en Francia entre los años 1939 y 1970), no fue hasta el año 1962 cuando por accidente se descubrió su propiedad antiadictiva. Howard Lotsof, quien presentaba un trastorno por uso de heroína, observó que una única dosis de ibogaína era capaz de interrumpir los síntomas de abstinencia, tanto en él mismo como en compañeros que compartían el trastorno por uso de esta sustancia.<sup>25</sup> Estudios anecdóticos y observacionales posteriores mostraron que la interrupción de los síntomas generada por la administración de una única dosis de ibogaína se mantiene en el tiempo y permite evitar la recaída en el consumo durante días, incluso meses.<sup>11</sup> Estos primeros reportes sentaron las bases del interés científico por esta sustancia.

### 3. Farmacología, metabolismo y mecanismo de acción

La ibogaína administrada por vía oral es absorbida rápidamente y sufre un metabolismo de primer pasaje mayoritariamente por el citocromo P450 2D6 (CYP2D6) en el hígado y en las paredes del intestino para producir el metabolito farmacológicamente activo denominado noribogaína, el cual también muestra

efectos antiadictivos (figura 2).<sup>26</sup> En humanos la vida media de eliminación de ibogaína es de 2-6 horas, mientras que para noribogaína se estima en 24-30 horas.<sup>13</sup>

La farmacología de ibogaína y noribogaína es compleja. Ambas sustancias tienen un perfil polifarmacológico de baja afinidad por varios receptores del sistema nervioso central (SNC). Los blancos moleculares principales incluyen: el receptor glutamatérgico N-metil-D-aspartato (NMDA, efecto antagonista),<sup>27</sup> receptores nicotínicos  $\alpha3\beta4$  (antagonista),<sup>28</sup> el transportador de serotonina (SERT, inhibidor),<sup>29-31</sup> el receptor kappa opioide (KOR, agonista)<sup>32</sup> y el receptor sigma.<sup>33</sup>

A pesar de extensos estudios farmacológicos, el mecanismo de acción mediante el cual ibogaína y noribogaína promueven su efecto antiadictivo no ha sido elucidado hasta el momento, aunque podría estar mediado por la acción simultánea sobre varios receptores. Recientemente, tanto nuestro grupo de investigación como otros grupos estudiaron la acción de la ibogaína en roedores sobre la expresión del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF, del inglés *brain derived neurotrophic factor*) y aquel derivado de las células gliales (GDNF, del inglés *glial cell derived neurotrophic factor*) en zonas del cerebro vinculadas al circuito dopaminérgico de recompensa.<sup>34,35</sup> Estos factores neurotróficos

Figura 2 | Ibogaína y su metabolito principal noribogaína<sup>22</sup>

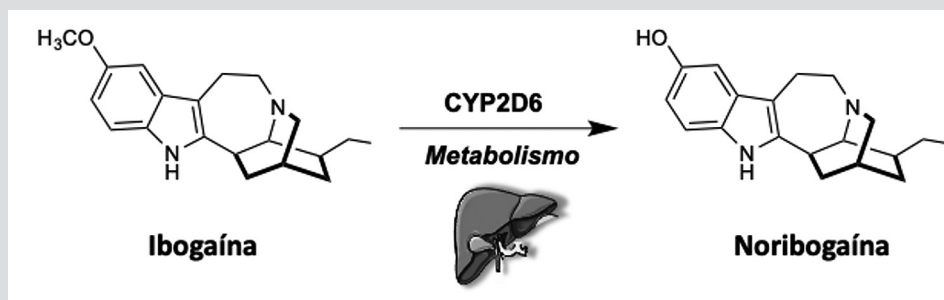


Figura creada con texto y estructuras, "Hígado" extraído de Servier Medical Art de Servier, con licencia Creative Commons Attribution 3.0 Unported License (<https://smart.servier.com>).

son proteínas que promueven la sobrevivencia, el desarrollo y el normal funcionamiento de las neuronas, además de diversos fenómenos de plasticidad.<sup>36</sup> La administración de ibogaína aumenta los niveles de GDNF a nivel del área tegmental ventral (VTA del inglés *ventral tegmental area*), región clave del circuito de recompensa que media múltiples cambios plásticos generados por el consumo crónico de sustancias de abuso. Dicho aumento de GDNF podría promover fenómenos de plasticidad a nivel de conexiones y circuitos de aquellos núcleos que se ven afectados por los procesos adictivos, siendo esta una perspectiva muy prometedora para el tratamiento del trastorno por uso de sustancias. Por otro lado, se encontró un aumento de la expresión de BDNF a nivel de la corteza prefrontal que podría estar vinculado a un potencial antidepresivo. Es importante destacar que esta capacidad de promover procesos de plasticidad en el SNC parece ser compartida con otros psicodélicos como psilocibina, sustancia que es capaz de inducir efectos antidepresivos rápidos y sostenidos en el tiempo.<sup>37</sup> De esta manera, la literatura reciente propone el uso de fármacos psicoplastógenos para describir moléculas con la capacidad de inducir profundos y rápidos fenómenos plásticos en cerebros adultos.<sup>38</sup>

## 4. Estudios preclínicos

### 4.1. Potencial antiadictivo de ibogaína

Los estudios iniciales para determinar el potencial antiadictivo de la ibogaína se desarrollaron utilizando el paradigma comportamental de autoadministración de sustancias de abuso en roedores. Este modelo implica una sesión de entrenamiento del animal para realizar una tarea tal como accionar una palanca o colocar el hocico en un orificio (en inglés *nosepoke*) a través del cual obtiene una dosis de la sustancia por vía intravenosa. Se pueden aplicar distintos protocolos experimentales, de manera que la sustancia puede funcionar como un reforzador, aumentando la

búsqueda de la droga o motivando al animal a repetir este accionar<sup>39</sup> hasta alcanzar el punto de quiebre (en inglés *breaking point*), parámetro que refleja el esfuerzo máximo que está dispuesto a realizar el animal por obtener una dosis de la sustancia.

Estos estudios han mostrado que la ibogaína disminuye la autoadministración de diferentes sustancias de abuso. Esto fue evidenciado para la morfina, donde la administración de una única dosis de ibogaína 40 u 80 mg/kg en ratas disminuye de manera significativa la autoadministración intravenosa (i/v) de morfina durante 48 horas.<sup>40</sup> Con este resultado, los autores sugieren que ibogaína estaría afectando la propiedad reforzadora de la morfina.

