



# Antidrepresivos glutamatérgicos: nueva perspectiva de tratamiento rápido de los trastornos depresivos con esketamina.

Samuel Pombo Chorto

Esketamina, Trastornos depresivos, Depresión resistente al tratamiento

# Antecedentes

La depresión es la principal causa de discapacidad en todo el mundo y un factor importante que contribuye a la carga global de enfermedad<sup>1</sup>.

El trastorno depresivo mayor (TDM) es el diagnóstico psiquiátrico más comúnmente asociado con el suicidio<sup>2,3</sup>.

La prevalencia informada de ideación suicida en pacientes adultos con El TDM llega al 60% y la incidencia de intentos de suicidio a lo largo de la vida en esta población oscila entre el 10% y el 20%<sup>4,5</sup>.

Además, se ha estimado que el riesgo de suicidio consumado a lo largo de la vida es del 3,4% en esta población<sup>6</sup>.

1. World Health Organization. Depression. WHO website: <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/depression/>. March 2018. Accessed October 24, 2019.

2. Harris EC, Barraclough B. Suicide as an outcome for mental disorders. a meta-analysis. *Br J Psychiatry*. 1997;170(3):205–228.

3. Kessler RC, Berglund P, Borges G, et al. Trends in suicide ideation, plans, gestures, and attempts in the United States, 1990–1992 to 2001–2003. *JAMA*. 2005;293(20):2487–2495.

4. Hasin DS, Sarvet AL, Meyers JL, et al. Epidemiology of adult DSM-5 major depressive disorder and its specifiers in the United States. *JAMA Psychiatry*. 2018;75(4):336–346.

5. Holma KM, Melartin TK, Haukka J, et al. Incidence and predictors of suicide attempts in DSM-IV major depressive disorder: a five-year prospective study. *Am J Psychiatry*. 2010;167(7):801–808.

6. Blair-West GW, Cantor CH, Mellsop GW, et al. Lifetime suicide risk in major depression: sex and age determinants. *J Affect Disord*. 1999;55(2–3):171–178.

# DEPRESIÓN

**300 M. de personas**  
**800.000 SUICIDIOS ANUALES**

2a. causa muerte en  
grupo edad 15-29 años

MÁS DE LA MITAD DE LOS  
AFECTADOS EN TODO EL  
MUNDO (Y MÁS DEL 90%  
EN MUCHOS PAÍSES) NO  
RECIBE UN TRATAMIENTO  
ADECUADO



<https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/depression>



La ideación suicida es un factor de riesgo importante de suicidio en pacientes con depresión<sup>7,8</sup>.

El tiempo entre el inicio de la ideación suicida y el intento de suicidio suele ser muy corto<sup>9</sup> lo que destaca la necesidad de una intervención inmediata. Los pacientes con TDM que tienen ideas suicidas activas con intención constituyen una emergencia psiquiátrica.

Estos pacientes suelen ser hospitalizados para protegerlos de las autolesiones, aunque los beneficios de la hospitalización suelen ser temporales. Además, mientras que los antidepresivos estándar tratan eficazmente la sintomatología depresiva, incluida la ideación suicida<sup>10</sup> requieren de 4 a 6 semanas para ejercer su efecto completo<sup>11,12</sup>, lo que limita su utilidad en situaciones de crisis.

Actualmente, no existe ningún medicamento aprobado para el tratamiento de emergencia de pacientes con depresión que tienen ideación suicida activa con intención<sup>12,13</sup>.

7. Bickley H, Hunt IM, Windfuhr K, et al. Suicide within two weeks of discharge from psychiatric inpatient care: a case-control study. *Psychiatr Serv.* 2013;64(7):653–659.

8. McAuliffe CM. Suicidal ideation as an articulation of intent: a focus for suicide prevention? *Arch Suicide Res.* 2002;6(4):325–338.

9. Deisenhammer EA, Ing CM, Strauss R, et al. The duration of the suicidal process: how much time is left for intervention between consideration and accomplishment of a suicide attempt? *J Clin Psychiatry.* 2009;70(1):19–24.

10. Montgomery SA, Dunner DL, Dunbar GC. Reduction of suicidal thoughts with paroxetine in comparison with reference antidepressants and placebo. *Eur Neuropsychopharmacol.* 1995;5(1):5–13.

11. Simon GE, Savarino J. Suicide attempts among patients starting depression treatment with medications or psychotherapy. *Am J Psychiatry.* 2007;164(7):1029–1034.

12. Wasserman D, Rihmer Z, Rujescu D, et al; European Psychiatric Association. The European Psychiatric Association (EPA) guidance on suicide treatment and prevention. *Eur Psychiatry.* 2012;27(2):129–141.

13. Valenstein M, Kim HM, Ganoczy D, et al. Higher-risk periods for suicide among VA patients receiving depression treatment: prioritizing suicide prevention efforts. *J Affect Disord.* 2009;112(1–3):50–58.

# Definición de depresión resistente al tratamiento

Aunque se han propuesto muchas definiciones para TRD, el consenso general parece ser 2 ensayos fallidos de farmacoterapia antidepresiva (EA).

Se han propuesto varios modelos de "estadificación" para clasificar los niveles de resistencia al tratamiento.

El modelo inicial propuesto por Thase y Rush<sup>14</sup> incluía niveles de resistencia al tratamiento que iban desde un ensayo fallido de EA hasta la falta de respuesta a la terapia electroconvulsiva (TEC).

|           |  |
|-----------|--|
| Stage I   | Failure of at least one trial of an antidepressant from a major class of medication (i.e. SSRI)                    |
| Stage II  | Stage I plus failure of an antidepressant from a separate class of medications than the medication used in Stage I |
| Stage III | Stage II resistance plus failure of a Tricyclic antidepressant   |
| Stage IV  | Stage III resistance plus failure of a monoamine oxidase inhibitor   |

Los Criterios Operacionales de Souery<sup>15</sup> para la TRD proporcionan un enfoque ligeramente diferente para clasificar la TRD como una enfermedad, al definir la TRD como cualquier falla única de una prueba adecuada (de 6 a 8 semanas) de una EA.

Una vez que 2 ensayos antidepresivos adecuados no han tenido éxito, la enfermedad se denomina depresión resistente al tratamiento (TRD)<sup>16</sup>.

La TRD también puede estar asociada con períodos prolongados y costosos de tratamiento hospitalario<sup>17</sup>.

Se han propuesto varias definiciones y criterios para identificar la verdadera TRD, pero aún no se ha llegado a un consenso.

Table 1  
Staging of treatment resistance

Resistance: Major depression with lack of response to an adequate antidepressant trial

|     |   |  |
|-----|---|--|
| (A) | Non Responder (NR) to   | TCA<br>SSRI<br>MAOI<br>SNRI<br>ECT<br>Other  |
| (B) | Treatment Resistant Depression (TRD)  |  |
|     | – Resistance to 2 or more adequate antidepressant trials                        |  |
|     | – Duration of trial(s):   | TRD 1: 12–16 weeks<br>TRD2: 18–24 weeks<br>TRD3: 24–32 weeks<br>TRD4: 30–40 weeks<br>TRD5: 36 weeks–1 year |
| (C) | Chronic Resistant Depression (CRD)  |  |
|     | – Resistance to several antidepressant trials, including augmentation strategy. |  |
|     | – Duration of trial(s): at least 12 months                                      |  |

15. Souery D, Amsterdam J, de Montigny C, Lecrubier Y, Montgomery S, Lipp O, Racagni G, Zohar J, Mendlewicz J. Treatment resistant depression: methodological overview and operational criteria. *Eur Neuropsychopharmacol.* 1999 Jan;9(1-2):83-91. doi: 10.1016/s0924-977x(98)00004-2. PMID: 10082232.

16. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR\*D report. *Am J Psychiatry.* 2006;163(11):1905–1917. doi:10.1176/ajp.2006.163.11.1905

17. Ustun TB, Kessler RC. Global burden of depressive disorders: the issue of duration. *Br J Psychiatry.* 2002;181:181–183. doi:10.1192/bjp.181.3.181

# Opciones terapéuticas para el TRD<sup>18</sup>

## Enfoques farmacológicos tradicionales

- Aumento: El aumento o la terapia adjunta incluye la adición de un segundo medicamento, que no suele considerarse antidepresivo, litio, hormona tiroidea, antipsicóticos de segunda generación.
- Optimizar, combinar y cambiar las clases de farmacoterapia antidepresiva
- Psicoterapia

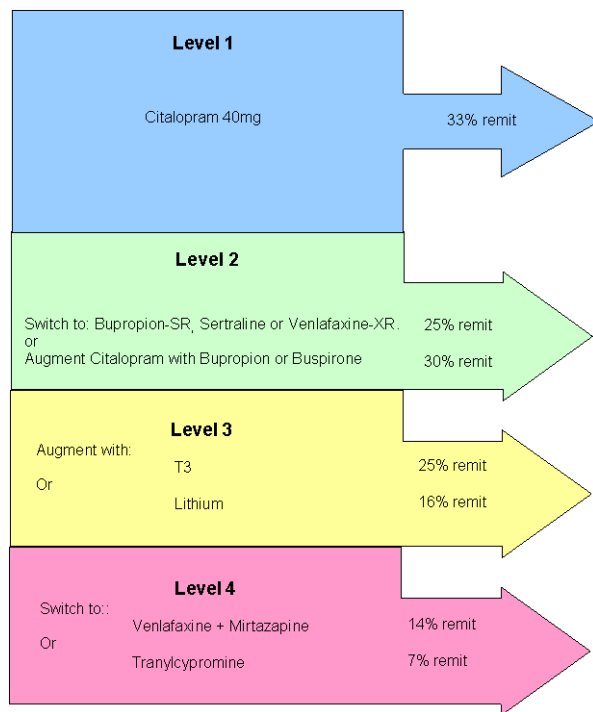
**La estimulación cerebral** no es la primera línea, sino que se recurre a ella una vez que varios ensayos de farmacoterapia y/o terapias psicosociales han resultado ineficaces.

- Terapia electroconvulsiva
- Estimulación magnética transcraneal repetitiva
- Terapia de ataques magnéticos
- Estimulación cerebral profunda
- Estimulación del nervio vago

## Novedades terapéuticas

- El antagonista de la ketamina N-metil-D-aspartato (NDMA) es una opción terapéutica potencial para la TRD y se considera un antidepresivo de acción rápida
- Agonista parcial de los receptores de serotonina de la psilocibina
- Antiinflamatorios

Los fármacos antidepresivos actuales, basados en la recaptación de las monoaminas serotonina y/o noradrenalina, presentan dos problemas principales: lentitud de acción y baja eficacia<sup>19</sup>.



Aunque la mayor parte de estudios clínicos controlados indican una respuesta (reducción a la mitad de la severidad inicial) de alrededor del 60% a las 6 semanas de tratamiento, los datos del estudio naturalístico STAR\*D, realizado en casi 2.900 pacientes<sup>20</sup> para convertir un fármaco barato, la ketamina, reflejan un panorama menos esperanzador, con tasas de respuesta y remisión del 47% y 30%, respectivamente, tras 8 semanas de tratamiento con el ISRS citalopram.

Este retraso es crucial en los pacientes con depresión ya que aumenta<sup>21</sup>: el riesgo de suicidio, abandono de tratamiento, daño cerebral asociado a la enfermedad y los potenciales efectos 2arios de los fármacos usados para cubrir la latencia de respuesta.

19. Artigas, F. (2011). ¿Antidepresivos glutamatérgicos? Las sorprendentes propiedades antidepresivas de la quetamina. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental*, 4(4), 183–186. <https://doi.org/10.1016/j.rpsm.2011.07.002>

20. Sinyor M, Schaffer A, Levitt A. The sequenced treatment alternatives to relieve depression (STAR\*D) trial: a review. *Can J Psychiatry*. 2010 Mar;55(3):126-35. doi: 10.1177/070674371005500303.

21. Taiminen T. Ketamine as treatment for depression. *Duodecim*. 2017;133(1):52-60. PMID: 29199810.



# Nuevo paradigma, más allá de las monoaminas

Estudios realizados en los años 1990-2000's mostraron que el tratamiento con fármacos antidepresivos clásicos inducía cambios en la expresión y función de receptores NMDA lo que aumentó el interés de la comunidad investigadora y clínica en compuestos con acciones en dicho receptor y propició la realización de nuevos estudios clínicos<sup>22,23</sup>.

La ketamina es un anestésico con propiedades antagonistas del receptor NMDA que ha demostrado producir, a dosis subanestésicas, una mejoría rápida y firme de los síntomas depresivos y de la ideación suicida.

A pesar de las evidentes acciones antidepresivas de la ketamina, sus características farmacológicas, su potencial de abuso y sus acciones psicomiméticas no la hacen un fármaco de uso rutinario

La mejoría de la ideación suicida llevada a cabo por la ketamina es independiente de la mejoría observada en la sintomatología depresiva<sup>24</sup>.

