

## **MANEJO DE LA DEPRESIÓN MAYOR RESISTENTE Y NUEVAS POSIBILIDADES DE TRATAMIENTO: KETAMINA Y SUS ENANTIÓMEROS (S- Y R- KETAMINA)**

Sandra Bravo Herrero<sup>1</sup>, Verónica Lamela Chouciño<sup>2</sup>, José Fernando Cruz Fourcade<sup>3</sup>, Marta García-Poggio Fernández<sup>4</sup>, Manuel Gil Eliche Moreno<sup>4</sup>, Arturo Marín Arévalo<sup>5</sup>

1. R2 Psiquiatría.
2. R2 Psicología.
3. R4 Psiquiatría.
4. R1 Psiquiatría.
5. R4 Psicología.

[sbravoherrero@gmail.com](mailto:sbravoherrero@gmail.com)

### **RESUMEN**

Dada la gran prevalencia y el deterioro de la funcionalidad que genera en el paciente la Depresión Mayor, nos disponemos a hablar sobre la Depresión Mayor y más concretamente sobre la Depresión Mayor Resistente (DMR); las diferentes definiciones de la misma según autores y organizaciones y las distintas alternativas de tratamiento. Además, revisamos los artículos en relación a la Ketamina intravenosa como tratamiento para la DMR, el último estudio de la ketamina intranasal con igual finalidad, los efectos adversos observados (sobre todo psicotomiméticos y disociativos), así como los cambios observados a nivel de las ondas cerebrales y de la conectividad frontoparietal con dicho tratamiento con técnicas como EEG y MEG (magnetoencefalograma). La ketamina es un agente anestésico establecido y sus propiedades antidepressivas rápidas se deben al bloqueo de los receptores NMDA de glutamato. Comentaremos los nuevos estudios que han surgido el último año tanto de combinaciones farmacológicas de S-Ketamina con tranilcipromina en dos pacientes como las nuevas investigaciones en animales y humanos con R-Ketamina, más prometedora.

# MANEJO DE LA DEPRESIÓN MAYOR RESISTENTE Y NUEVAS POSIBILIDADES DE TRATAMIENTO: KETAMINA Y SUS ENANTIÓMEROS (S- Y R- KETAMINA)

## INTRODUCCIÓN: TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR

Para hablar de trastorno depresivo mayor (TDM) según los criterios de la DSM-V necesitamos que el paciente se sienta 2 semanas con al menos:

1. estado de ánimo deprimido o 2. pérdida de interés o placer más otros síntomas como: pérdida de peso, insomnio o hipersomnias, agitación o retraso psicomotor, fatiga o pérdida de energía, sentimientos de inutilidad o culpa, disminución de la capacidad para pensar o concentrarse o tomar decisiones, pensamientos de muerte recurrentes.

- ▶ Los síntomas causan malestar clínicamente significativo o deterioro social, laboral o en otras áreas del funcionamiento.
- ▶ El episodio no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia u otra afección médica.

El TDM es frecuente, teniendo una prevalencia a lo largo de la vida que varía del 5 al 12% en varones y del 10 al 25% en mujeres. Además, un 3% de las personas con TDM presentan una depresión recurrente.

Un episodio depresivo no tratado dura, de media, 10 meses. Un 75% de los pacientes que han sufrido un episodio depresivo sufre un segundo episodio, generalmente en los primeros seis meses. Un 15% de los pacientes deprimidos acaba suicidándose.

El pronóstico es bastante favorable: un 50% se recuperan, un 30% lo hacen parcialmente y un 20% se cronifican.

Teniendo presentes estos datos, podemos ver la importancia del correcto tratamiento y manejo del TDM. Cuando además este trastorno va más allá, es resistente a nuestras armas terapéuticas de primera línea y se convierte en un Trastorno Depresivo Mayor Resistente (TDMR) tendremos que usar distintas terapias y combinaciones que abordaremos más adelante.

## TRATAMIENTO DEL TDM

### 1. Psicofarmacológico

- Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS): Los pacientes que no respondan o no toleren un ISRS determinado pueden mejorar con otro. Los efectos secundarios más frecuentes son los gastrointestinales y la disfunción sexual. Para evitar este último podríamos optar por un cambio de medicación o de posología o un tratamiento complementario con bupropión o buspirona.
- Bupropión (fármaco noradrenérgico y dopaminérgico): Sus propiedades dopaminérgicas acentúan, en ocasiones, la psicosis.

