

Summer 2020 Issue ■ Spanish Translation

Ciencia en la Frontera de la Anestesiología y la Psiquiatría

Boris D. Heifets MD, PhD

Profesor Asistente

*Departamento de Anestesiología, Medicina Perioperatoria y del Dolor
Stanford University School of Medicine*

Cuando me encuentro con un paciente en la mañana de la cirugía, a veces bromeo con él diciendo "Prometo devolverte a tu familia en al menos mejores condiciones de las que te encontré". Este intercambio parece tranquilizar a los pacientes (creo) porque aborda una fuente común de ansiedad sobre los riesgos de la anestesia, casi independientemente del riesgo de la cirugía planificada. Como anestesiólogo, sé que los números están muy a favor de mis pacientes, y a menudo me pregunto si, quizás, sin saberlo, hemos establecido un nivel demasiado bajo para el éxito. Estamos administrando los medicamentos más poderosos que alteran la conciencia en medicina, y nuestro mejor escenario es que, después de la cirugía, ¿desaparezcan estos medicamentos del paciente sin dejar rastro? Creo que estamos sentados en una mina de oro de potencial sin explotar para diseñar estados cerebrales terapéuticos duraderos a través de fisiología y farmacología específicas.

Si la idea les parece descabellada, que una sola dosis de un medicamento pueda ejercer un efecto terapéutico de años, consideren el reciente renacimiento de la psicofarmacología en el tratamiento de la enfermedad psiquiátrica. La MDMA, la psilocibina y la ketamina, de las cuales las dos primeras aún se clasifican como drogas de abuso en la Lista 1 de la DEA, están avanzando rápidamente a través de los ensayos de fase tres para el tratamiento de la depresión y el trastorno de estrés postraumático (TEPT) ¹. Aunque los detalles de cada fármaco difieren en aspectos importantes, comparten una propiedad notable: dosis únicas altamente psicoactivas han ayudado a una proporción notable de pacientes resistentes al tratamiento a lograr una remisión sintomática que supera con creces los niveles detectables de fármaco en el cuerpo^{2,3}. Comprender cómo estos medicamentos desencadenan beneficios tan duraderos es el primer paso para diseñar terapias específicas^{1,4}.

El mejor ejemplo de esta "terapia de un solo disparo" proviene de ensayos clínicos con MDMA. La MDMA, o "éxtasis", es una anfetamina sustituida y una droga recreativa muy conocida que promueve la euforia, bienestar y, de manera única, empatía y un profundo sentido de conexión social⁵. En la década de 1970, un grupo de psiquiatras pioneros en California comenzó a usar MDMA como complemento de las sesiones de psicoterapia para tratar a pacientes con una variedad de problemas psicológicos⁶. El uso extendido en la comunidad psiquiátrica se propagó hacia la venta y distribución de MDMA sin recípe y para uso recreativo en todo el país, llamando la atención de la *DEA*. En una sesión de emergencia en 1985, la *DEA* consideró el testimonio de médicos, científicos y organismos encargados ante el Congreso de hacer cumplir la ley, y colocó la MDMA en la categoría del Anexo 1, reservada para drogas de abuso sin valor médico. Los grupos de defensa sin fines de lucro se hicieron cargo del financiamiento, organización y ejecución de ensayos aleatorios controlados con placebo para la MDMA, centrados en probar la psicoterapia asistida por MDMA para el tratamiento del TEPT. Para 2011, el primer ensayo sugirió un efecto enorme, en el que aproximadamente el 80% de los pacientes con TEPT grave y debilitante ya no cumplían los criterios para el TEPT a los dos meses después de su tratamiento de psicoterapia asistida por MDMA. Cabe destacar que este efecto se mantuvo durante un seguimiento de casi cuatro años^{7,8}. Los ensayos posteriores han extendido estos prometedores resultados iniciales, y la *FDA* otorgó la designación de terapia innovadora para la psicoterapia asistida por MDMA en 2017.