22. Mora R, López S, Villar M, Palmer R, Rubio B (2017) Ketamina en el tratamiento de la ideación suicida asociada a depresión resistente. A propósito de un caso. *Psiquiatría Biológica*;24(1): 24-27

23. Voineskos, D., Daskalakis, Z. J., & Blumberger, D. M. (2020). Management of Treatment-Resistant Depression: Challenges and Strategies. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 16, 221–234. <https://doi.org/10.2147/NDT.S198774>

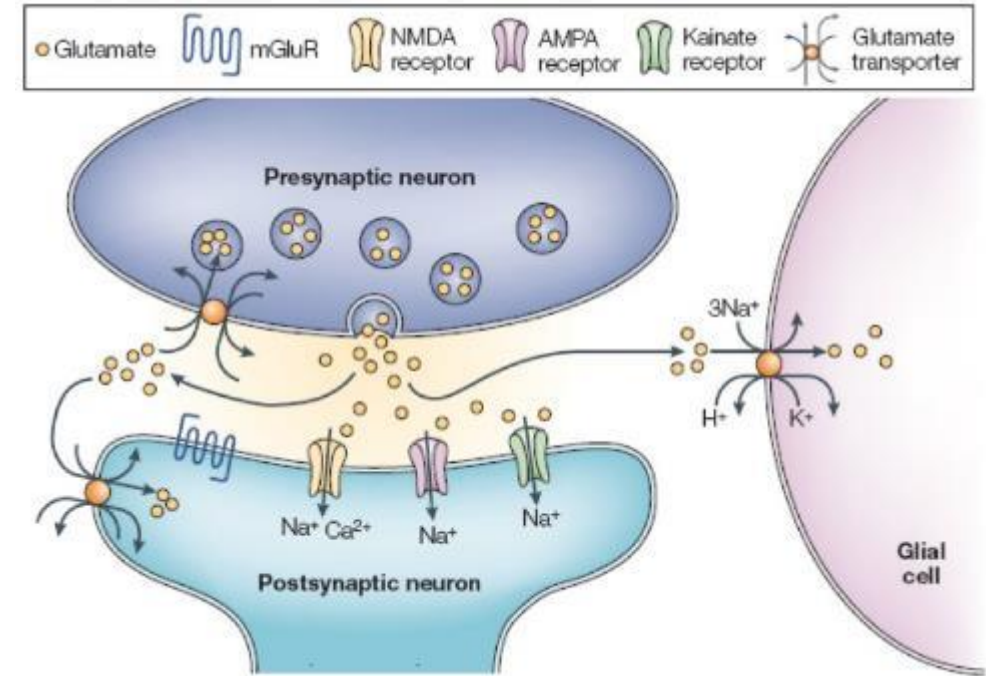
24. Arunogiri, S., Keks, N. A., & Hope, J. (2016). Should ketamine be used for the clinical treatment of depression?. *Australasian psychiatry : bulletin of Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists*, 24(4), 381–384. <https://doi.org/10.1177/1039856216629839>

# Neurotransmisión glutamatérgica: antagonistas NMDA

El glutamato es el neurotransmisor más abundante en el cerebro de los mamíferos. Junto con el aminoácido inhibitorio ácido gamma-aminobutírico (GABA) son los elementos esenciales de la comunicación interneuronal<sup>25</sup>.

El resto de los compuestos implicados en la neurotransmisión cerebral (serotonina, catecolaminas, histamina, acetilcolina, neuropéptidos, óxido nítrico, cannabinoides endógenos, etc.) son en su mayor parte compuestos moduladores de la transmisión mediada por aminoácidos.

Paradójicamente, la administración sistémica de antagonistas no-competitivos de glutamato como MK-801, ketamina o fenciclidina producen un aumento de la actividad de neuronas glutamatérgicas de corteza y de las áreas subcorticales, efecto que se explica por la acción preferente de estos compuestos sobre receptores NMDA localizados en interneuronas corticales y/o subcorticales<sup>26</sup>.



25. Aleksandrova, L. R., Phillips, A. G., & Wang, Y. T. (2017). Antidepressant effects of ketamine and the roles of AMPA glutamate receptors and other mechanisms beyond NMDA receptor antagonism. *Journal of psychiatry & neuroscience* : JPN, 42(4), 222–229. <https://doi.org/10.1503/jpn.160175>

26. Kovacic, P., & Somanathan, R. (2010). Clinical physiology and mechanism of dizocilpine (MK-801): electron transfer, radicals, redox metabolites and bioactivity. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 3(1), 13–22. <https://doi.org/10.4161/oxim.3.1.10028>

Figura extraída de: Bernard C. Alterations in synaptic function in epilepsy. In: Noebels JL, Avoli M, Rogawski MA, et al., editors. *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies* [Internet]. 4th edition. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012. Figure 1, Schematic drawing of a glutamatergic synapse, with postsynaptic AMPA, NMDA, KA and metabotropic receptors. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK98161/figure/bernard.f1/>

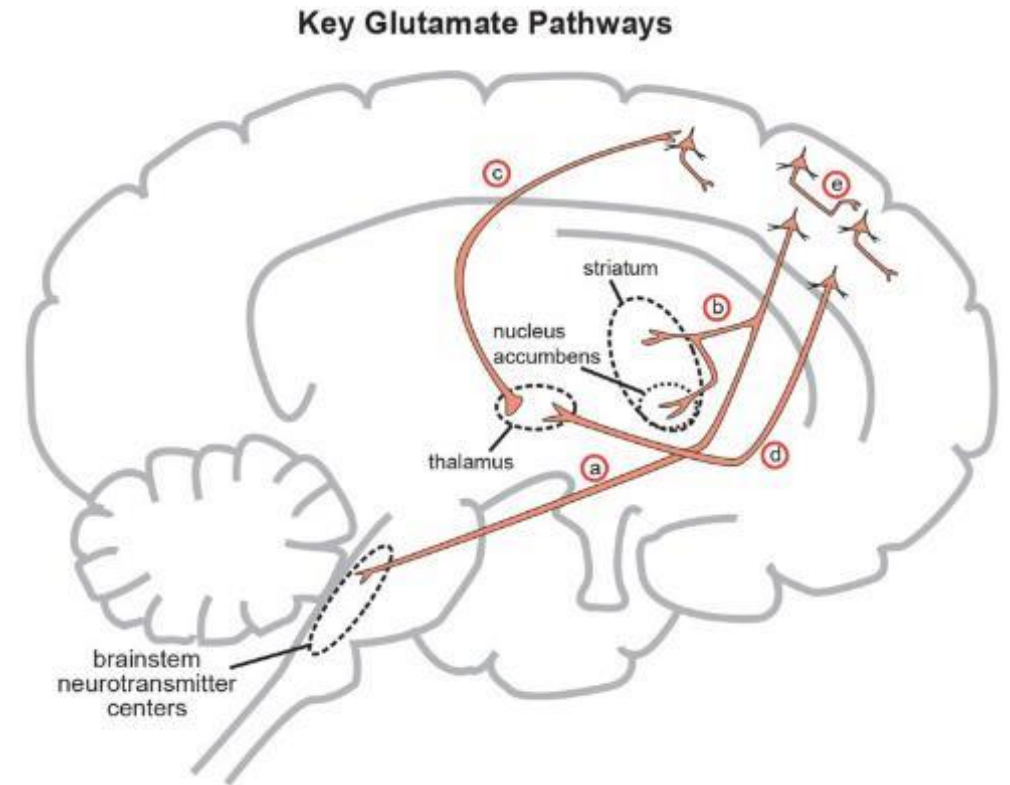
El glutamato es el neurotransmisor de las neuronas de proyección de la corteza cerebral y de la mayor parte de las regiones subcorticales, como el tálamo, el hipocampo o la amígdala, con excepción de los ganglios basales (caudado-putamen, globo pálido y estructuras relacionadas), que utilizan el neurotransmisor inhibitorio GABA para comunicarse<sup>27</sup>.

Frente a las decenas de miles de millones de neuronas glutamatérgicas del cerebro humano, las neuronas monoaminérgicas (serotonina, noradrenalina, dopamina) representan un mínimo porcentaje (hay unas 250.00 neuronas serotoninérgicas en el cerebro humano).

Las neuronas monoaminérgicas alcanzan la mayor parte de las áreas cerebrales, tal como han demostrado estudios de neuroanatomía y neuroimagen por su extensa arborización.

La proyección de las neuronas glutamatérgicas, cuyos axones tienen unas dianas neuronales mucho más restringidas<sup>28</sup>.

Se han descrito una serie de acciones antidepresivas de la ketamina, cuyas propiedades euforizantes la han convertido en droga de abuso que han llevado al estudio de los receptores NMDA como posibles dianas terapéuticas en el desarrollo de antidepresivos.



27. Glutamate Neurocircuitry: Theoretical Underpinnings in Schizophrenia - Scientific Figure on ResearchGate. Available from: [https://www.researchgate.net/figure/Five-glutamate-pathways-a-The-cortical-brainstem-glutamate-projection-is-a-descending\\_fig3\\_233789754](https://www.researchgate.net/figure/Five-glutamate-pathways-a-The-cortical-brainstem-glutamate-projection-is-a-descending_fig3_233789754) [accessed 26 Dec, 2020]

28. Gerhard, D. M., Wohleb, E. S., & Duman, R. S. (2016). Emerging treatment mechanisms for depression: focus on glutamate and synaptic plasticity. *Drug discovery today*, 21(3), 454–464. <https://doi.org/10.1016/j.drudis.2016.01.016>

RESEARCH

Open Access

# Severe depression is associated with increased microglial quinolinic acid in subregions of the anterior cingulate gyrus: Evidence for an immune-modulated glutamatergic neurotransmission?

Johann Steiner<sup>1,2\*</sup>, Martin Walter<sup>1†</sup>, Tomasz Gos<sup>1,3</sup>, Gilles J Guillemain<sup>4</sup>, Hans-Gert Bernstein<sup>1</sup>, Zoltán Sarnyai<sup>5</sup>, Christian Mawrin<sup>6</sup>, Ralf Brisch<sup>1</sup>, Hendrik Biela<sup>1</sup>, Louise Meyer zu Schwabedissen<sup>1</sup>, Bernhard Bogerts<sup>1</sup> and Aye-Mu Myint<sup>1,7</sup>

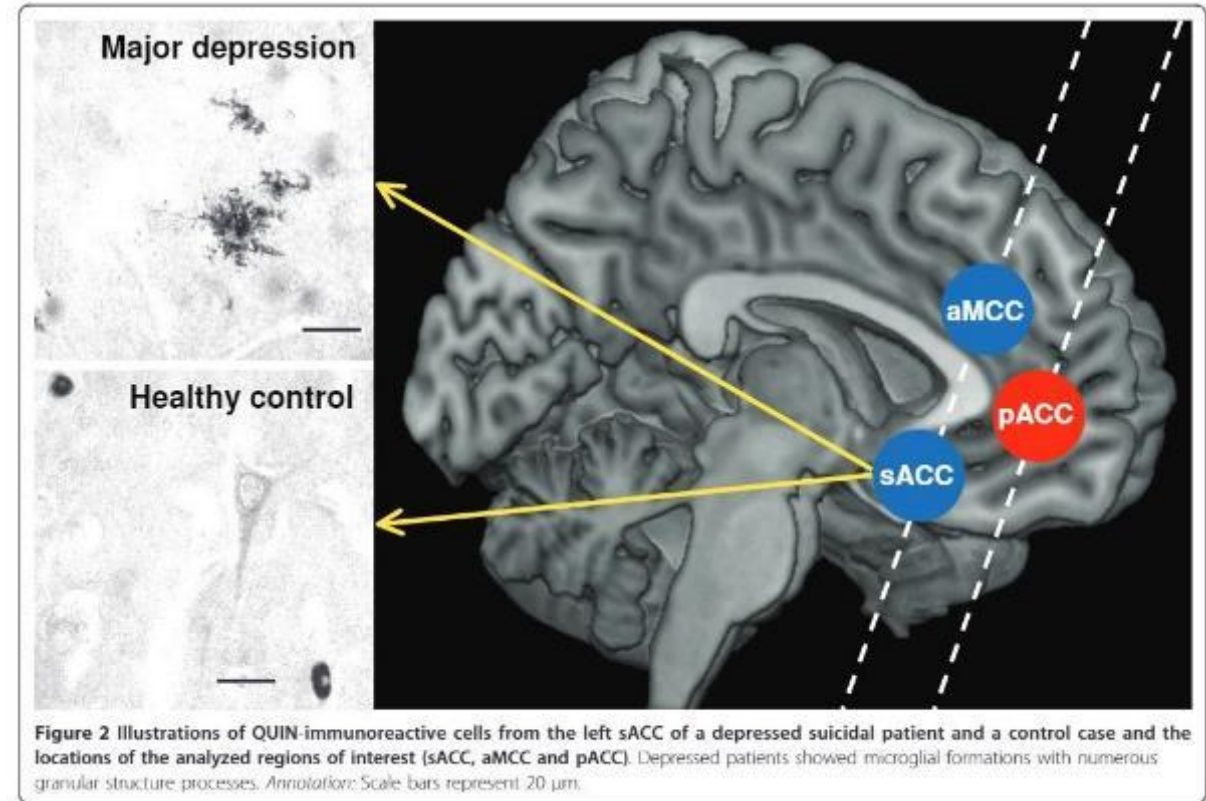
## Abstract

**Background:** Immune dysfunction, including monocytosis and increased blood levels of interleukin-1, interleukin-6 and tumour necrosis factor  $\alpha$  has been observed during acute episodes of major depression. These peripheral immune processes may be accompanied by microglial activation in subregions of the anterior cingulate cortex where depression-associated alterations of glutamatergic neurotransmission have been described.