Resultados similares se obtuvieron en experimentos basados en la autoadministración i/v de cocaína,<sup>41</sup> donde una única dosis de ibogaína de 40 mg/kg también disminuyó significativamente su autoadministración durante 48 horas, sugiriendo una atenuación del efecto reforzador de la cocaína. No obstante, los efectos producidos por una única dosis de ibogaína luego de 48 horas posadministración varían en cada animal. En algunos se vuelve a la condición basal, mientras que en otros la disminución de la autoadministración se prolonga por semanas.<sup>40, 42</sup> La disminución de la autoadministración se ve reforzada cuando a los animales se les proporciona una segunda dosis de ibogaína.<sup>40-42</sup>

También se estudió el efecto de la ibogaína en ratas entrenadas para el consumo de alcohol. A través de una única administración de ibogaína, de manera intraperitoneal o intragástrica, se observó una disminución por la preferencia al alcohol de manera dosis dependiente.<sup>43-45</sup>

Por último, la ibogaína también disminuye la autoadministración vía oral de nicotina. Se ha sugerido que este efecto es debido a que la ibogaína posee afinidad por receptores colinérgicos nicotínicos, y posiblemente disminuya la liberación de dopamina inducida por nicotina.<sup>46</sup>

## 4.2. Efecto antidepresivo

En paralelo con la literatura relacionada con el potencial antiadictivo de ibogaína, se ha observado en ciertos estudios observacionales que la administración de ibogaína también induce efectos antidepresivos. Estudios recientes llevados a cabo por nuestro grupo de investigación demostraron que la administración sistémica aguda de ibogaína y noribogaína en ratas produce un efecto de tipo-antidepresivo, dependiente de la dosis y del tiempo de administración, en el test de nado forzado (TNF), un modelo ampliamente utilizado en estudios preclínicos para identificar el efecto tipo-antidepresivo de sustancias.<sup>47</sup> Es interesante comparar los efectos en el TNF de la ibogaína con la fluoxetina (fármaco inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina, ISRS, utilizado en la clínica). Con la fluoxetina se requiere la administración sistémica de tres dosis para encontrar un efecto tipo-antidepresivo en ratas; sin embargo, un efecto comportamental similar se obtiene con ibogaína y noribogaína luego de la administración de una única dosis. Este resultado sugiere un efecto más potente y/o rápido para estos alcaloides de la iboga en comparación con los ISRS. La alta comorbilidad entre el trastorno por uso de sustancias y la depresión nos lleva a proponer que el efecto tipo-antidepresivo encontrado podría contribuir significativamente al efecto antiadictivo descrito para ibogaína. Se destaca además que otros psicodélicos, tales como psilocibina, están mostrando efectos prometedores como antidepresivos,<sup>48, 49</sup> lo cual podría sugerir un mecanismo convergente en su acción central.

En el caso de ibogaína y noribogaína, la propiedad tipo-antidepresiva podría asociarse con los aspectos farmacológicos ya descritos para ambas sustancias: su acción inhibidora sobre el SERT, la capacidad de bloquear receptores NMDA, y el aumento de la concentración de BDNF en la corteza prefrontal.<sup>27, 29-31</sup> Otros compuestos antagonistas de receptores NMDA, como la ketamina, comparten esta potente propiedad antidepresiva, ofreciendo

resultados rápidos y sostenidos, aliviando los síntomas de depresión luego de una única administración subanestésica en individuos con depresión mayor. Estos compuestos están siendo estudiados preclínicamente y se proponen como posibles alternativas terapéuticas para disminuir el retraso en la aparición de los efectos terapéuticos de los fármacos clásicos como los ISRS.<sup>50</sup>

## 4.3. Efectos sobre el sueño

La ibogaína posee propiedades oneirogénicas, entendidas como la capacidad de inducir episodios vívidos similares a los sueños durante la vigilia con ojos cerrados. El sueño de movimientos oculares rápidos o sueño REM (por su sigla en inglés, *rapid eyes movements*) es el estado de sueño donde tienen lugar la mayor parte de los sueños o actividad onírica.<sup>51, 52</sup> El sueño REM se caracteriza por una gran plasticidad neuronal clave para la consolidación de la memoria.<sup>53</sup> En ese sentido, se ha sugerido que la plasticidad asociada a la actividad oneirogénica de la ibogaína podría estar relacionada con su efecto antiadictivo,<sup>11, 54</sup> e incluso de ser responsable de este.<sup>55</sup> Según esta hipótesis, la actividad cerebral durante los efectos psicoactivos de la ibogaína debería poseer grandes similitudes con el sueño REM. Sin embargo, estudios pioneros en gatos observaron que la ibogaína promueve un aumento de la actividad del electroencefalograma (EEG) similar a la observada bajo estimulación directa de la formación reticular, área promotora de la vigilia.<sup>56</sup> Estudios más recientes de nuestro equipo confirmaron el efecto promotor de la vigilia en ratas. Esta ocurre a expensas de una fuerte supresión del sueño REM, así como una disminución del sueño de ondas lentas o no REM.<sup>57</sup> La supresión del sueño REM y el aumento de la vigilia pueden deberse al aumento de serotonina sináptica producido por la ibogaína, observándose efectos similares en reportes que utilizaron agonistas serotoninérgicos.<sup>58, 59</sup>

A primera vista, el efecto promotor de vigilia parece contradecir el efecto oneirogénico de la ibogaína. Sin embargo, a través de herramientas cuantitativas y diversos métodos analíticos aplicados sobre registros de EEG, observamos grandes diferencias entre la vigilia generada bajo el efecto de la ibogaína con respecto a la vigilia fisiológica. La vigilia inducida por ibogaína tiene importantes similitudes con el sueño REM (alta potencia y baja coherencia en la banda gamma de frecuencias —30 a 100 Hz— del EEG). De esta manera, la ibogaína promueve un estado de vigilia en el cerebro que posee características marcadas de sueño REM, pudiéndose explicar de este modo el efecto oneirogénico de esta sustancia.<sup>60</sup> Sin embargo, si el efecto oneirogénico participa en el efecto antiadictivo, aún queda por ser estudiado. De hecho, aunque actualmente está en debate, hay autores que identifican la experiencia subjetiva generada por sustancias psicodélicas como un factor crucial para la obtención de los resultados positivos.<sup>61</sup> En particular, se describe que existe una fuerte correlación positiva entre la magnitud de la experiencia psicodélica con los resultados terapéuticos. El mecanismo molecular mediante el cual la ibogaína produce estos efectos psicodélicos de tipo oniroide no es conocido. Parece unir los mecanismos de varias clases diferentes de sustancias como los «psicodélicos anestésicos o disociativos» (antagonistas del receptor NMDA<sup>62</sup> como la ketamina), los «psicodélicos kappa»<sup>32</sup> (agonistas de KOR como la salvinorina A) y los psicodélicos serotoninérgicos, mediante una afinidad regular por receptores 5HT<sub>2A</sub><sup>63</sup> e inhibición de SERT.<sup>30</sup>

## 5. Evidencia clínica

### 5.1. Resultados y efectividad

La ibogaína como tratamiento para el trastorno por uso de sustancias comienza a tomar relevancia desde 1962, a partir de relatos anecdóticos acerca de su propiedad antiadictiva.<sup>25</sup> Posteriormente, se realizaron

diversos estudios, de distinto carácter, con el fin de legitimar su uso terapéutico.<sup>64, 65</sup> En el presente apartado exponemos los resultados de los estudios clínicos realizados en condiciones controladas, los cuales se encuentran resumidos en la tabla 1.