La psicoterapia asistida por MDMA, de hecho, puede cambiar la forma en que se trata el TEPT, pero no es una combinación terapéutica ideal. La MDMA tiene un potencial de abuso evidente, y el uso a largo plazo se asocia con una serie de complicaciones neurológicas, psiquiátricas y cardiovasculares⁹. Nuestro laboratorio se propuso determinar si el mecanismo neural subyacente al efecto terapéutico y prosocial de la MDMA podría separarse de su potencial de abuso¹⁰. Afortunadamente, los objetivos farmacológicos de la MDMA y su mecanismo de acción molecular están razonablemente bien caracterizados: tiene interacciones de alta afinidad con los transportadores de recaptación de serotonina (5-HT) y dopamina (DA) (SERT y DAT, respectivamente), donde ambos pueden inhibir la recaptación de la monoamina y el transporte inverso, lo que resulta en niveles suprafisiológicos de liberación de neurotransmisores. La administración de MDMA también puede provocar la liberación de otras neurohormonas importantes como la oxitocina, que, como 5-HT y DA, se han implicado en la biología del comportamiento prosocial. No estaba claro cuál de estos neuromoduladores y en qué parte del cerebro podrían actuar para producir los diversos efectos conductuales de la MDMA. Según el trabajo reciente en nuestro laboratorio¹¹, planteamos la hipótesis de que la 5-HT liberada por MDMA, específicamente en el núcleo accumbens (NAc), podría explicar el efecto prosocial de la MDMA pero no sus propiedades adictivas.

Modelamos la recompensa farmacológica prosocial y no social de la MDMA en ratones e investigamos el mecanismo de estos procesos usando farmacología específica de la región del cerebro, manipulaciones transgénicas, electrofisiología e imágenes de calcio *in vivo*. Encontramos evidencia convergente en experimentos de microinyección de drogas y estudios con ratones condicional *SERT knockout* que demuestran que la MDMA actúa en terminales 5-HT que contienen *SERT* dentro del NAc. Esta interacción fue necesaria y suficiente para explicar el efecto prosocial de MDMA, pero no su recompensa no social por medicamentos, que en su lugar estuvo mediada por la señalización de DA en el NAc. Utilizamos imágenes de calcio *in vivo* en ratones que se comportan para mostrar que los aferentes serotoninérgicos en el NAc eran usualmente activos

en contextos sociales, y que el efecto de la MDMA en estos terminales se debía a un mecanismo de transporte inverso a través de los *SERT*.

Los terapeutas involucrados en ensayos clínicos de psicoterapia asistida por MDMA plantean la hipótesis de que los beneficios duraderos de MDMA se derivan de sus efectos agudos en los pacientes, fomentando sentimientos de apertura y conexión^{2,11}. Este marco señala la importancia del efecto agudo de la MDMA en el desencadenamiento de una adaptación neuronal y conductual duradera, proporcionando un *cuándo* para el mecanismo de la MDMA. Nuestros datos hasta este punto sugieren un *dónde* para ese proceso: el NAc. Por lo tanto, pasamos a una preparación experimental más adecuada para una electrofisiología detallada y poder explorar el *cómo*. Registramos corrientes sinápticas de varios subtipos neuronales del NAc en cortes de cerebro de ratón mientras estimulamos eléctricamente aferentes excitadores. En este sistema, encontramos que una breve aplicación de MDMA podría inducir una depresión a largo plazo (LTD) de la fuerza sináptica excitadora, lo que sugiere un posible análogo sináptico del efecto terapéutico duradero de MDMA.

Descubrimos que esta LTD requería la activación del receptor 5-HT1b, era imitado por la d-fenfluramina (un fármaco selectivo de liberación de 5-HT), y no requería la activación del receptor de oxitocina. Estos hallazgos electrofisiológicos coincidieron directamente con nuestros datos de comportamiento: el comportamiento prosocial inducido por la MDMA fue bloqueado por un antagonista de 5-HT1b infundido en el NAc; fue imitado por d-fenfluramina; y, notablemente, fue completamente independiente de la señalización del receptor de oxitocina. Con base en estos datos, predecimos que quizás un agonista de 5-HT1b o incluso d-fenfluramina, en el contexto de la psicoterapia, podría producir efectos subjetivos beneficiosos similares a la MDMA sin el potencial adictivo.