**Methods:** Microglial immunoreactivity of the N-methyl-D-aspartate (NMDA) glutamate receptor agonist quinolinic acid (QUIN) in the subgenual anterior cingulate cortex (sACC), anterior midcingulate cortex (aMCC) and pregenual anterior cingulate cortex (pACC) of 12 acutely depressed suicidal patients (major depressive disorder/MDD,  $n = 7$ ; bipolar disorder/BD,  $n = 5$ ) was analyzed using immunohistochemistry and compared with its expression in 10 healthy control subjects.

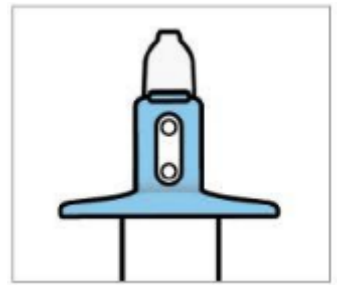
**Results:** Depressed patients had a significantly increased density of QUIN-positive cells in the sACC ( $P = 0.003$ ) and the aMCC ( $P = 0.015$ ) compared to controls. In contrast, counts of QUIN-positive cells in the pACC did not differ between the groups ( $P = 0.558$ ). Post-hoc tests showed that significant findings were attributed to MDD and were absent in BD.

**Conclusions:** These results add a novel link to the immune hypothesis of depression by providing evidence for an upregulation of microglial QUIN in brain regions known to be responsive to infusion of NMDA antagonists such as ketamine. Further work in this area could lead to a greater understanding of the pathophysiology of depressive disorders and pave the way for novel NMDA receptor therapies or immune-modulating strategies.



**Figure 2** Illustrations of QUIN-immunoreactive cells from the left sACC of a depressed suicidal patient and a control case and the locations of the analyzed regions of interest (sACC, aMCC and pACC). Depressed patients showed microglial formations with numerous granular structure processes. Annotation: Scale bars represent 20  $\mu$ m.

El 05/03/2019 la FDA aprobó el primer medicamento antidepresivo de acción rápida, en una formulación inhabitual para este tipo de medicamentos (spray nasal), dirigido a pacientes, bien refractarios a los tratamientos convencionales, o que precisen una respuesta urgente debido a su elevado riesgo de suicidio.



Estereoisómero (S) de la ketamina, usado desde hace muchos años como anestésico; y durante las décadas de 1980 y 1990 muy empleado ilegalmente (*special K*), por sus efectos alucinatorios, descritos como «sensaciones extracorpóreas».



El nuevo antidepresivo es la esketamina (S-ketamina), formulado en spray nasal con el nombre registrado de Spravato® por laboratorios Janssen Pharmaceuticals Inc. (Johnson & Johnson).

La ketamina, como antidepresivo, ya se administraba bajo criterios off-label en clínicas privadas en las que el paciente ingresaba durante unos días, pagando facturas, no reembolsables, superiores a los 5.000 euros.

14.Spravato (esketamine) nasal spray [package insert]. Janssen Pharmaceuticals Companies, Titusville, NJ; 2019.

15.Spravato (esketamine) nasal spray EMA Summary of Product Characteristics. European Medicines Agency website. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/productinformation/spravato-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/productinformation/spravato-epar-product-information_en.pdf).

# ANTIDEPRESIVO CON ADMINISTRACIÓN NASAL ESKETAMINA (SPRAVATO®)<sup>30</sup>

## Mecanismo de acción

- Antagonista del receptor del N-metil D-aspartato (NMDA) no competitivo
- S-enantiómero de la ketamina racémica, un antagonista no selectivo y no competitivo del receptor NMDA, un receptor de glutamato ionotrópico

## Formulación farmacéutica: Aerosol nasal de esketamina

- Indicación: Depresión resistente al tratamiento; disponible sólo en un consultorio o clínica certificada.
- Solicitud de nuevo fármaco a la FDA en octubre de 2019: Reducción rápida de los síntomas depresivos en adultos con depresión mayor con intención de suicidio activo

## Contraindicaciones de la esketamina

- Enfermedad vascular aneurismática (incluyendo aorta torácica y abdominal, malformación arteriovenosa de los vasos arteriales intracraneales y periféricos)
- Historia de hemorragia intracerebral
- Hipersensibilidad a la esketamina, la ketamina o a cualquiera de los excipientes



# Advertencias y precauciones especiales de empleo del producto de la esketamina

## Sedación y disociación

- Monitorización >2 horas después de cada tratamiento
- Evaluación clínica previa al alta

## Abuso y mal uso

- Evaluación de los riesgos y beneficios
- Monitoreo durante el tratamiento

## Mayor riesgo/control en poblaciones especiales:

- No aprobado en pacientes pediátricos
- Riesgo caídas en ancianos

## Uso restringido (Beneficio > Riesgo) en:

- Psicosis, TAB
- HiperTH no tratado

# Posología recomendada de Esketamina

(Ajuste de dosis según eficacia y tolerabilidad)

## Adultos < 65 años (> 65 años)

|                          |  |  |
|--------------------------|--|--|
| <b>Fase de inducción</b> | <b><u>Semanas 1-4:</u></b><br><br>Administración 2 veces por semana*                             | Día 1 dosis de inicio: 56 mg (28mg)<br><br>Dosis siguientes: 28mg, 56 mg o 84 mg (↑ dosis máx 28mg cada vez) |
|                          | <b>Fase de mantenimiento</b>   | <b><u>Semanas 5-8:</u></b><br><br>Administración 1 vez por semana  |
|                          | <b><u>Semanas 9 y siguientes:</u></b><br><br>Administración cada 2 semanas o 1 vez por semana**. | 56 mg o 84 mg (↑ dosis máx 28mg cada vez)  |

\* Las pruebas de los beneficios terapéuticos deben evaluarse al final de la fase de inducción para determinar la necesidad de continuar el tratamiento.

\*\* La frecuencia de la dosis debe ser individualizada a la frecuencia más baja para mantener la remisión / respuesta.



## Uso en poblaciones especiales



- No se recomienda durante el embarazo
- Está presente en la leche materna
- No se ha evaluado la seguridad y eficacia de la esketamina en pacientes pediátricos

## Potencial abuso como droga



- Las personas con antecedentes de abuso o dependencia de drogas pueden correr un mayor riesgo de abuso y mal uso
- Puede producir una variedad de síntomas: ansiedad, disforia, desorientación, insomnio, flashback, alucinaciones, y sentimientos de flotación, desrealización y de despersonalización.

## Potencial de dependencia



- Dependencia física comunicada con el consumo de ketamina a largo plazo:
  - Síntomas de abstinencia con la ingesta de grandes dosis de ketamina: *craving*, fatiga, falta de apetito y ansiedad
- No se captó ningún retiro hasta 4 semanas después de dejar el tratamiento con esketamina

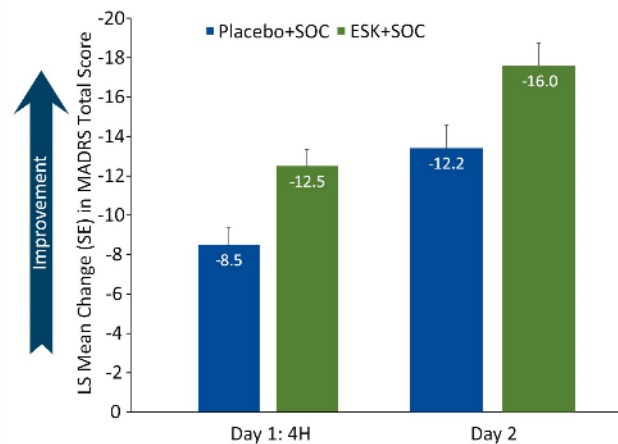
# A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine in Addition to Comprehensive Standard of Care for the Rapid Reduction of the Symptoms of Major Depressive Disorder, Including Suicidal Ideation, in Adult Participants Assessed to be at Imminent Risk for Suicide (**Aspire II**)

ASPIRE II (NCT03097133) es un estudio de fase 3, doble ciego (DB), aleatorizado y controlado con placebo realizado en Argentina, Austria, Bélgica, Brasil, Canadá, República Checa, Francia, Lituania, Polonia, España, Turquía y los Estados Unidos.

- Los pacientes fueron aleatorizados (1: 1) para recibir ESK (84 mg) o placebo dos veces por semana durante 4 semanas (doble ciego) además del SOC integral (incluye hospitalización inicial y terapia antidepresiva recién iniciada u optimizada, mejorada con visitas intensivas dos veces por semana durante la fase DB)

## Efficacy

**Figure 2: LS Mean change in MADRS total score from baseline at day 1 (4 hours postdose) and day 2 (~24 hours postdose) (DB treatment phase; Full efficacy analysis set)**

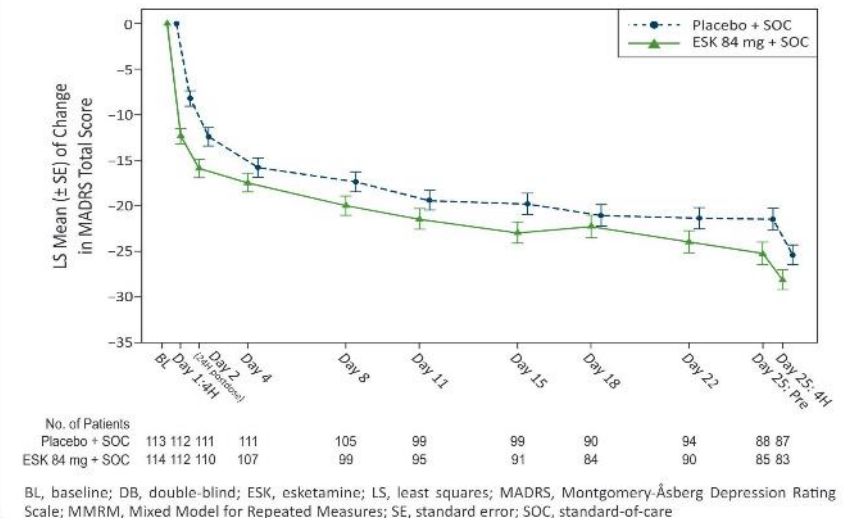


Note: Analysis based on ANCOVA.  
DB, double-blind; ESK, esketamine; MADRS, Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale; SOC, standard-of-care

### Primary endpoint

- Treatment with ESK+SOC showed statistically significant improvement (reduction from baseline in MADRS total scores) in depressive symptoms vs placebo+SOC (LS mean [SE] difference: -3.9 [1.39]; p=0.006) at 24 hours post first dose.

**Figure 4: LS mean changes in MADRS total score over time during the DB treatment phase (MMRM; Observed case; Full efficacy analysis set)**



### Other secondary endpoints

- For depressive symptoms, the treatment difference numerically favored ESK+SOC starting at 4 hours after initial dose and at all timepoints during the DB treatment phase.

# Rapidez de acción de la esketamina intranasal en el tratamiento de la depresión

Se realiza una revisión sistemática siguiendo de estudios a través de bases de datos y buscadores médicos (PubMed, Web of Science y Cochrane) :

1. Pacientes con depresión como muestra a estudio.
2. ECA doble ciego controlados con placebo.
3. Evaluación de respuesta en las primeras 24h.

Seleccionan 5 artículos que cumplen con dichos criterios y se realiza una revisión sistemática de resultados.