La primera publicación acerca de un tratamiento médico con ibogaína para el desorden por uso de sustancias corresponde a un ensayo clínico abierto en el que participaron 27 pacientes, cuyas principales sustancias de abuso eran opioides o cocaína.<sup>8</sup> Los autores observaron que una única dosis produjo una disminución significativa del *craving* (necesidad y búsqueda compulsiva de la droga) a las 36 horas y a la semana luego de la administración de ibogaína. Los síntomas de depresión, obtenidos a través del inventario de depresión de Beck (BDI), también disminuyeron significativamente y continuaron de esta manera luego de 1 mes del tratamiento. De manera similar, estos autores condujeron otro trabajo, en el cual se contemplan únicamente pacientes cuyas principales sustancias de abuso eran opioides (heroína y metadona).<sup>9</sup> Observaron resultados similares a los descritos en el trabajo anterior. Estos resultados sugirieron que el tratamiento con ibogaína en estas dosis y bajo supervisión médica generaría una disminución del *craving* de manera inmediata y prolongada.

Otras investigaciones tuvieron resultados en el mismo sentido. Un trabajo posterior estudió la efectividad del tratamiento a corto y largo plazo en pacientes cuya principal sustancia de abuso eran los opioides.<sup>10</sup> Un 80 % de los pacientes reportaron una drástica reducción o eliminación de los síntomas del síndrome de abstinencia. Asimismo, un 50 % reportó una disminución del *craving* durante una semana, mientras que estos efectos perduraron por 3 meses o más en 25 % de los pacientes. Luego de 6 meses posteriores al tratamiento inicial, un 70 % reportó volver al consumo de sustancias de abuso, mientras que un 30 % se mantuvo en abstinencia. Del 30 % de los pacientes que lograron la abstinencia, un 54 % la mantuvo por un año, mientras que un 31 % lo hizo por 2 años o más.

Tabla 1 | Características generales de los estudios clínicos

Artículo	Metodología	Dosis	N	Sustancia de uso	Resultados
Mash 2000 <sup>8</sup>	Ensayo clínico abierto	500, 600 u 800 mg	27	Opioides y cocaína	Disminución del <i>craving</i> a las 36 horas y a la semana luego del tratamiento. Disminución de los síntomas de depresión durante 1 mes luego del tratamiento.
Mash 2001 <sup>9</sup>	Ensayo clínico abierto	800 mg; 10 mg/kg	32	Heroína y metadona	Disminución del <i>craving</i> a las 36 horas y a la semana luego del tratamiento. Disminución de los síntomas de depresión durante 1 mes luego del tratamiento.
Davis 2017 <sup>10</sup>	Estudio observacional retrospectivo	5-15 mg/kg	88	Opioides	80 % redujo los síntomas de abstinencia. 30 % no volvió a consumir opioides.
Brown and Alper 2018 <sup>12</sup>	Estudio observacional prospectivo	12 mg/kg	30	Opioides	50 % se mantuvo en abstinencia luego de 1 mes postratamiento, 30 % luego de 3 meses y un 23 % luego de 12 meses.
Mash 2018 <sup>13</sup>	Ensayo clínico abierto	8-12 mg/kg	191	Cocaína y opioides	Reducción del <i>craving</i> , síndrome de abstinencia y síntomas de depresión a los 5 días y luego de un mes de tratamiento.
Schenberg 2014 <sup>15</sup>	Estudio observacional retrospectivo	17 mg/kg	75	Cocaína	Media de abstinencia de 5,5 meses luego de 1 sesión de tratamiento y 8,4 meses luego de múltiples tratamientos.
Schenberg 2016 <sup>16</sup>	Estudio observacional retrospectivo, perspectiva cualitativa	15 mg/kg	22	Cocaína y crack	Disminución de la búsqueda de sustancias, así como una notoria mejora de la calidad de vida.
Prior y Prior 2014 <sup>66</sup>	Ensayo clínico doble ciego	1800 mg	20	Cocaína	Reducción significativa del uso de cocaína entre el grupo tratado con ibogaína y el grupo placebo (p <0,0001).
ICEERS (en desarrollo) <sup>20</sup>	Ensayo clínico aleatorizado, cuádruple ciego	Grupo 1: 100 mg Grupo 2: ascenso progresivo de dosis (100-200-300-400-500-600)	20	Metadona	-
USP (en desarrollo) <sup>21</sup>	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego	240, 320 y 400 mg	12	Alcohol	-
DemeRx IB Inc. (en desarrollo) <sup>22</sup>	Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego	3, 6, 9 o 12 mg/kg	116	Opioides	-



Brown y Alper también proporcionaron evidencia acerca de la efectividad a corto y largo plazo del tratamiento con ibogaína en pacientes cuya principal sustancia de abuso eran los opioides.<sup>12</sup> Se observó que luego de 1 mes pasado el tratamiento un 50 % reportó no haber consumido opioides, un 30 % manifestó el mismo resultado a los 3 meses, mientras que un 23 % lo hizo a los 12 meses.

La evidencia clínica del efecto antiadictivo de la ibogaína para disminuir el consumo de sustancias no se limita únicamente a opioides. Mash<sup>13</sup> condujo otro ensayo clínico abierto dirigido a pacientes con problemas de consumo de cocaína (n=102) y opioides (n=89). En este, se analizó el impacto del tratamiento a los 5 y 30 días luego de la administración. Tanto en pacientes con problemas de abuso para opioides como cocaína, se reportó una disminución de los signos de abstinencia luego del tratamiento, además de manifestar una disminución del *craving* de la sustancia, tanto a los 5 como a los 30 días postratamiento. De manera similar, a través del cuestionario BDI, los participantes manifestaron una disminución significativa de los síntomas de depresión a los 30 días postratamiento.

Otro grupo realizó un estudio observacional retrospectivo, en el cual la principal sustancia de abuso por la cual los pacientes acudieron al tratamiento era la cocaína (83 %); en las otras se encontraron cannabis, crack (forma fumable de cocaína) y alcohol.<sup>15</sup> El tratamiento consistió en una dosis inicial de ibogaína combinada con terapia psicológica durante los siguientes meses. A partir de una evaluación psicológica y médica del paciente, se determinó si otras sesiones de tratamiento con ibogaína eran beneficiosas. Del total de participantes del estudio, un 44 % recibió dos sesiones; un 19 %, tres; un 7 %, cuatro; 3 % recibió cinco sesiones y solo 1 paciente pasó por nueve sesiones terapéuticas. Como resultado, los pacientes reportan mayores períodos de abstinencia luego de la sesión inicial en comparación con el período de abstinencia previo al tratamiento. La media del período de abstinencia luego de la primera sesión fue

de 5.5 meses. Asimismo, la media del período de abstinencia aumenta a 8.4 meses una vez realizadas todas las sesiones con ibogaína. Esto sugiere que más de una sesión de tratamiento con ibogaína incrementa los períodos de abstinencia.