Estos experimentos son un punto de partida para desentrañar la fisiología compleja que define un estado terapéutico prosocial. Además, la MDMA es solo un ejemplo de un medicamento que puede tener beneficios duraderos cuando se administra en circunstancias controladas. La ketamina, bien conocida por nosotros en el quirófano, ha encontrado una nueva fama con su uso extendido como antidepresivo de acción rápida y la aprobación de la *esketamina* por la FDA como el primer antidepresivo con un mecanismo novedoso en décadas. Los primeros estudios son muy prometedores y sugieren que otros medicamentos en nuestros cajones (y ventiladores) pueden tener efectos terapéuticos de acción rápida y duraderos para la enfermedad psiquiátrica, incluidos N2O¹², isoflurano¹³ y propofol¹⁴. Se necesitarán modelos animales y experimentos clínicos cuidadosamente contruidos para revelar qué fisiología neural y farmacología explican sus beneficios. La reproducción de estos estados fisiológicos con herramientas farmacológicas precisas, quizás junto a técnicas emergentes de estimulación cerebral no invasiva, abrirá nuevos ámbitos de posibilidades para el tratamiento de pacientes y para la evolución de nuestro campo de anestesiología.

Referencias

1. Heifets, B. D. & Malenka, R. C. Disruptive Psychopharmacology. *JAMA Psychiatry* (2019) doi:10.1001/jamapsychiatry.2019.1145.
2. Mithoefer, M. C., Grob, C. S. & Brewerton, T. D. Novel psychopharmacological therapies for psychiatric disorders: psilocybin and MDMA. *Lancet Psychiatry* **3**, 481–488 (2016).

3. Berman, R. M. *et al.* Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol. Psychiatry* **47**, 351–354 (2000).
4. Icaza, E. E. & Mashour, G. A. Altered states: psychedelics and anesthetics. *Anesthesiology* **119**, 1255–1260 (2013).
5. Greer, G. & Tolbert, R. Subjective Reports of the Effects of MDMA in a Clinical Setting. *Journal of Psychoactive Drugs* **18**, 319–327 (1986).
6. Passie, T. The early use of MDMA ('Ecstasy') in psychotherapy (1977–1985). *Drug Science, Policy and Law* **4**, 205032451876744 (2018).
7. Mithoefer, M. C., Wagner, M. T., Mithoefer, A. T., Jerome, L. & Doblin, R. The safety and efficacy of $\pm$ 3,4-methylenedioxymethamphetamine-assisted psychotherapy in subjects with chronic, treatment-resistant posttraumatic stress disorder: the first randomized controlled pilot study. *J Psychopharmacol* **25**, 439–452 (2011).
8. Mithoefer, M. C. *et al.* Durability of improvement in post-traumatic stress disorder symptoms and absence of harmful effects or drug dependency after 3,4-methylenedioxymethamphetamine-assisted psychotherapy: a prospective long-term follow-up study. *J Psychopharmacol* **27**, 28–39 (2013).
9. McCann, U. D. & Ricaurte, G. A. Effects of MDMA on the Human Nervous System. in *The Effects of Drug Abuse on the Human Nervous System* 475–497 (Elsevier, 2014). doi:10.1016/B978-0-12-418679-8.00015-0.
10. Heifets, B. D. *et al.* Distinct neural mechanisms for the prosocial and rewarding properties of MDMA. *Sci Transl Med* **11**, (2019).
11. Walsh, J. J. *et al.* 5-HT release in nucleus accumbens rescues social deficits in mouse autism model. *Nature* **560**, 589–594 (2018).
12. Nagele, P. *et al.* Nitrous Oxide for Treatment-Resistant Major Depression: A Proof-of-Concept Trial. *Biol. Psychiatry* **78**, 10–18 (2015).
13. Weeks, H. R. *et al.* Antidepressant and Neurocognitive Effects of Isoflurane Anesthesia versus Electroconvulsive Therapy in Refractory Depression. *PLoS ONE* **8**, e69809 (2013).
14. Mickey, B. J. *et al.* Propofol for Treatment-Resistant Depression: A Pilot Study. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* **21**, 1079–1089 (2018).