## RESULTADOS

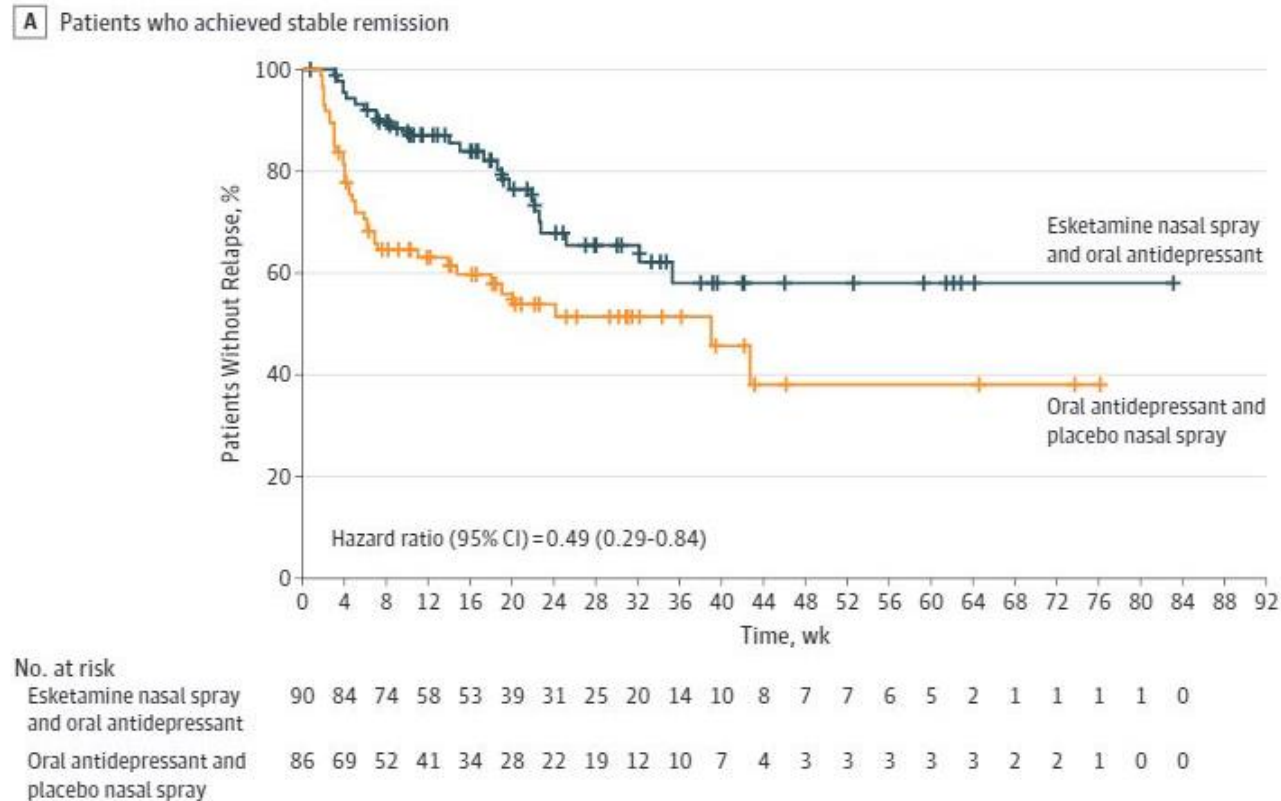
N=738 pacientes.

Se analizan las 2, 4 y 24h post trat. con dosis de Esketamina de 28, 56 y 84mgr. Se objetiva una diferencia media de la reducción de la MADRS en comparación a placebo a las 2 horas de -6.4 (SE.3,  $p < 0.05$ ), a las 4 horas de 5.3 (SE.2,1,  $p < 0.05$ ). También se objetiva en uno de los ensayos la resolución del riesgo de suicidio del 21,2% (placebo= 10%) y del 40% (placebo= 6%) a las 4 y 24 horas respectivamente.

| Autor (año)     | N   | Cuestionario | Dosis (mg) | Inicio Efecto (h) | Diferencia de media* (terapia vs placebo)             |
|-----------------|-----|--------------|------------|-------------------|---|
| Canuso (2018)   | 68  | MADRS        | 84         | 4                 | -5.3  |
|                 |     |              |            | 24                | -7.2  |
|                 |     | SSI          |            | 4                 | Resolución riesgo de suicidio= 21.2% (vs placebo 10%) |
|                 |     |              |            | 24                | Resolución riesgo de suicidio= 40.0% (vs placebo 6%)  |
| Daly (2018)     | 67  | MADRS        | 28         | 2                 | -6.7  |
|                 |     |              |            | 24                | -4.6  |
|                 |     |              | 56         | 2                 | -7.9  |
|                 |     |              |            | 24                | -9.1  |
|                 |     |              | 84         | 2                 | -10.0   |
|                 |     |              |            | 24                | -10.7   |
| Fedgchin (2019) | 346 | MADRS        | 56         | 24                | -3.0  |
|                 |     |              | 84         |                   | -2.0  |
| Popova (2019)   | 227 | MADRS        | 56         | 24                | -3.3  |
| Singh (2015)    | 30  | MADRS        | 28         | 24                | -1.3  |

El desarrollo clínico de la esketamina intranasal incluye numerosos estudios fase I, fase II y los estudios pivotales en fase III, 3 a corto plazo (TRANSFORM1, TRANSFORM2 y TRANSFORM3) y 2 a largo plazo (SUSTAIN1 y SUSTAIN2).

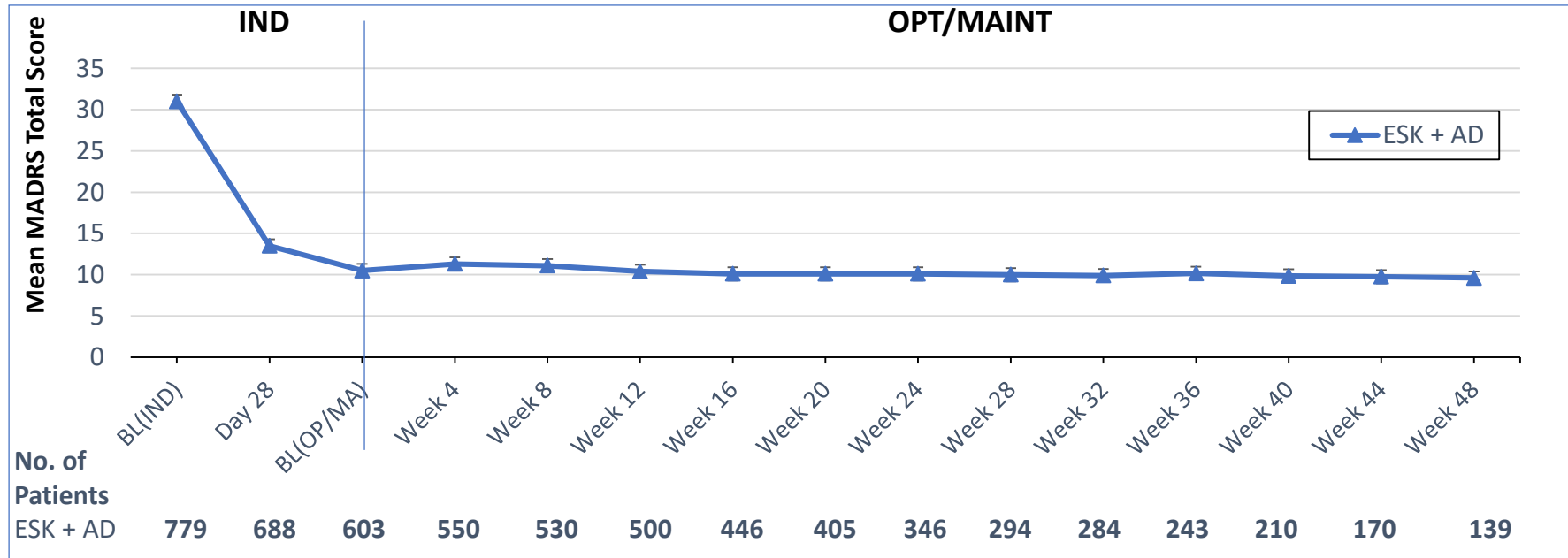
Figure 2. Kaplan-Meier Estimates of Time to Relapse



SUSTAIN1, demostró que el riesgo disminuyó significativamente 50% en pacientes en remisión y 70% en respuesta estable.

# Response Increased During the Induction Phase and Remained Stable Over Time. **Sustain-2**

Mean Montgomery-Asberg Depression Rating Scale Total Score Over Time  
(full analysis set [IND and OP/MAINT]; observed case analysis)



## IND Endpoint:

Responders: 78.4% (593/756)

Remitters: 47.2% (357/756)

## OP/MAINT Endpoint:

Responders: 76.5% (461/603)

Remitters: 58.2% (351/603)

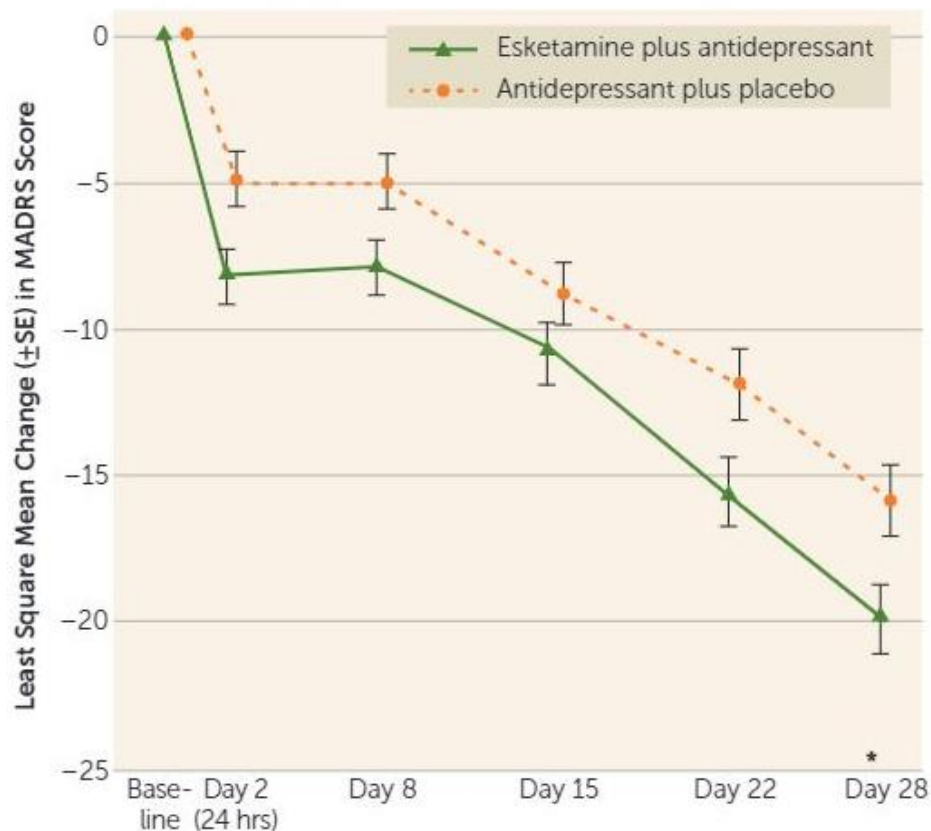
La dosis de 28 mg del spray nasal de esketamina se usó sólo en pacientes  $\geq 65$  años de edad. Al entrar en el presente estudio, los pacientes transferidos siguieron recibiendo el mismo AD oral iniciado en el estudio de fase 3 a corto plazo. Un nuevo ADO se inició sólo en los pacientes de ingreso directo.

## Responders ( $\geq 50\%$ reduction in the MADRS total score); Remitters (MADRS total score $\leq 12$ )

Full analysis sets: All patients who received  $\geq 1$  dose of nasal spray study medication or oral antidepressant in the open-label IND or OP/MAINT phases.

AD = oral antidepressant; ESK = esketamine; IND = induction phase; MADRS = Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; OP/MAINT = optimization/maintenance phase; SE = standard error.

**FIGURE 1. Least square mean change in Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) score over time in the double-blind treatment phase of a randomized controlled trial of esketamine nasal spray for treatment-resistant depression<sup>a</sup>**



| Esketamine plus antidepressant (N) |     | Antidepressant plus placebo (N) |     |
|------------------------------------|-----|---------------------------------|-----|
| 114                                | 109 | 109                             | 102 |
| 107                                | 103 | 105                             | 104 |
| 101                                | 100 |                                 |     |

**TRANSFORM2** mostró una disminución estadísticamente significativa en cuanto a la MADRS al día 28.

Las tasas de respuesta y remisión de 4 semanas fueron 70 y 50% respectivamente.

**TABLE 2. Change in Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS) score from baseline to day 28 in the double-blind phase of a randomized controlled trial of esketamine nasal spray for treatment-resistant depression<sup>a</sup>**

|  | Esketamine Plus Antidepressant |       | Antidepressant Plus Placebo |       |
|--|--------------------------------|-------|-----------------------------|-------|
| Baseline                                   |                                |       |                             |       |
| N  | 114                            |       | 109                         |       |
| Mean and SD                                | 37.0                           | 5.69  | 37.3                        | 5.66  |
| Change from baseline to day 28             |                                |       |                             |       |
| N  | 101 <sup>b</sup>               |       | 100 <sup>b</sup>            |       |
| Mean and SD                                | -21.4                          | 12.32 | -17.0                       | 13.88 |
| MMRM analysis <sup>c</sup>                 |                                |       |                             |       |
| Difference of LS means <sup>d</sup> and SE | -4.0                           | 1.69  |                             |       |
| 95% CI on difference                       | -7.31, -0.64                   |       |                             |       |
| 2-sided p value                            | 0.020                          |       |                             |       |

Los eventos adversos fueron leves y transitorios, resolviéndose la mayoría en 1.5 horas tras administración.