También se ha sugerido la eficacia del tratamiento desde una perspectiva cualitativa.<sup>16</sup> En este estudio observacional retrospectivo participaron 22 pacientes cuyas principales sustancias de abuso eran cocaína (45 %) y crack (41 %). Los pacientes manifestaron una disminución de la búsqueda de la sustancia, una mejoría en su calidad de vida, así como en sus relaciones sociales y familiares.

Por último, se efectuó un estudio doble ciego donde participaron 20 individuos dependientes únicamente a cocaína.<sup>66</sup> Diez pacientes recibieron una única administración de ibogaína, mientras que otros 10 recibieron placebo. Para el grupo que recibió el tratamiento con ibogaína, los síntomas de abstinencia se redujeron de manera significativa 72 horas luego del tratamiento. Estos continuaron disminuidos pasadas 24 semanas del tratamiento. Por otro lado, no se observaron cambios en el grupo placebo.

Es destacable que se ha observado que la eficacia del tratamiento con ibogaína parece aumentar si el paciente abandona el consumo de tabaco.<sup>67</sup> Esto podría deberse a que el consumo de nicotina puede aumentar la búsqueda y ansias por otras sustancias de abuso.<sup>67-69</sup>

En suma, aunque aún es necesaria la ejecución de estudios clínicos controlados con un mayor número de participantes, las publicaciones presentadas sugieren que la administración de ibogaína produce efectos beneficiosos en el tratamiento para la dependencia a opioides y cocaína, mostrando una rápida resolución del síndrome de abstinencia, pudiendo mantenerse la ausencia de consumo por semanas, meses o incluso años. Sin embargo, aspectos delicados relacionados con la seguridad del tratamiento han promovido nuevos estudios clínicos fase 1, para profundizar aspectos de seguridad y tolerabilidad de la administración de ibogaína y noribogaína en individuos sanos.<sup>70-72</sup>

## 5.2. Seguridad y efectos secundarios

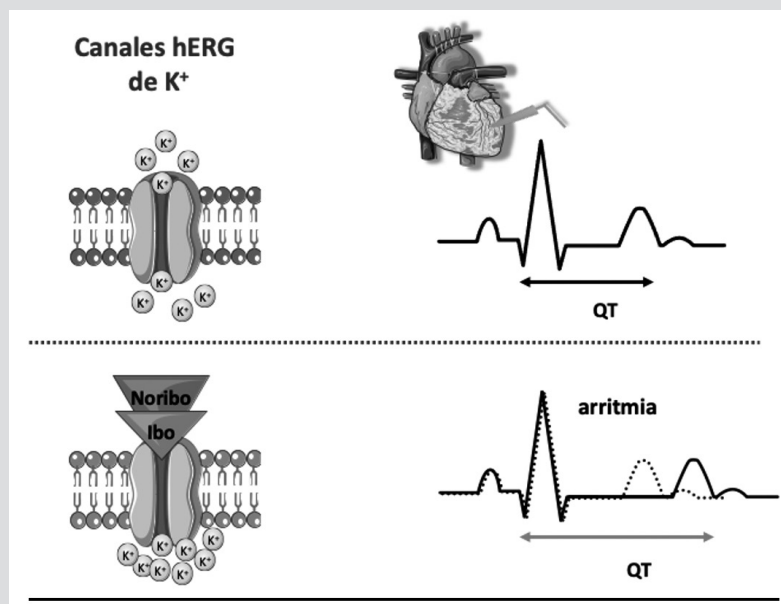
A pesar de los efectos potencialmente beneficiosos mencionados anteriormente, el principal efecto secundario de la ibogaína es a nivel cardíaco. En particular, alteraciones como bradicardia y/o arritmias ventriculares han sido reportadas, incluso pudiendo ser fatales.<sup>65, 73, 74</sup> Estos efectos ocurren debido a que la ibogaína inhibe canales de potasio hERG de manera reversible y dosis dependiente. Dichos canales están involucrados en la repolarización de las células musculares cardíacas,<sup>19</sup> por lo que su bloqueo puede desencadenar un síndrome de QT largo, lo que predispone la aparición de las arritmias malignas y potencialmente fatales (figura 3).<sup>75, 76</sup>

Se han reportado fatalidades (alrededor de 37 casos) vinculadas con problemas cardíacos generados por la administración de ibogaína en entornos alternativos para el tratamiento de adicciones<sup>73</sup> donde no se aplican procedi-

mientos de exclusión y seguridad adecuados. Lamentablemente, el uso de ibogaína en estos contextos ha obstaculizado el desarrollo de estudios clínicos avanzados.<sup>18</sup>

Los riesgos cardíacos existentes por la administración de ibogaína a seres humanos han promovido la generación de protocolos de seguridad para los tratamientos alternativos, sugiriendo que se realicen bajo estricto control médico, con medidas que incluyen: 1) aumento progresivo de la cantidad de ibogaína administrada hasta alcanzar la dosis total, acompañado de un monitoreo electrocardiográfico permanente en el paciente para evaluar longitud del intervalo QT durante la dosificación;<sup>77</sup> 2) desintoxicación previa de los pacientes a la administración de ibogaína (interrupción del uso de sustancias de abuso y fármacos para evitar interacciones farmacodinámicas o farmacocinéticas indeseadas que puedan intensificar la prolongación del intervalo QT y/o aumentar la vida media de

Figura 3 |



La ibogaína y noribogaína bloquean las corrientes de potasio mediadas por el canal hERG, lo que aumenta el tiempo de repolarización del miocardio aumentando el riesgo de arritmias ventriculares. La figura fue generada utilizando Servier Medical Art, proporcionado por Servier, licenciado bajo Creative Commons Attribution 3.0 unported Licence (<https://smart.servier.com>).

ibogaína y noribogaína); 3) aplicación de un criterio de exclusión estricto para la selección de pacientes que incluye evaluación psiquiátrica además de condiciones cardíacas previas y de función hepática. También se aconseja incluir el genotipado de los pacientes para clasificarlos como buenos o pobres metabolizadores a través del gen para CYP2D6 (los pacientes clasificados como metabolizadores pobres presentan mutaciones en CYP2D6 con un mayor riesgo de sufrir efectos adversos de la ibogaína).<sup>9, 12, 13, 18, 73</sup> Estos procedimientos han sido discutidos y propuestos en *Clinical guidelines for ibogaine-assisted detoxification*, un protocolo creado por la Global Ibogaine Therapy Alliance.<sup>78</sup>