# COMPARATIVA ENTRE DIFERENTES FORMAS PRESENTACIÓN DE KETAMINA

| <b>Esketamina IN</b>                              | <b>Características</b>        | <b>Ketamina IV</b>                                |
|---|-------------------------------|---|
| Alta afinidad                                     | <b>Receptor NMDA</b>          | Baja afinidad                                     |
| 31 ECA (N 1700)                                   | <b>Estudios realizados</b>    | 7 ECA (N 147)                                     |
| Seguimiento > 1 año                               | <b>Medición eficacia</b>      | Seguimiento < 1 mes                               |
| Autoaplicado, IN.<br>No invasiva. No hospitalario | <b>Tipo de administración</b> | Heteroaplicado, IV. Invasiva.<br>No hospitalario. |
| 28/56/84 mg                                       | <b>Dosis</b>                  | 0'5 mg/Kg 40 min                                  |
| No evidencia de deterioro cognitivo               | <b>Deterioro cognitivo</b>    | Evidencia deterioro cognitivo                     |
| Bajo índice EA                                    | <b>Efectos adversos (EA)</b>  | Alto índice EA                                    |

Sanacora G, Frye MA, McDonald W, et al. A Consensus Statement on the Use of Ketamine in the Treatment of Mood Disorders. *JAMA Psychiatry*. 2017;74(4):399–405. doi:10.1001/jamapsychiatry.2017.0080  
 Spravato®. Ficha Técnica del medicamento. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA). Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). European Public Assessment Report (EPAR): Spravato®.  
<http://www.eudra.org/emea.html>

Chang, L., Zhang, K., Pu, Y., Qu, Y., Wang, S., Xiong, Z., Ren, Q., Dong, C., Fujita, Y., & Hashimoto, K. (2019). Comparison of antidepressant and side effects in mice after intranasal administration of (R,S)-ketamine, (R)-ketamine, and (S)-ketamine. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 181, 53–59. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.pbb.2019.04.008>

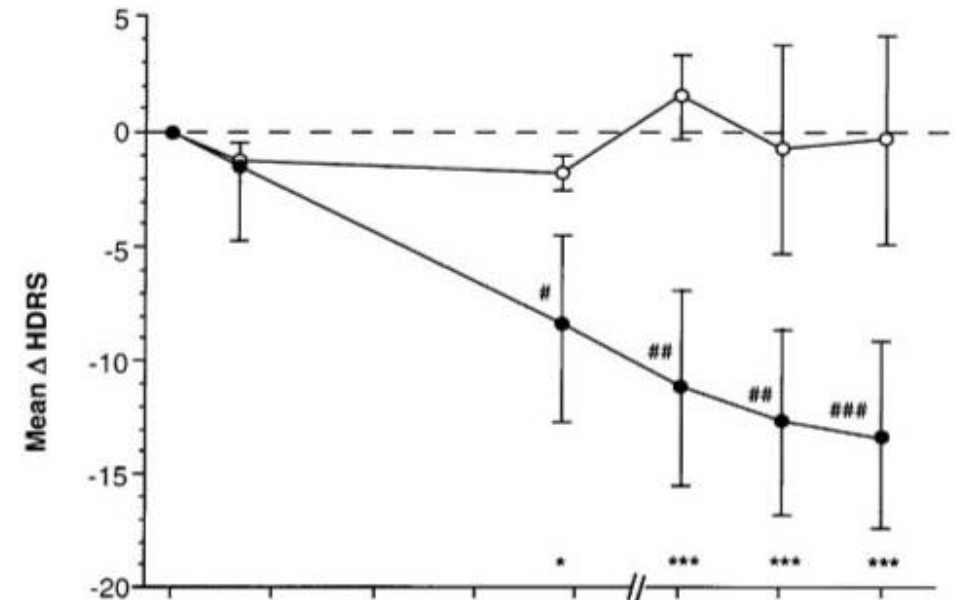
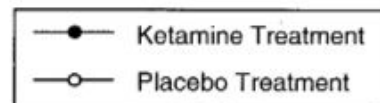
# Primer artículo que trata del uso clínico para el trastorno depresivo

## Antidepressant effects of ketamine in depressed patients

Berman RM, Cappiello A, Anand A, Oren DA, Heninger GR, Charney DS, Krystal JH. Biol Psychiatry. 2000 Feb 15;47(4):351-4.

**Resultados:** Los sujetos deprimidos (n=7) evidenciaron una gran mejora en los síntomas depresivos dentro de las 72 horas post ketamina, pero no con infusión del placebo. (i.e., promedio 25-item *Hamilton Depression Rating Scale* de puntuaciones disminuyó 14 +/- SD 10 puntos frente a 0 +/- 12 puntos, respectivamente durante tratamiento activo y el simulado).

Estos resultados sugerían un papel potencial para las drogas moduladoras de los receptores NMDA en el tratamiento de la depresión.





# Implicación del glutamato en la depresión

Fueron encontradas altas concentración en cerebros ya en 1930.

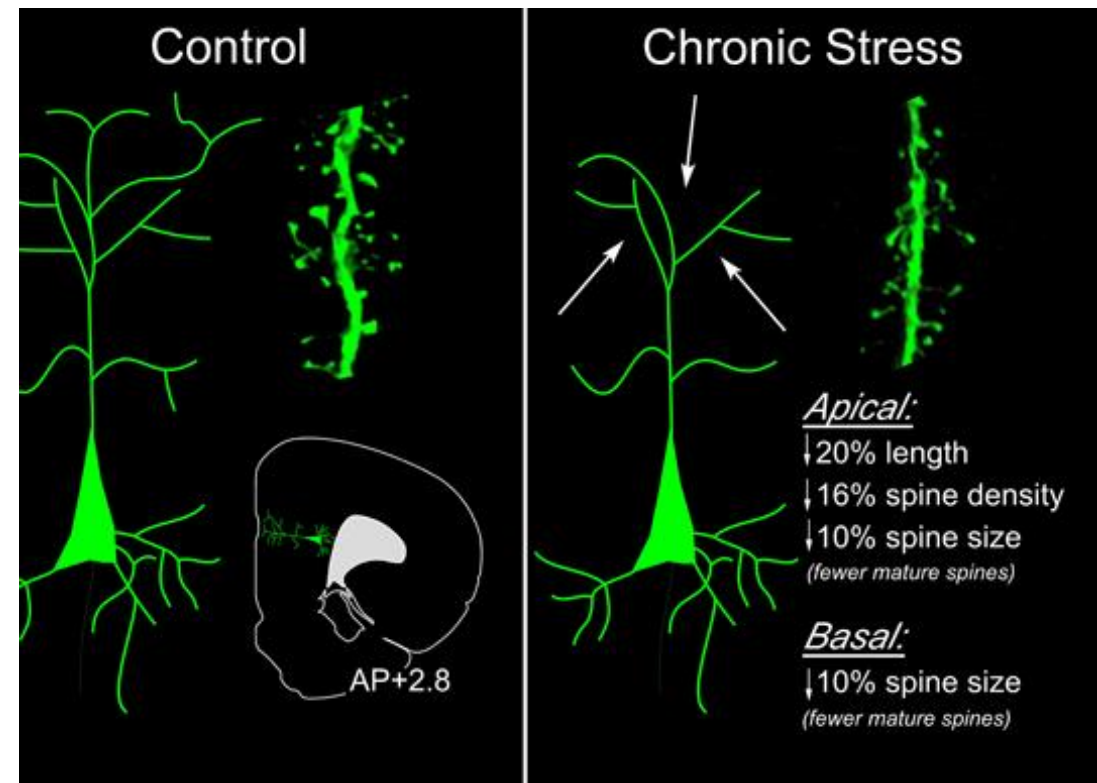
Es el NT excitatorio más importante-Regula neuroplasticidad, aprendizaje y memoria

- El balance glu / GABA (el más importante NT inhibitor) es esencial para el buen funcionamiento del SNC.

- Las evidencias del papel del Glu en los trastornos del humor son indirectas (post-mortem y estudios de imagen)
- Niveles séricos de glutamina en pacientes deprimidos estaba aumentado
- Nuevos estudios in vivo como espectroscopia demuestran que los niveles de este sustrato difieren con respecto a la región estudiada, p. ej, está reducido en ACC, DLPFC, DMPFC, amígdala e hipocampo de pacientes con TDM.
- En el TAB, la glutamina estaba elevada em ACC, PFC medial, DLPFC, córtex parieto-occipital, ínsula e hipocampo.

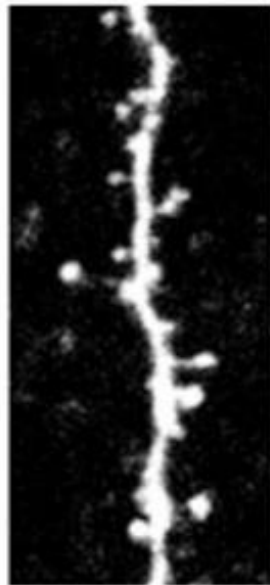
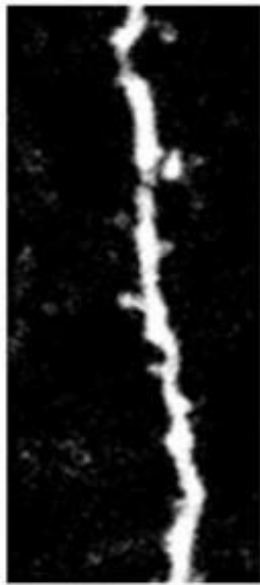
# Remodelación dendrítica

- La RDE de ciertas regiones cerebrales (PFC, amígdala, hipocampo) cumple un papel importante en la depresión y la ansiedad.
- El glu es necesario para la ramificación dendrítica normal.
- El exceso de exposición glu (estrés crónico) causa retracción dendrítica y pérdida de espinas dendríticas.
- Estos cambios limitarán la exposición glu, y las drogas que reducen a NT glu pueden prevenir la retracción dendrítica y proteger sinapsis.
- NT glu puede estar alterada en el nivel de expresión genética.



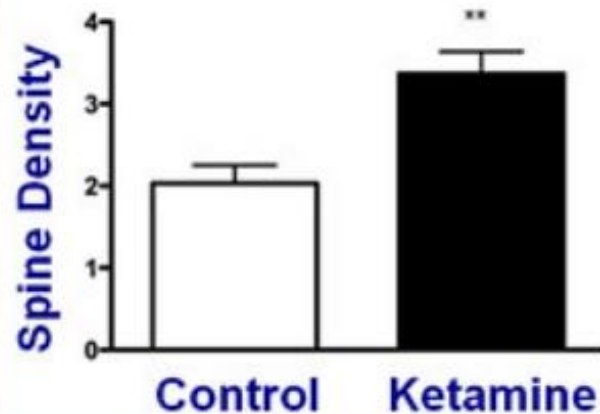
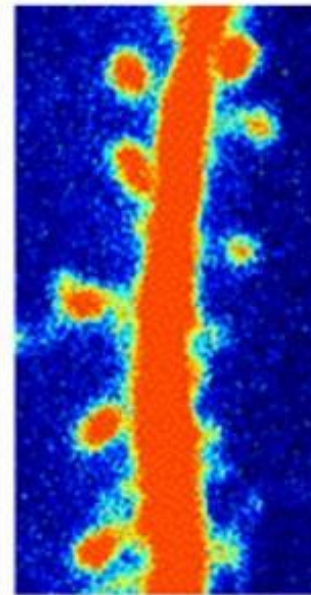
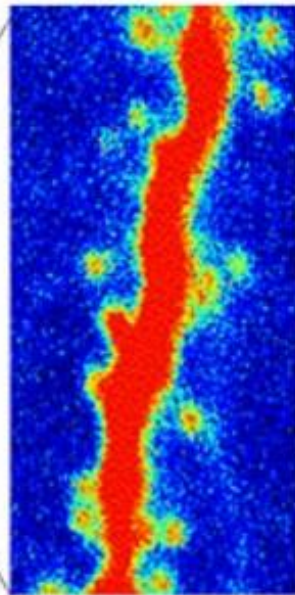
Control

Ketamine



Control

Ketamine



Los resultados demuestran que estos efectos de la ketamina son opuestos a los déficits sinápticos que resultan de la exposición al estrés y podrían contribuir a las rápidas acciones antidepressivas de la ketamina.

↑Nº de espinas

↑Nº de “mushrooms spines”

↑Espinass maduras

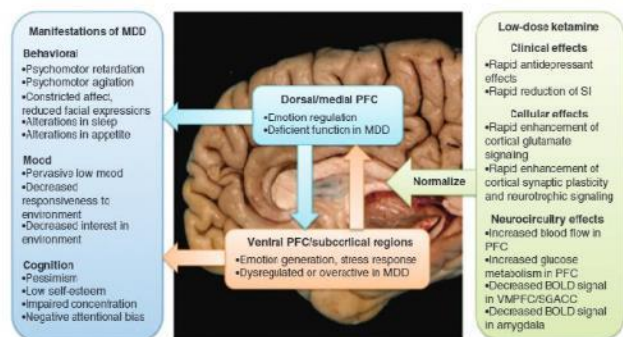
# Ketamine as a Novel Antidepressant: From Synapse to Behavior

JW Murrough<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Mood and Anxiety Disorders Program, Department of Psychiatry, Mount Sinai School of Medicine, New York, New York, USA; <sup>2</sup>Department of Neuroscience, Mount Sinai School of Medicine, New York, New York, USA; <sup>3</sup>Friedman Brain Institute, Mount Sinai School of Medicine, New York, New York, USA. Correspondence: JW Murrough (james.murrough@mssm.edu)

Received 15 August 2011; accepted 6 September 2011; advance online publication 28 December 2011. doi:10.1038/clpt.2011.244

CLINICAL PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS | VOLUME 91 NUMBER 2 | FEBRUARY 2012



**Figure 1** Clinical, cellular, and neurocircuitry effects of low-dose ketamine in major depression. Figure depicts schematic of cellular and neurocircuitry effects of ketamine hypothesized to underlie antidepressant effects. Ketamine appears to rapidly enhance signaling at glutamatergic synapses in cortical regions important for mood regulation and induce neuroplastic changes therein, potentially accounting for both the rapid and relatively sustained clinical antidepressant effect. Clinical improvement is hypothesized to result ultimately from ketamine's ability to normalize interactions between dorsal regulation and ventral emotion generation neural systems. See text for details and references. BOLD, blood oxygenation level-dependent; MDD, major depressive disorder; PFC, prefrontal cortex; SGACC, subgenual ACC; VMPFC, ventromedial PFC. Anatomical specimen courtesy of AP Naidich, ME Fowkes, and CY Tang

**Table 1** Antidepressant effects of ketamine in clinical populations

| Reference                                  | Sample                                   | Intervention  | Design   | Primary finding   |
|--|--|---|--|---|
| aan het Rot <i>et al.</i> <sup>10</sup>    | TRD (N = 10)                             | Ketamine 0.5 mg/kg IV (six doses over 12 days)                      | Open-label   | Well tolerated; 85% mean reduction in depressive symptoms following six infusions   |
| Berman <i>et al.</i> <sup>7</sup>          | MDD (N = 6), bipolar depression (N = 1), | Ketamine 0.5 mg/kg IV (single dose)                                 | Placebo-controlled, double-blind, crossover  | Significant improvement in depressive symptoms within 72 h  |
| Diazgranados <i>et al.</i> <sup>13</sup>   | TRD (N = 33)                             | Ketamine 0.5 mg/kg IV (single dose)                                 | Open-label   | Significant improvement in depression and SI within 4 h   |
| Diazgranados <i>et al.</i> <sup>41</sup>   | TRD (N = 18)                             | Ketamine 0.5 mg/kg IV (single dose)                                 | Placebo-controlled, double-blind, crossover, add-on study  | Significant improvement in depressive symptoms within 40 min up to three days; overall 71% response                           |
| Larkin <i>et al.</i> <sup>14</sup>         | Depressed patients presenting in the ED  | Ketamine 0.2 mg/kg IV (single dose)                                 | Open-label   | Significant improvement in depressive symptoms and SI within 2 h and up to 10 days  |
| Machado-Vieira <i>et al.</i> <sup>20</sup> | TRD (N = 23)                             | Ketamine 0.5 mg/kg IV (single dose)                                 | Open-label   | Significant improvement in depressive symptoms within 4 h; no change in BDNF plasma levels                                    |
| Mathew <i>et al.</i> <sup>9</sup>          | TRD (N = 26)                             | Ketamine 0.5 mg/kg IV (single dose); riluzole 100–200 mg p.o. daily | Open-label ketamine followed by double-blind, placebo-controlled riluzole for relapse prevention | 65% Response at 24 h; 54% at 72 h; no effect of riluzole on time to relapse   |
| Phelps <i>et al.</i> <sup>38</sup>         | TRD (N = 26)                             | Ketamine 0.5 mg/kg IV (single dose)                                 | Open-label   | Significant improvement in depressive symptoms within 4 h; family history of alcohol dependence predicted greater improvement |
| Price <i>et al.</i> <sup>12</sup>          | TRD (N = 26)                             | Ketamine 0.5 mg/kg IV (single dose)                                 | Open-label   | Significant reduction in depression and SI 24 h following ketamine  |
| Zarate <i>et al.</i> <sup>8</sup>          | TRD (N = 18)                             | Ketamine 0.5 mg/kg IV (single dose)                                 | Placebo-controlled, double-blind, crossover  | Significant improvement in depressive symptoms up to 1 week; 71% response at 24 h   |

Table describes clinical trials of low-dose ketamine in patients with major depression or bipolar depression (does not include case reports). ED, emergency department; MDD, major depressive disorder; p.o., oral; SI, suicidal ideation; TRD, treatment-resistant depression.

**Ketamine and other glutamate receptor modulators for depression  
in adults (Review)**

Caddy C, Amit BH, McCloud TL, Rendell JM, Furukawa TA, McShane R, Hawton K, Cipriani A

25 estudios , con un total de 1242 pacientes.

Los estudios investigaron 11 fármacos moduladores de los receptores de glutamato diferentes. La mayoría de los participantes presentaba depresión grave al comienzo de los estudios. 9 estudios incluyeron solamente pacientes con depresión "resistente al tratamiento" (Heresco-Levy 2013; Ibrahim 2012; Ibrahim 2012b; Jarventausta 2013; Murrough 2013; Preskorn 2008; Sanacora 2014 (a); Sanacora 2014 (b); Zarate 2006).

Entre los 11 fármacos incluidos en esta revisión, solamente la ketamina fue más eficaz que placebo para reducir los síntomas de depresión (Berman 2000; Jarventausta 2013; Sos 2013; Zarate 2006) . Estos efectos duraron no más de una semana después del tratamiento y desaparecieron claramente después de dos semanas. La ketamina provocó más confusión y embotamiento emocional que placebo.

Los resultados de un estudio también mostraron una mayor reducción de los síntomas con ketamina en comparación con TEC hasta 72 horas después del tratamiento, pero no después de una o dos semanas. (Jarventausta 2013; Loo 2012).

DEBATE

Open Access



# Is Off-label repeat prescription of ketamine as a rapid antidepressant safe? Controversies, ethical concerns, and legal implications

Melvyn W. Zhang<sup>1\*</sup>, Keith M. Harris<sup>2</sup> and Roger C. Ho<sup>3</sup>

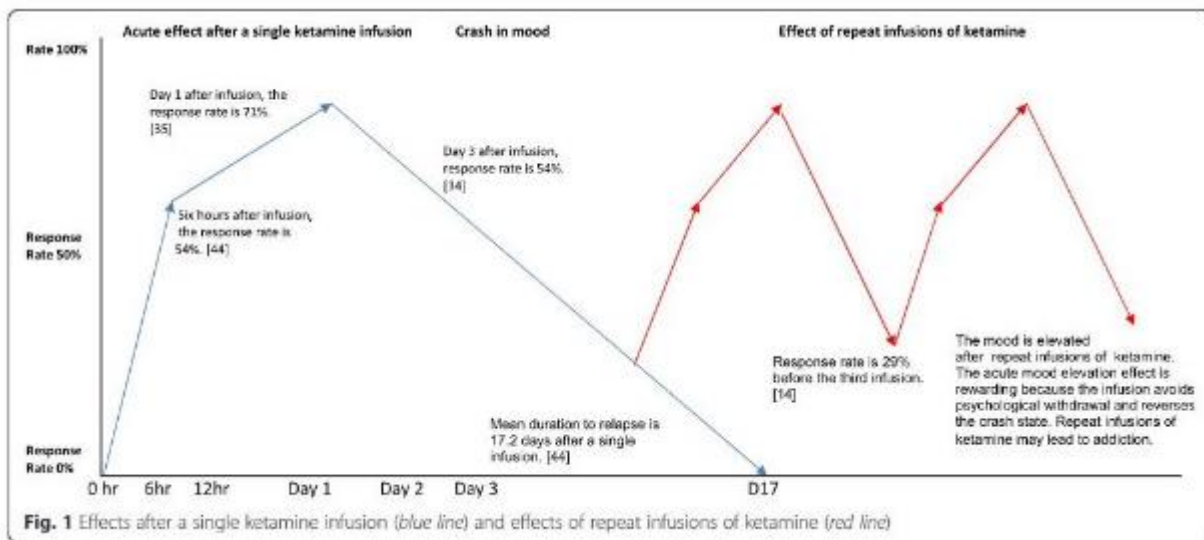


Fig. 1 Effects after a single ketamine infusion (blue line) and effects of repeat infusions of ketamine (red line)

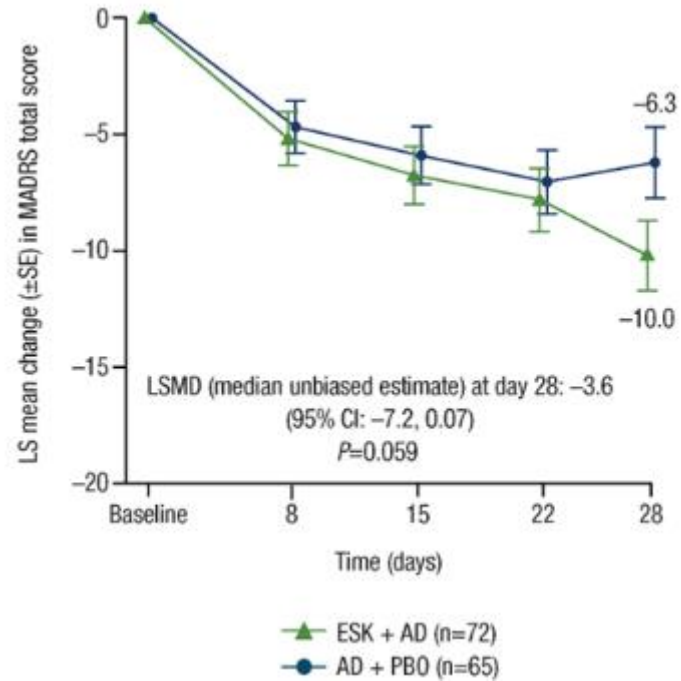
- La ketamina es un anestésico disociativo y un derivado de un alucinógeno (fenciclidina).
- Su abuso es un importante problema de salud pública a nivel mundial.
- Uso restringido debido a su responsabilidad de abuso.
- Rápida eficacia antidepressiva reportada en RCT's. varios defectos en el estudio diseños y posible información sesgada de los resultados, pueden haber influido en esos hallazgos.
- ¿Garantías de seguridad del paciente ?
- Un antidepresivo eficaz debe reducir gravedad de los síntomas depresivos sin problemas de responsabilidad.
- Los trastornos depresivos pueden ser condiciones crónicas y la evidencia actual no descarta el riesgo de abuso de sustancias después de la prescripción repetida de ketamina.
- Uso de ketamina fuera de la etiqueta en tratamiento de los trastornos depresivos puede infringir las normas éticas y morales.

# Revisión crítica y evidencia científica

- La FDA aprobó la esketamina después de intensos debates entre asesores de la administración y la propia compañía farmacéutica, aunque no todos los expertos terminaron convencidos de que había suficientes evidencias al día de hoy para aprobar el nuevo fármaco.
- Johnson & Johnson presentó cinco ensayos clínicos de Fase 3: tres a corto plazo (TRANSFORM-1 (3001), TRANSFORM-2 (3002) & TRANSFORM-3 (3005), un estudio sobre de seguimiento de los pacientes para valorar el mantenimiento de la mejora (SUSTAIN-1) y un estudio de seguridad a largo plazo (SUSTAIN-2). El estudio de seguridad presentó datos razonables y dos de los otros ensayos clínicos (TRANSFORM-1, TRANSFORM-2) mostraron resultados positivos clínicamente significativos.
- Uno fue un ensayo aleatorio en adultos de menos de 65 años (TRANSFORM-3) que tomaron la esketamina junto con un antidepresivo oral.

Al cabo de un mes, en torno al 70% de los pacientes habían respondido favorablemente al tratamiento mientras que la proporción de pacientes con mejoría fue de solo la mitad en el grupo que tomó un placebo. El concepto de mejoría fue un avance positivo del 50% o más en una escala de valoración de la depresión.