La aplicación de estos criterios estrictos de seguridad para minimizar los riesgos de la administración de ibogaína ha promovido el resurgimiento de nuevos ensayos clínicos. Actualmente existen 3 estudios clínicos en desarrollo (tabla 1). La organización ICEERS (The International Center for Ethnobotanical Education, Research, and Service) está llevando a cabo un ensayo clínico de fase 2 con veinte participantes, probando un novedoso protocolo de tratamiento con ibogaína en dosis bajas ascendentes para ayudar a los pacientes a abandonar la metadona.<sup>20</sup> Por otro lado, la Universidad de San Pablo está realizando un ensayo clínico de fase 2, con el fin de evaluar el efecto de bajas ascendentes de ibogaína para tratar la dependencia al alcohol.<sup>21</sup> Por último, se está llevando a cabo otro ensayo clínico doble ciego a un gran número de pacientes que padecen problemas de consumo de opioides.<sup>22</sup>

Es importante resaltar que, hasta el día de hoy, la evidencia sugiere que ibogaína no presenta potencial de adicción en sí misma.<sup>9, 79</sup> Por último, la dosis juega un papel fundamental para garantizar la seguridad en el tratamiento con ibogaína. Se han observado efectos neurotóxicos en ratas, sobre células de Purkinje del cerebelo en dosis iguales o mayores a 100 mg/kg.<sup>80</sup> Sin embargo, este efecto no se observa para dosis más bajas (40 mg/kg),<sup>81</sup> ni frente a la

administración crónica de ibogaína (10 mg/kg durante 60 días).<sup>82</sup>

## 6. Nuevos análogos de ibogaína con un mayor perfil de seguridad

La abundancia de *Tabernanthe iboga* ha sido amenazada en los últimos años por una explotación incontrolada en África, debido a la alta demanda de ibogaína por clínicas alternativas para el tratamiento de adicciones. Esto motiva el desarrollo de nuevas estrategias sintéticas y semisintéticas para la producción de ibogaína que permitan contar con el acceso a dicha sustancia para ensayos preclínicos y clínicos. Hemos publicado recientemente un procedimiento novedoso que permite la preparación semisintética de ibogaína y alcaloides relacionados en una pureza adecuada para ensayos preclínicos, lo que permitió llevar a cabo los estudios en roedores mencionados anteriormente, y otros que se encuentran en curso.<sup>83</sup> A su vez, desarrollamos un programa de química medicinal con el fin de obtener análogos estructurales de ibogaína que mantengan o potencien la actividad antiadictiva, presentando un menor perfil de unión al canal hERG y por ende un margen de seguridad mayor. En ese sentido, publicamos una primera generación de análogos sintéticos que presentan una alta capacidad de promover la liberación de GDNF en cultivos celulares,<sup>84</sup> y actualmente trabajamos en una segunda generación de compuestos obtenidos por semisíntesis que serán sometidos a un ensayo de afinidad sobre hERG para poder detectar líderes que no presenten los efectos cardiotoxicos.

## 7. Conclusiones y perspectivas

Los estudios preclínicos y clínicos realizados hasta el momento sugieren un prometedor y duradero efecto antiadictivo para ibogaína. Sin embargo, su delicado perfil de toxicidad cardíaca exige atención y cuidados. Para avanzar el campo de estudio, se deberían promover investigaciones clínicas con un mayor número de pacientes que incluyan los protocolos de seguridad ya mencionados, además de considerar las fases de preparación e integración de la experiencia, descritas para la investigación clínica contemporánea con sustancias psicodélicas. A diferencia de otras farmacoterapias utilizadas en la actualidad, la ibogaína actuaría promoviendo fenómenos de neuroplasticidad y la posible reparación de circuitos neurales involucrados en los procesos de adicción, como las vías meso-córtico-límbicas. Esto abre un fértil e interesante campo de investigación para el desarrollo de nuevos fármacos antiadictivos. Recomendamos a la comunidad médica estar atenta a nuevos trabajos y ensayos clínicos sobre esta sustancia que confirmen este potencial terapéutico y delimiten su perfil de seguridad.

## Agradecimientos

El trabajo fue parcialmente financiado por el Programa de Desarrollo de Ciencias Básicas, Pedeciba, el Espacio Interdisciplinario - Semillero - Grupo de Estudios Interdisciplinarios sobre Psicodélicos, el proyecto CSIC Iniciación «Estudio del efecto oneirogénico de la ibogaína mediante análisis computacionales del electrocorticograma», el proyecto CSIC I+D-2020-393 y el proyecto CSIC-I+D grupos 2022-883465.

## Referencias bibliográficas

1. **Ritchie H, Arriagada P, Roser M.** Opioids, cocaine, cannabis and other illicit drugs. [Internet]. Londres: Our World in Data; 2019. [Consulta: jul. 2022]. Disponible en: <https://ourworldindata.org/drug-use>
2. Junta Nacional de Drogas. VII encuesta nacional sobre consumo de drogas en población general: informe de investigación, año 2019. [Internet]. Montevideo: JND; 2019, 163 pp. [Consulta: jul. 2022]. Disponible en: [www.gub.uy/junta-nacional-drogas/sites/junta-nacional-drogas/files/documentos/publicaciones/VII\\_ENCUESTA\\_NACIONAL\\_DROGAS\\_POBLACION\\_GENERAL\\_2019.pdf](http://www.gub.uy/junta-nacional-drogas/sites/junta-nacional-drogas/files/documentos/publicaciones/VII_ENCUESTA_NACIONAL_DROGAS_POBLACION_GENERAL_2019.pdf)
3. **Pouy Aguilera A, Rossi Gonnet G, Triaca Saldaña JM.** Pautas de evaluación y tratamiento de los consumos problemáticos de sustancias en los tres niveles de asistencia. Montevideo: Impronta Soluciones Gráficas; 2018, 340 pp.
4. **Urbano FJ, Bisagno V, Wikinski SI, Uchitel OD, Llinás RR.** Cocaine acute “binge” administration results in altered thalamocortical interactions in mice. *Biol Psychiatry.* 2009;66(8):769-76. doi: 10.1016/j.biopsych.2009.04.026
5. **Hyman SE, Malenka RC, Nestler EJ.** Neural mechanisms of addiction: the role of reward-related learning and memory. *Annu Rev Neurosci.* 2006;29:565-98. doi: 10.1146/annurev.neuro.29.051605.113009
6. **Nutt D, Erritzoe D, Carhart-Harris R.** Psychedelic psychiatry’s brave new world. *Cell.* 2020;181(1):24-28. doi: 10.1016/j.cell.2020.03.020
7. **Alper KR.** Ibogaine: a review. *Alkaloids Chem Biol.* 2001;56:1-38. doi: 10.1016/s0099-9598(01)56005-8
8. **Mash DC, Kovera CA, Pablo J, Tynedale RF, Ervin FD, Williams IC, et al.** Ibogaine: complex pharmacokinetics, concerns for safety, and preliminary efficacy measures. *Ann N Y Acad Sci.*