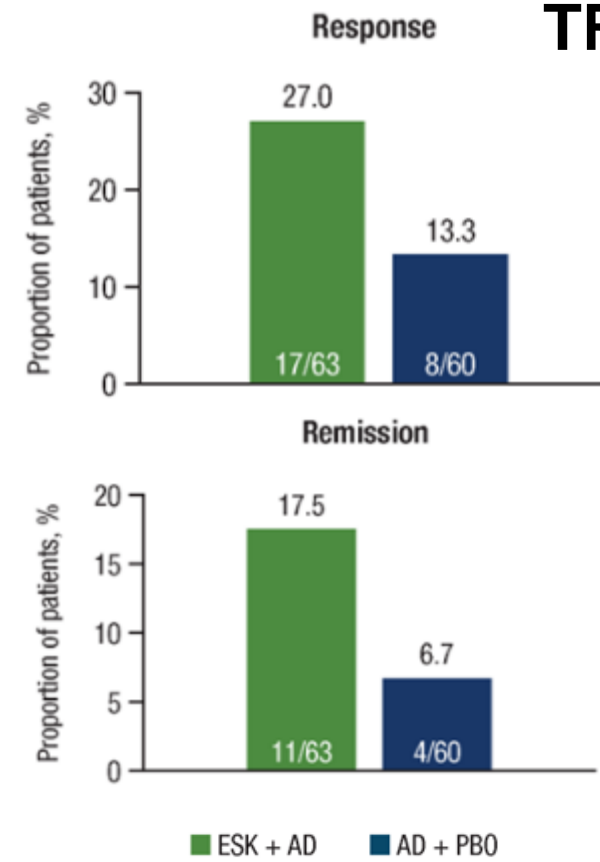
## Cambio medio de LS en la puntuación total de MADRS a lo largo del tiempo en pacientes ancianos



Estimación de la diferencia media no sesgada de LS entre el spray nasal de esketamina + oral AD vs. el spray nasal de placebo + oral AD en el día 28:

Población total del estudio: -3.6 (P=0.059)

Aunque no es estadísticamente significativo, el grupo de ESK + AD oral mostró una mejora numéricamente mayor en la puntuación total de MADRS desde la línea de base hasta el día 28 en comparación con el grupo de AD + PBO oral.



## Tasas de respuesta y remisión en el punto final del estudio (Día 28)

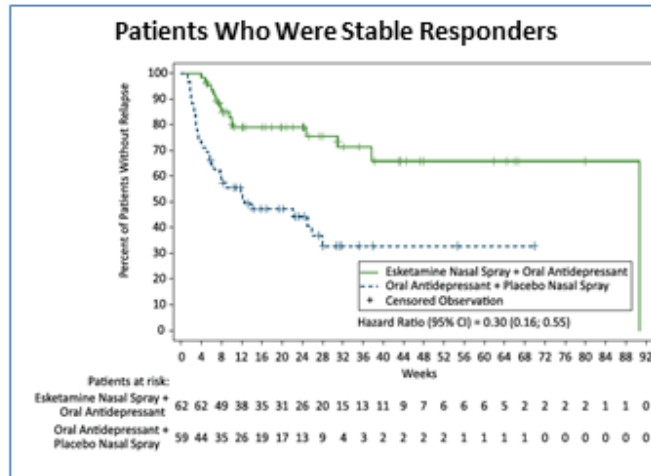
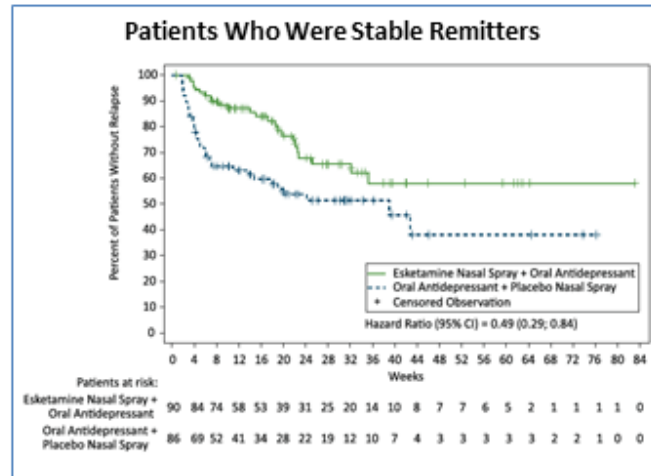
Las tasas de respuesta general en el día 28 favorecieron al grupo de ESK intranasal + AD oral (17 de 63 [27,0%] sujetos) en comparación con el grupo de AD + PBO oral (8 de 60 [13,3%] sujetos).

Al día 28, 11 de 63 (17.5%) sujetos en el grupo ESK + AD oral y 4 de 60 (6.7%) sujetos en el grupo AD + PBO oral estaban en remisión.



El otro estudio positivo fue un ensayo sobre mantenimiento (SUSTAIN-1) en el cual los participantes que habían respondido a la esketamina en uno de los estudios a corto plazo fueron asignados aleatoriamente a seguir tomando el fármaco o fueron puestos en un grupo que tomaba placebo.

## Esketamine Nasal Spray + Oral Antidepressant Significantly Delayed Relapse vs Oral Antidepressant + Placebo



AD = anti-depressants; ESK = esketamine; HR: hazard ratio; NS = nasal spray; PBO = placebo

### Relapse Event :

ESK NS + Oral AD: 26.7%  
Oral AD + PBO NS: 45.3%

} 51% reduction  
(HR: 0.49; 95% CI: 0.29, 0.84; P=0.003)

### Median Time to Relapse:

ESK NS + Oral AD: Not Estimable  
Oral AD + PBO NS: 273 days

### Relapse Event :

ESK NS + Oral AD: 25.8%  
Oral AD + PBO NS: 57.6%

} 70% reduction  
(HR: 0.30; 95% CI: 0.16, 0.55; P <0.001)

### Median Time to Relapse:

ESK NS + Oral AD: 635 days  
Oral AD + PBO NS: 88 days

La FDA normalmente quiere ver dos ensayos de éxito antes de aprobación, pero históricamente los ensayos sobre pruebas de retirada del fármaco no contaban a la hora de alcanzar esa suma.

**Otro aspecto polémico será el precio:** Janssen ha declarado a la prensa que el coste del tratamiento dependerá de la dosis usada por sesión y del número de sesiones que necesite cada persona, estimándose un coste entre 590 y 885 dólares por sesión en Estados Unidos. Coste estimado del primer mes de tratamiento, que incluye dos sesiones por semana, estará entre 4720\$ y 6785\$.

**El problema es el sistema de aprobación de fármacos.** La ketamina (coste 10\$ por dosis) no se puede patentar y entonces no se pueden recuperar los millones de euros que cuesta aprobar su uso para otra enfermedad, depresión en este caso. En cambio, la esketamina sí se puede patentar como nuevo fármaco para la depresión y entonces la farmacéutica sí puede recuperar esa inversión (coste 590\$-885\$ por dosis).

- Las compañías farmacéuticas tienen mala fama y una decisión de este tipo (convertir un fármaco barato, la ketamina en otro esketamina, de coste más elevado), si no la justifican adecuadamente, no les va a traer buena publicidad.
- No está claro si el poder antidepresivo de la esketamina es superior, igual o inferior a la ketamina racémica, la que tiene una proporción equilibrada de los dos enantiómeros y hay algún estudio que señala que la más eficaz es la arketamina.



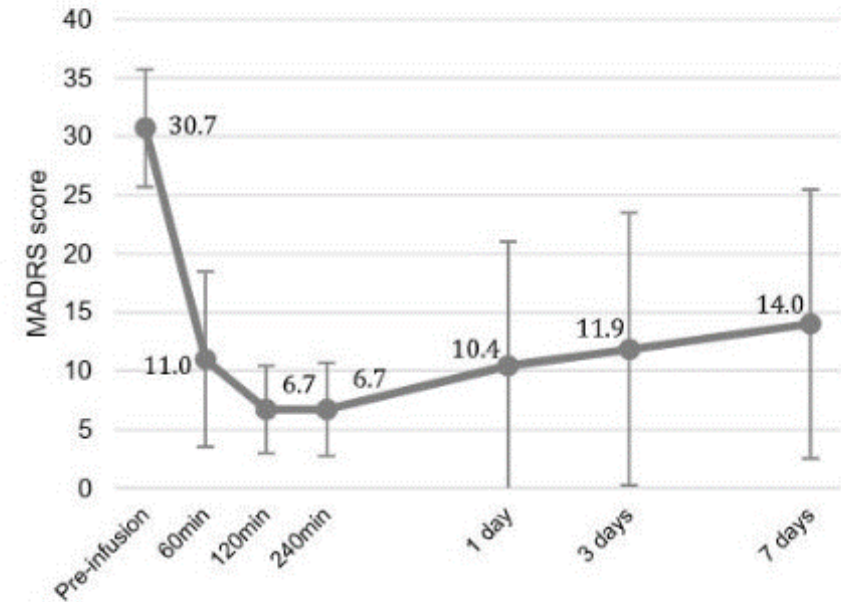
## Intravenous arketamine for treatment-resistant depression: open-label pilot study

Gustavo C. Leal<sup>1,2,3</sup> · Igor D. Bandeira<sup>2,3</sup> · Fernanda S. Correia-Melo<sup>2,3</sup> · Manuela Telles<sup>2,3</sup> · Rodrigo P. Mello<sup>2,3</sup> · Flavia Vieira<sup>2,3</sup> · Cassio S. Lima<sup>2,3,4</sup> · Ana Paula Jesus-Nunes<sup>2,3</sup> · Lívia N. F. Guerreiro-Costa<sup>2,3</sup> · Roberta F. Marback<sup>2</sup> · Ana Teresa Caliman-Fontes<sup>2</sup> · Breno L. S. Marques<sup>2,4</sup> · Marília L. O. Bezerra<sup>2,4</sup> · Alberto L. Dias-Neto<sup>2</sup> · Samantha S. Silva<sup>2</sup> · Aline S. Sampaio<sup>2,3,5</sup> · Gerard Sanacora<sup>6</sup> · Gustavo Turecki<sup>7</sup> · Colleen Loo<sup>8</sup> · Acioly L. T. Lacerda<sup>9,10</sup> · Lucas C. Quarantini<sup>1,2,3,5</sup>

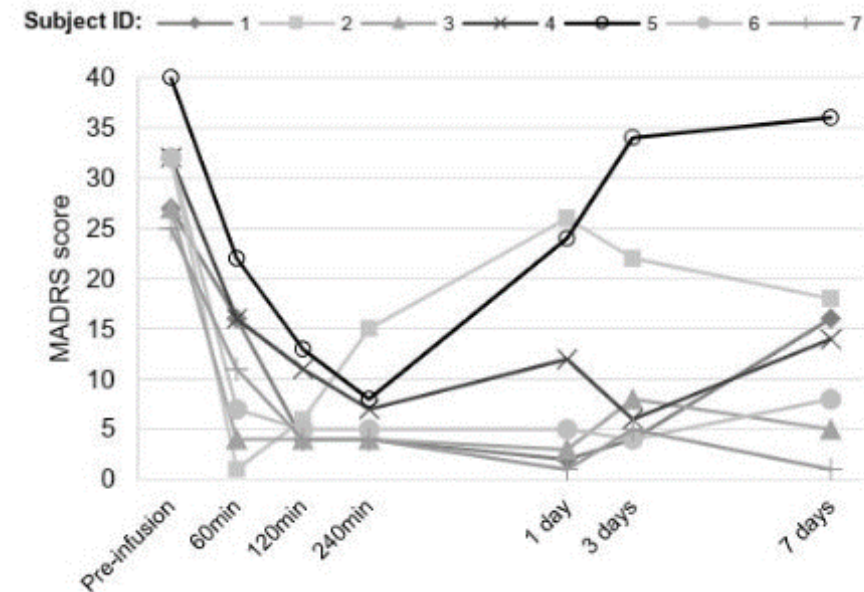
Received: 23 December 2019 / Accepted: 4 February 2020  
© Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2020

- Primer estudio que evalúa la acción antidepresiva de la arketamina (forma racémica R) en humanos.
- Se demuestra la capacidad de la arketamina para producir un efecto antidepresivo rápido y robusto en sujetos con TRD, evidente a los 60 minutos después del inicio de la infusión y con un pico a los 240 minutos después de una sola infusión.
- La magnitud de la mejora en la MADRS (**respuesta ↓ 50% puntuación basal, remisión ≤ 10 p**) pareció ser potencialmente incluso mayor a las 24 h : respuesta 71%, remisión 57% ).
  - Ketamina: respuesta 50%, remisión 20-30%.
  - Esketamina: respuesta 20-40%, remisión 30%.

a Mean MADRS scores through time



b Individual MADRS scores through time



# Side-effects associated with ketamine use in depression: a systematic review



Brooke Short, Joanna Fong, Veronica Galvez, William Shelker, Colleen K Loo

Primera revisión sistemática de la seguridad de la ketamina en el tratamiento de la depresión después de dosis únicas y repetidas.

Se realizaron búsquedas en MEDLINE, PubMed, PsycINFO y bases de datos Cochrane e identificamos 288 artículos, 60 de los cuales cumplió con los criterios de inclusión.

Después de una dosis aguda se notificaron efectos psiquiátricos, psicotomiméticos, cardiovascular, neurológica y otras los efectos secundarios con más frecuencia después del tratamiento con ketamina que después del placebo en pacientes con depresión.

Se sugiere un sesgo de notificación selectiva con una evaluación limitada del uso a largo plazo y la seguridad y después de dosis repetidas, a pesar de que se notificaron en otros grupos de pacientes expuestos a la ketamina (p. ej., pacientes con dolor crónico) y en usuarios recreativos. Recomendamos ensayos clínicos a gran escala que incluyan múltiples dosis de ketamina y a largo plazo seguimiento para evaluar la seguridad del uso regular a largo plazo.

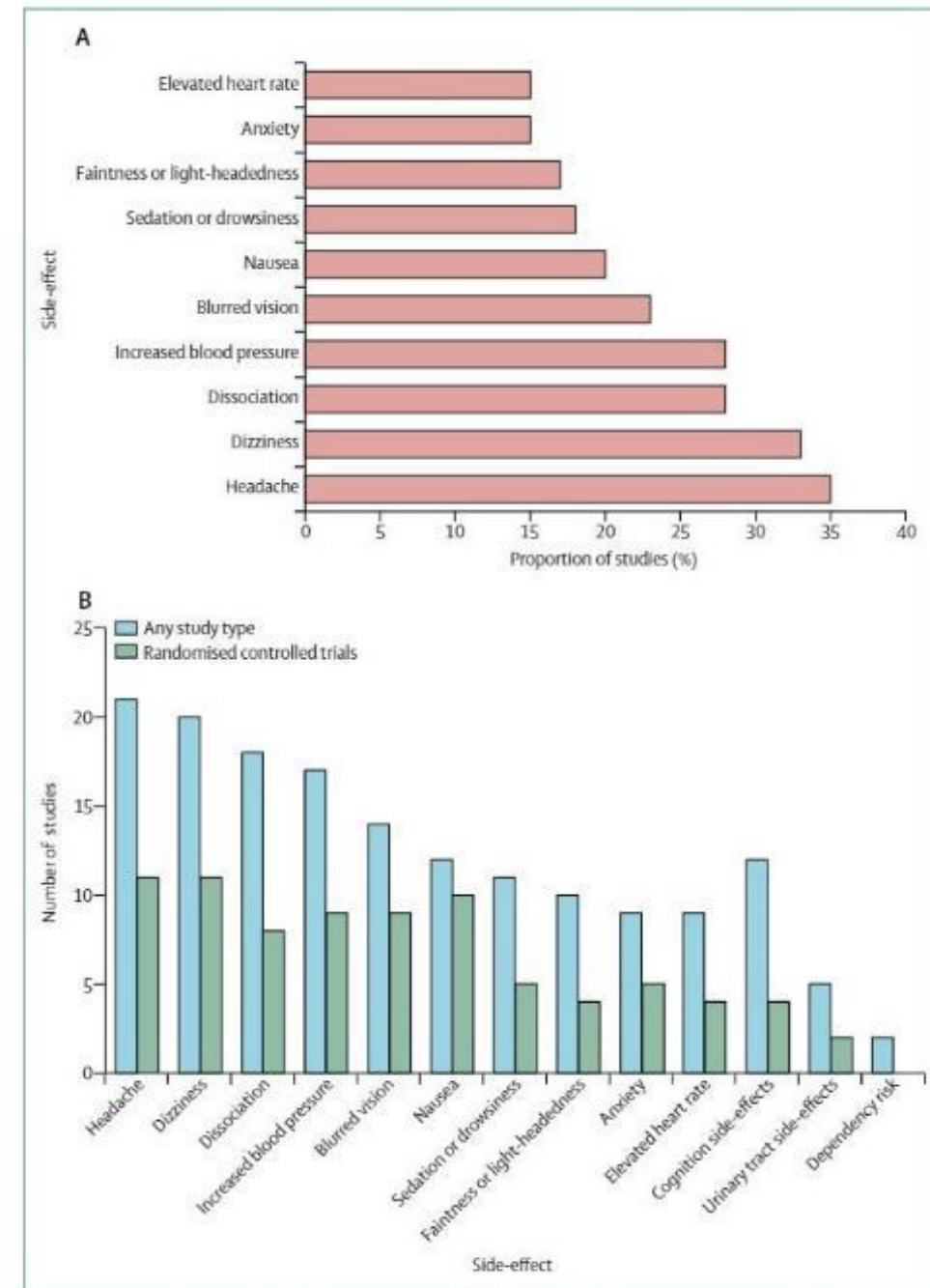


Figure 5: Most common side-effects reported by studies and reporting of side-effect occurrence in randomised controlled trials



# The paroxetine controversy: lessons for ketamine trials

Zhang, M. W., & Ho, R. C. (2015).. The Lancet Psychiatry, 2(12). [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(15\)00472-1](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(15)00472-1)

En 2001, un ECA sobre la paroxetina y la imipramina dió lugar a que se recomendara la paroxetina para los adolescentes con un trastorno depresivo grave.

En 2015, en un nuevo análisis de ese ensayo<sup>31</sup> se expresó una grave preocupación por los resultados y recomendaciones originales: la conclusión de que la paroxetina era clínicamente eficaz es ahora una falacia, más de 14 años después de que se publicaron los resultados iniciales y después de que cientos de miles de adolescentes fuesen tratados con paroxetina.

Los estudios publicados en el último decenio en EE.UU, UK, Canadá e Irlanda han tratado de establecer la eficacia clínica de la ketamina intravenosa como antidepresivo rápido. Sin embargo, los medios de comunicación han exagerado anteriormente la eficacia de la ketamina en el tratamiento del trastorno depresivo<sup>32</sup>, y sugieren que la psiquiatría no ha aprendido la lección de los ensayos de paroxetina de principios del 2000 y no ha considerado toda la literatura y la evidencia para apoyar la ketamina.

Aunque se han realizado muchos ensayos para investigar la eficacia de la ketamina, la mayoría de los ensayos recientes no compararon la ketamina intravenosa con otros antidepresivos estándar, y la mayoría terminó con comentarios no concluyentes al sugerir que es necesario realizar más investigaciones:

- Existen sesgos de selección inherentes porque en algunos ensayos los pacientes con depresión menos grave son asignados al azar para recibir ketamina.
- Los períodos de seguimiento suelen ser demasiado cortos y no se pueden extraer pruebas concluyentes sobre la adicción y las complicaciones.
- La afirmación de que la ketamina podría reducir la tendencia al suicidio es errónea porque en algunos informes las puntuaciones de ideación suicida de los pacientes eran relativamente bajas para empezar.

31. Le Noury J, Nardo JM, Healy D, Jureidini J, Raven M, Tufanaru C, Abi-Jaoude E. Restoring Study 329: efficacy and harms of paroxetine and imipramine in treatment of major depression in adolescence. *BMJ*. 2015 Sep 16;351:h4320. doi: 10.1136/bmj.h4320. PMID: 26376805; PMCID: PMC4572084.

32. Zhang MW, Ho RC. Ketamine's potential as a rapid antidepressant was overplayed. *BMJ*. 2015 Aug 19;351:h4467. doi: 10.1136/bmj.h4467. PMID: 26290499.

# Can a Framework Be Established for the Safe Use of Ketamine?

EDITORIALS

Robert Freedman, M.D., Alan S. Brown, M.D., Tyrone D. Cannon, Ph.D., Benjamin G. Druss, M.D., Felton J. Earls, M.D., Javier Escobar, M.D., Yasmin L. Hurd, Ph.D., David A. Lewis, M.D., Carlos López-Jaramillo, M.D., Joan Luby, M.D., Helen S. Mayberg, M.D., Terrie E. Moffitt, Ph.D., Maria Oquendo, M.D., Roy H. Perlis, M.D., Daniel S. Pine, M.D., A. John Rush, M.D., Carol A. Tamminga, M.D., Mauricio Tohen, M.D., Eduard Vieta, M.D., Katherine L. Wisner, M.D., Yu Xin, M.D.

*Am J Psychiatry* 175:7, July 2018

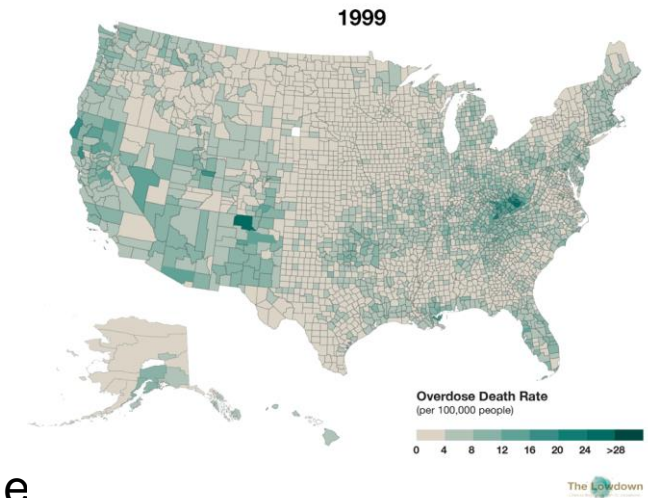
Riesgo de uso indebido que supere a su efecto terapéutico previsto: Caso de e por abuso/dependencias opioides con uso inicial analgésico (p.ej. oxicodona) en década 2000's en EE.UU:

- Mercantilismo e irresponsabilidad de empresas farmacéuticas, farmacias, etc..
- Deficientes estrategias preventivas en control sanitario (prescripción, venta, dispensación...)



Necesarios controles de abuso/desvío al mercado ilegal:

- Control excreción urinaria (ketamina 100% eliminada a las 48h), control periódico de seguimiento (p.ej. similar a farmacovigilancia de clozapina).
- Administración en centros autorizados (farmacia hospitalaria) como en la dispensación de metadona: la medicación permanecería en posesión del médico, sólo para ser administrada al paciente en la clínica como parte de la atención a los pacientes gravemente deprimidos.

Un registro nacional permitiría a los médicos detectar a los pacientes que buscan la ketamina de múltiples fuentes y también podría servir de base de investigación para la evaluación de la eficacia.



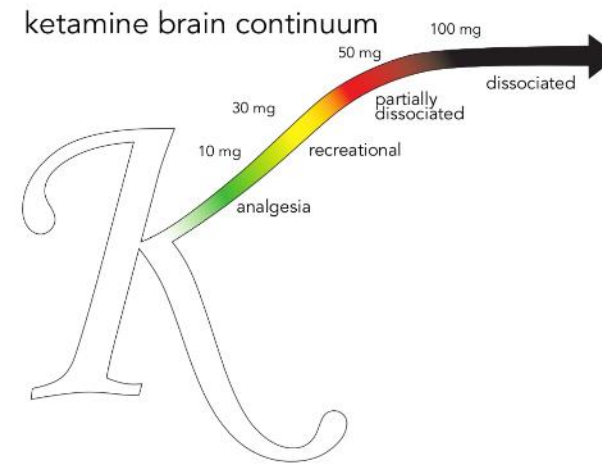
## Esketamine for treatment resistant depression: a trick of smoke and mirrors?

C. Gastaldon , D. Papola, G. Ostuzzi and C. Barbui 

Department of Neuroscience, Biomedicine and Movement Sciences, Section of Psychiatry, World Health Organization Collaborating Centre for Research and Training in Mental Health and Service Evaluation, University of Verona, Verona, Italy

### Abstract

In March 2019, the US Food and Drug Administration (FDA) approved a nasal spray formulation of esketamine for the treatment of resistant depression in adults. Esketamine is the S-enantiomer of ketamine, an FDA-approved anaesthetic, known to cause dissociation and, occasionally, hallucinations. While ketamine has not been approved for depression in the USA or in any other country, it has been used off-label in cases of severe depression. This commentary critically reviewed the evidence on esketamine submitted to the FDA, aiming to draw implications for clinical practice, research and regulatory science.



En datos presentados a la FDA (TRANSFORM 1, TRANSFORM 2, TRANSFORM 3) la esketamina mostró un perfil de aceptación significativamente peor en comparación con el placebo, con una mayor proporción de los participantes abandonaron.

Indirectamente, estos resultados plantean algunas preocupaciones sobre la aceptabilidad general de la esketamina, lo que sugiere que puede ser incluso peor que la ketamina.

Además, la FDA informó que las preocupaciones de seguridad para la esketamina como son el mal uso, el abuso, disociación y sedación (FDA, 2019; Kim et al., 2019), que son efectos adversos conocidos de la ketamina.

En cuanto a la disociación el riesgo de este evento adverso fue casi siete veces mayor en el grupo de la esketamina en comparación con el placebo, con aproximadamente El 25% de los pacientes que experimentan una disociación grave durante el tratamiento con esketamina.

Referente estos signos preliminares que sugieren que la esketamina puede no ser más segura que la ketamina son necesarias pruebas de seguridad.

Teniendo en cuenta la naturaleza explicativa de los estudios existentes, es urgente realizar grandes ensayos pragmáticos siendo necesario definir mejor el lugar que ocupa la esketamina en la terapia, con el objetivo de para aclarar **si hay algo más que humo y espejos**.

A person is standing on a rocky shore, looking out at the ocean. The scene is captured in a dark, blue-tinted style, with the person's silhouette standing out against the lighter background of the water and sky. The rocks are scattered across the foreground and middle ground, creating a rugged coastline. The overall mood is contemplative and serene.

# Muchas gracias



<https://www.linkedin.com/in/samuel-pombo-psiquiatria/>