- 2000;914:394-401. doi: 10.1111/j.1749-6632.2000.tb05213.x
9. **Mash DC, Kovera CA, Pablo J, Tyndale R, Ervin FR, Kamlet JD, et al.** Ibogaine in the treatment of heroin withdrawal. *Alkaloids Chem Biol.* 2001;56:155-71. doi: 10.1016/s0099-9598(01)56012-5
  10. **Davis AK, Barsuglia JP, Windham-Herman AM, Lynch M, Polanco M.** Subjective effectiveness of ibogaine treatment for problematic opioid consumption: Short- and long-term outcomes and current psychological functioning. *J Psychedelic Stud.* 2017;1(2):65-73. doi: 10.1556/2054.01.2017.009
  11. **Alper KR, Lotsof HS, Frenken GM, Luciano DJ, Bastiaans J.** Treatment of acute opioid withdrawal with ibogaine. *Am J Addict.* 1999 Summer;8(3):234-42. doi: 10.1080/105504999305848.
  12. **Brown TK, Alper K.** Treatment of opioid use disorder with ibogaine: detoxification and drug use outcomes. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2018;44(1):24-36. doi: 10.1080/00952990.2017.1320802
  13. **Mash DC, Duque L, Page B, Allen-Ferdinand K.** Ibogaine detoxification transitions opioid and cocaine abusers between dependence and abstinence: clinical observations and treatment outcomes. *Front Pharmacol.* 2018;9:529. doi: 10.3389/fphar.2018.00529
  14. **Noller GE, Frampton CM, Yazar-Klosinski B.** Ibogaine treatment outcomes for opioid dependence from a twelve-month follow-up observational study. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2018;44(1):37-46. doi: 10.1080/00952990.2017.1310218
  15. **Schenberg EE, de Castro Comis MA, Chaves BR, da Silveira DX.** Treating drug dependence with the aid of ibogaine: a retrospective study. *J Psychopharmacol.* 2014;28(11):993-1000. doi: 10.1177/0269881114552713
  16. **Schenberg EE, de Castro Comis MA, Alexandre Morel JF, Chaves BR, Tófoli LF, da Silveira DX.** Treating drug dependence with the aid of ibogaine: a qualitative study. *J Psychedelic Stud.* 2016;1(1):10-19. doi: 10.1556/2054.01.2016.002
  17. **Belgers M, Leenaars M, Homberg JR, Ritskes-Hoitinga M, Schellekens AF, Hooijmans CR.** Ibogaine and addiction in the animal model, a systematic review and meta-analysis. *Transl Psychiatry.* 2016;6(5):e826. doi: 10.1038/tp.2016.71
  18. **Koenig X, Hilber K.** The anti-addiction drug ibogaine and the heart: a delicate relation. *Molecules.* 2015;20(2):2208-28. doi: 10.3390/molecules20022208
  19. **Luz M, Mash DC.** Evaluating the toxicity and therapeutic potential of ibogaine in the treatment of chronic opioid abuse. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2021;17(9):1019-22. doi: 10.1080/17425255.2021.1944099
  20. International Center for Ethnobotanical Education, Research, and Service (ICEERS). Preliminary efficacy and safety of ibogaine in the treatment of methadone detoxification. [Internet]. [Barcelona]: ICEERS; 2022. [Consulta: abr. 2023]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04003948>
  21. University of São Paulo (USP). Ibogaine in the treatment of alcoholism: a randomized, double-blind, placebo-controlled, escalating-dose, phase 2 trial [Internet]. San Pablo: USP; 2023. [Consulta: abr. 2023] Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03380728>
  22. DemeRx IB, Inc. A study of oral ibogaine in opioid withdrawal. [Internet]. [Miami]: DemeRx IB; 2022. [Consulta: abr. 2023] Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05029401>
  23. **Lavaud C, Massiot G.** The iboga alkaloids. *Prog Chem Org Nat Prod.* 2017;105:89-136. doi: 10.1007/978-3-319-49712-9\_2
  24. **Naranjo C.** The healing journey: new approaches to consciousness. [Nueva York]: Pantheon; 1973, 235 pp.
  25. **Alper KR, Lotsof HS.** The use of ibogaine in the treatment of addictions. In: Winkelman M, Roberts T, eds. *Psychedelic medicine: new evidence for hallucinoge-*

- nic substances as treatments. Westport: Praeger; 2007, pp. 43-66.
26. **Obach RS, Pablo J, Mash DC.** Cytochrome P4502D6 catalyzes the O-demethylation of the psychoactive alkaloid ibogaine to 12-hydroxyibogamine. *Drug Metab Dispos.* 1998;26(8):764-8. PMID: 9698290
  27. **Popik P, Layer RT, Skolnick P.** 100 years of ibogaine: neurochemical and pharmacological actions of a putative anti-addictive drug. *Pharmacol Rev.* 1995;47(2):235-53. PMID: 7568327
  28. **Arias HR, Rosenberg A, Targowska-Duda KM, Feuerbach D, Yuan XJ, Jozwiak K, et al.** Interaction of ibogaine with human alpha3beta4-nicotinic acetylcholine receptors in different conformational states. *Int J Biochem Cell Biol.* 2010;42(9):1525-35. doi: 10.1016/j.biocel.2010.05.011
  29. **Baumann MH, Rothman RB, Pablo JP, Mash DC.** In vivo neurobiological effects of ibogaine and its O-desmethyl metabolite, 12-hydroxyibogamine (noribogaine), in rats. *J Pharmacol Exp Ther.* 2001;297(2):531-9. PMID: 11303040
  30. **Jacobs MT, Zhang YW, Campbell SD, Rudnick G.** Ibogaine, a noncompetitive inhibitor of serotonin transport, acts by stabilizing the cytoplasm-facing state of the transporter. *J Biol Chem.* 2007;282(40):29441-7. doi: 10.1074/jbc.M704456200
  31. **Staley JK, Ouyang Q, Pablo J, Hearn WL, Flynn DD, Rothman RB, et al.** Pharmacological screen for activities of 12-hydroxyibogamine: a primary metabolite of the indole alkaloid ibogaine. *Psychopharmacology (Berl).* 1996;127(1):10-8. doi: 10.1007/BF02805969
  32. **Maillet EL, Milon N, Heghinian MD, Fishback J, Schürer SC, Garamszegi N, et al.** Noribogaine is a G-protein biased  $\kappa$ -opioid receptor agonist. *Neuropharmacology.* 2015;99:675-88. doi: 10.1016/j.neuropharm.2015.08.032
  33. **Bowen WD, Vilner BJ, Williams W, Bertha CM, Kuehne ME, Jacobson AE.** Ibogaine and its congeners are sigma 2 receptor-selective ligands with moderate affinity. *Eur J Pharmacol.* 1995;279(1):R1-3. doi: 10.1016/0014-2999(95)00247-i
  34. **He DY, Ron D.** Autoregulation of glial cell line-derived neurotrophic factor expression: implications for the long-lasting actions of the anti-addiction drug, Ibogaine. *FASEB J.* 2006;20(13):2420-2. doi: 10.1096/fj.06-6394fje
  35. **Marton S, González B, Rodríguez-Bottero S, Miquel E, Martínez-Palma L, Pazos M, et al.** Ibogaine administration modifies GDNF and BDNF expression in brain regions involved in mesocorticolimbic and nigral dopaminergic circuits. *Front Pharmacol.* 2019;10:193. doi: 10.3389/fphar.2019.00193
  36. **Schmidt HD, Duman RS.** The role of neurotrophic factors in adult hippocampal neurogenesis, antidepressant treatments and animal models of depressive-like behavior. *Behav Pharmacol.* 2007;18(5-6):391-418. doi: 10.1097/FBP.0b013e3282ee2aa8
  37. **de Vos CM, Mason NL, Kuypers KP.** Psychedelics and neuroplasticity: a systematic review unraveling the biological underpinnings of psychedelics. *Front Psychiatry.* 2021;12:724606. doi: 10.3389/fpsyt.2021.724606
  38. **Olson DE.** Psychoplastogens: A promising class of plasticity-promoting neurotherapeutics. *J Exp Neurosci.* 2018;12:1179069518800508. doi: 10.1177/1179069518800508
  39. **Kuhn BN, Kalivas PW, Bobadilla AC.** Understanding addiction using animal models. *Front Behav Neurosci.* 2019;13:262. doi: 10.3389/fnbeh.2019.00262
  40. **Glick SD, Rossman K, Steindorf S, Maisonneuve IM, Carlson JN.** Effects and aftereffects of ibogaine on morphine self-administration in rats. *Eur J Pharmacol.* 1991;195(3):341-5. doi: 10.1016/0014-2999(91)90474-5
  41. **Cappendijk SL, Dzoljic MR.** Inhibitory effects of ibogaine on cocaine self-administration in rats. *Eur J Pharmacol.*

- 1993;241(2-3):261-5. doi: 10.1016/0014-2999(93)90212-z
42. **Glick SD, Kuehne ME, Raucci J, Wilson TE, Larson D, Keller RW, et al.** 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 Res.* 1994;657(1-2):14-22. doi: 10.1016/0006-8993(94)90948-2
  43. **He DY, McGough NN, Ravindranathan A, Jeanblanc J, Logrip ML, Phamluong K, et al.** Glial cell line-derived neurotrophic factor mediates the desirable actions of the anti-addiction drug ibogaine against alcohol consumption. *J Neurosci.* 2005;25(3):619-28. doi: 10.1523/JNEUROSCI.3959-04.2005
  44. **Rezvani AH, Overstreet DH, Lee YW.** Attenuation of alcohol intake by ibogaine in three strains of alcohol-preferring rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 1995;52(3):615-20. doi: 10.1016/0091-3057(95)00152-m
  45. **Carnicella S, Kharazia V, Jeanblanc J, Janak PH, Ron D.** GDNF is a fast-acting potent inhibitor of alcohol consumption and relapse. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(23):8114-9. doi: 10.1073/pnas.0711755105
  46. **Glick SD, Maisonneuve IS.** Mechanisms of antiaddictive actions of ibogaine. *Ann N Y Acad Sci.* 1998;844(1):214-26. doi: 10.1111/j.1749-6632.1998.tb08237.x
  47. **Rodríguez P, Urbanavicius J, Prieto JP, Fabius S, Reyes AL, Havel V, et al.** A single administration of the atypical psychedelic ibogaine or its metabolite noribogaine induces an antidepressant-like effect in rats. *ACS Chem Neurosci.* 2020;11(11):1661-72. doi: 10.1021/acchemneuro.0c00152
  48. **Carhart-Harris RL, Bolstridge M, Rucker J, Day CM, Erritzoe D, Kaelen M, et al.** Psilocybin with psychological support for treatment-resistant depression: an open-label feasibility study. *Lancet Psychiatry.* 2016;3(7):619-27. doi: 10.1016/S2215-0366(16)30065-7
  49. **Yazar-Klosinski BB, Mithoefer MC.** Potential psychiatric uses for MDMA. *Clin Pharmacol Ther.* 2017;101(2):194-6. doi: 10.1002/cpt.565
  50. **Jelen LA, Stone JM.** Ketamine for depression. *Int Rev Psychiatry.* 2021;33(3):207-28. doi: 10.1080/09540261.2020.1854194
  51. **Dement W, Kleitman N.** The relation of eye movements during sleep to dream activity: an objective method for the study of dreaming. *J Exp Psychol.* 1957;53(5):339-46. doi: 10.1037/h0048189
  52. **Tortero P.** Sobre los sueños. *An Facultad Med.* 2020;7(1):e2020v7n1a4. doi: 10.25184/anfamed2020v7n1a4
  53. **Smith C.** Sleep states, memory processes and synaptic plasticity. *Behav Brain Res.* 1996;78(1):49-56. doi: 10.1016/0166-4328(95)00218-9
  54. **Izawa S, Chowdhury S, Miyazaki T, Mukai Y, Ono D, Inoue R, et al.** REM sleep-active MCH neurons are involved in forgetting hippocampus-dependent memories. *Science.* 2019;365(6459):1308-13. doi: 10.1126/science.aax9238
  55. **Goutarel R, Gollhofer O, Sillans R.** Pharmacodynamics and therapeutic applications of iboga and ibogaine. *Psychedelic Monogr Essays.* 1993;6:71-111. [Consulta: abr. 2023]. Disponible en: <https://bibliography.maps.org/bibliography/default/resource/20109>
  56. **Schneider JA, Sigg EB.** Neuropharmacological studies on ibogaine, an indole alkaloid with central-stimulant properties. *Ann N Y Acad Sci.* 1957;66(3):765-76. doi: 10.1111/j.1749-6632.1957.tb40765.x
  57. **González J, Prieto JP, Rodríguez P, Cavelli M, Benedetto L, Mondino A, et al.** Ibogaine acute administration in rats promotes wakefulness, long-lasting REM sleep suppression, and a distinctive motor profile. *Front Pharmacol.* 2018;9:374. doi: 10.3389/fphar.2018.00374
  58. **Depoortere H, Loew DM.** Alterations in sleep-wakefulness cycle in rats fo-

- llowing treatment with (+)-lysergic acid diethylamide (LSD-25). *Br J Pharmacol.* 1971;41(2):402-3. PMID: 4324596
59. **Monti JM, Jantos H.** A study of the brain structures involved in the acute effects of fluoxetine on REM sleep in the rat. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2005;8(1):75-86. doi: 10.1017/S1461145704004511
  60. **González J, Cavelli M, Castro-Zaballa S, Mondino A, Tort AB, Rubido N, et al.** EEG gamma band alterations and REM-like traits underpin the acute effect of the atypical psychedelic ibogaine in the rat. *ACS Pharmacol Transl Sci.* 2021;4(2):517-25. doi: 10.1021/acspsci.0c00164
  61. **Yaden DB, Griffiths RR.** The subjective effects of psychedelics are necessary for their enduring therapeutic effects. *ACS Pharmacol Transl Sci.* 2020;4(2):568-72. doi: 10.1021/acspsci.0c00194
  62. **Chen K, Kokate TG, Donevan SD, Carroll FI, Rogawski MA.** Ibogaine block of the NMDA receptor: in vitro and in vivo studies. *Neuropharmacology.* 1996;35(4):423-31. doi: 10.1016/0028-3908(96)84107-4
  63. **Sweetnam PM, Lancaster J, Snowman A, Collins JL, Perschke S, Bauer C, et al.** Receptor binding profile suggests multiple mechanisms of action are responsible for ibogaine's putative anti-addictive activity. *Psychopharmacology (Berl).* 1995;118(4):369-76. doi: 10.1007/BF02245936
  64. **Rocha JM, Reis JA, Bouso JC, Hallak JE, Dos Santos RG.** Identifying setting factors associated with improved ibogaine safety: a systematic review of clinical studies. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2023. doi: 10.1007/s00406-023-01590-1
  65. **Köck P, Froelich K, Walter M, Lang U, Dürsteler KM.** A systematic literature review of clinical trials and therapeutic applications of ibogaine. *J Subst Abuse Treat.* 2022;138:108717. doi: 10.1016/j.jsat.2021.108717
  66. **Prior PL, Prior SL.** Ibogaine effect on cocaine craving and use in dependent patients -a double- blind, placebo-controlled pilot study. *Jacobs J Addict Ther.* 2014;1(1):003. [Consulta: abr. 2023]. Disponible en: [www.researchgate.net/publication/264739803\\_Ibogaine\\_Effect\\_on\\_Cocaine\\_Craving\\_and\\_Use\\_in\\_Dependent\\_Patients\\_-\\_A\\_Double-Blind\\_Placebo-Controlled\\_Pilot\\_Study](http://www.researchgate.net/publication/264739803_Ibogaine_Effect_on_Cocaine_Craving_and_Use_in_Dependent_Patients_-_A_Double-Blind_Placebo-Controlled_Pilot_Study)
  67. **Rahman S.** Brain nicotinic receptors as emerging targets for drug addiction: neurobiology to translational research. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2011;98:349-65. doi: 10.1016/B978-0-12-385506-0.00008-9
  68. **Reid MS, Mickalian JD, Delucchi KL, Hall SM, Berger SP.** An acute dose of nicotine enhances cue-induced cocaine craving. *Drug Alcohol Depend.* 1998;49(2):95-104. doi: 10.1016/s0376-8716(97)00144-0
  69. **Reid MS, Mickalian JD, Delucchi KL, Berger SP.** A nicotine antagonist, mecamylamine, reduces cue-induced cocaine craving in cocaine-dependent subjects. *Neuropsychopharmacology.* 1999;20(3):297-307. doi: 10.1016/S0893-133X(98)00076-1
  70. **Glue P, Lockhart M, Lam F, Hung N, Hung CT, Friedhoff L.** Ascending-dose study of noribogaine in healthy volunteers: pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and tolerability. *J Clin Pharmacol.* 2015;55(2):189-94. doi: 10.1002/jcph.404
  71. **Glue P, Winter H, Garbe K, Jakobi H, Lyudin A, Lenagh-Glue Z, et al.** Influence of CYP2D6 activity on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single 20 mg dose of ibogaine in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2015;55(6):680-7. doi: 10.1002/jcph.471
  72. **Forsyth B, Machado L, Jowett T, Jakobi H, Garbe K, Winter H, et al.** Effects of low dose ibogaine on subjective mood state and psychological performance. *J Ethnopharmacol.* 2016;189:10-3. doi: 10.1016/j.jep.2016.05.022
  73. **Alper KR, Stajić M, Gill JR.** Fatalities temporally associated with the ingestion



- of ibogaine. *J Forensic Sci.* 2012;57(2):398-412. doi: 10.1111/j.1556-4029.2011.02008.x
- 74. Hoelen DW, Spiering W, Valk GD.** Long-QT syndrome induced by the anti-addiction drug ibogaine. *N Engl J Med.* 2009;360(3):308-9. doi: 10.1056/NEJMc0804248
- 75. Koenig X, Kovar M, Boehm S, Sandtner W, Hilber K.** Anti-addiction drug ibogaine inhibits hERG channels: a cardiac arrhythmia risk. *Addict Biol.* 2014;19(2):237-9. doi: 10.1111/j.1369-1600.2012.00447.x
- 76. Thurner P, Stary-Weinzinger A, Gafar H, Gawali VS, Kudlacek O, Zezula J, et al.** Mechanism of hERG channel block by the psychoactive indole alkaloid ibogaine. *J Pharmacol Exp Ther.* 2014;348(2):346-58. doi: 10.1124/jpet.113.209643
- 77. Wilkins C, dos Santos RG, Solá J, Aixalá M, Cura P, Moreno E, et al.** Detoxification from methadone using low, repeated, and increasing doses of ibogaine: a case report. *J Psychedelic Stud.* 2017;1(1):29-34. doi: 10.1556/2054.01.2017.005
- 78. Dickinson J, McAlpin J, Wilkins C, Fitzsimmons C, Guion P, Paterson T, et al.** Clinical guidelines for ibogaine-assisted detoxification. [Internet]. [Montreal]: The Global Ibogaine Therapy Alliance; 2015. [Consulta: jul. 2022]. Disponible en: <https://ibogaineguidelines.com/>
- 79. Luxton T, Parker LA, Siegel S.** Ibogaine fails to interrupt the expression of a previously established one-trial morphine place preference. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 1996;20(5):857-72. doi: 10.1016/0278-5846(96)00064-4
- 80. O'Hearn E, Molliver ME.** Degeneration of Purkinje cells in parasagittal zones of the cerebellar vermis after treatment with ibogaine or harmaline. *Neuroscience.* 1993;55(2):303-10. doi: 10.1016/0306-4522(93)90500-f
- 81. Molinari HH, Maisonneuve IM, Glick SD.** Ibogaine neurotoxicity: a re-evaluation. *Brain Res.* 1996;737(1-2):255-62. doi: 10.1016/0006-8993(96)00739-1
- 82. Helsley S, Dlugos CA, Pentney RJ, Rabin RA, Winter JC.** Effects of chronic ibogaine treatment on cerebellar Purkinje cells in the rat. *Brain Res.* 1997;759(2):306-8. doi: 10.1016/s0006-8993(97)00365-x
- 83. González B, Fagúndez C, Peixoto de Abreu Lima A, Suescun L, Sellanes D, Seoane GA, et al.** Efficient access to the iboga skeleton: optimized procedure to obtain voacangine from *Voacanga africana* root bark. *ACS Omega.* 2021;6(26):16755-62. doi: 10.1021/acsomega.1c00745
- 84. Pazos M, Dibello E, Mesa JM, Sames D, Comini MA, Seoane G, et al.** Iboga inspired N-indolyethyl-substituted isoquinuclidines as a bioactive scaffold: chemoenzymatic synthesis and characterization as GDNF releasers and antitrypanosoma agents. *Molecules.* 2022;27(3):829. doi: 10.3390/molecules27030829