## **MANEJO DE LA DEPRESIÓN MAYOR RESISTENTE Y NUEVAS POSIBILIDADES DE TRATAMIENTO: KETAMINA Y SUS ENANTIÓMEROS (S- Y R- KETAMINA)**

- Venlafaxina y Duloxetina: (Inhibidores Recaptación Serotonina y Noradrenalina): Muy eficaces frente a depresiones graves o refractarias. Las dosis de respuesta aumentan a dosis más altas. Efectos secundarios similares a los ISRS.
- Mirtazapina: Acciones antihistamínicas, noradrenérgicas y serotoninérgicas. A dosis bajas produce sedación y aumento de peso. A dosis altas predominan efectos noradrenérgicos, propiedades activadoras.
- Antidepresivos tricíclicos: Altamente eficaces pero precisan ajuste posológico. Efectos anticolinérgicos, retraso conducción cardíaca, ortostatismo. Hay riesgo de letalidad si hay intoxicación.
- Otros antidepresivos más novedosos: Agomelatina: Agonista serotoninérgico y agonista melatoninérgico. Se puede usar como potenciador o como antidepresivo en monoterapia. Tianeptina sódica: utiliza mecanismos distintos a la recaptación de monoaminas y por ello podría ser útil en los casos en los que no se han tolerado los otros antidepresivos o no han ido como esperábamos.

### **2.Psicológico**

#### **DEPRESIÓN MAYOR RESISTENTE (DMR) O DEPRESIÓN RESISTENTE AL TRATAMIENTO (DRT)**

Parece que el nombre deja bastante claro que se trata de una depresión que no está respondiendo al tratamiento, pero ¿qué es exactamente una DMR? ¿Qué criterios debe cumplir una depresión para ser denominada así? ¿Cuántos tratamientos deben fracasar antes de poder denominar a una depresión de resistente? Dependiendo de diferentes autores o de diferentes guías, encontraremos una definición distinta para la DMR. Estas son algunas de las definiciones de DMR:

- Fink: Falta de respuesta a TEC.
- Feighner: Depresión que no responde a cualquier tipo de tratamiento, incluida la TEC
- Quitkin: Depresión que no responde a 300 mg de Imipramina u otro antidepresivo tricíclico (ADT) a dosis equivalentes, o 90 mg de Fenelcina, durante 6 semanas.
- Otros autores como Soverly: falta de respuesta a dos intentos adecuados con dos clases diferentes de antidepresivos.
- La guía del NICE del 2004 consideraba depresión resistente aquella que no respondía tras dos tratamientos farmacológicos a una dosis y tiempo adecuados. Esta definición fue también la propuesta por el estudio STAR\*D (Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression) del US National Institute of Mental Health's (NIMH), que puso de manifiesto que tras dos ensayos terapéuticos sin respuesta, la probabilidad de remisión disminuye considerablemente. Sin embargo, la actualización de la guía de NICE se aleja de este

## **MANEJO DE LA DEPRESIÓN MAYOR RESISTENTE Y NUEVAS POSIBILIDADES DE TRATAMIENTO: KETAMINA Y SUS ENANTIÓMEROS (S- Y R- KETAMINA)**

concepto de resistencia, principalmente porque considera que su definición es arbitraria y no se apoya en la evidencia y porque la considera una etiqueta percibida como peyorativa tanto por los clínicos como por los pacientes. Por ello, propone considerar el tratamiento de la depresión que no responde como un nivel superior en el modelo escalonado de tratamiento más que una categorización basada únicamente en la no respuesta de los pacientes.

- Otras guías de práctica clínica, como la canadiense o la de la Asociación Británica de Psicofarmacología, también han adoptado un enfoque similar, basado en el abordaje de la ausencia de respuesta sin tener en cuenta solo el número de fracasos previos.

### **TRATAMIENTO EN CASO DE DMR**

- ✓ Aumento de dosis de antidepresivo.
- ✓ Cambio de antidepresivo.
- ✓ Potenciación (administración de un segundo fármaco que interacciona para amplificar el efecto del primero):
  - Litio (litemias en rango bajo). Respuesta a las 3-4 semanas. Mantener 6-9 meses tras mejoría. Retirada gradual.
  - Otros: Valproato, Risperidona 0,5-2 mg, Olanzapina 5-20 mg, Triyodotironina, anfetaminas, buspirona...
- ✓ Combinación (suma de los efectos de dos antidepresivos). 4-6 semanas para evaluar respuesta. Mantener 6-9 m tras mejoría. Por ejemplo, Bupropion más un ISRS.

Se ha observado en diversos estudios que en la práctica clínica, un mayor porcentaje de médicos optan por la potenciación o combinación, antes que por el cambio de antidepresivo.

- ✓ Si sigue sin mejorar: posibilidad de IMAO (Restricción dietética de tiamina). Mejor respuesta si se trata de una depresión con síntomas atípicos, psicóticos o se trata de una depresión en relación con trastorno bipolar I. No administrar en 2-5 semanas tras suspender un ISRS u otro fármaco serotoninérgico.
- ✓ TEC (Terapia ElectroConvulsiva) en Depresión Mayor refractaria y con síntomas psicóticos. Además, si se desea una respuesta rápida o cuando hay que evitar efectos secundarios farmacológicos.
- ✓ EMT (Estimulación Magnética Transcraneal): carácter experimental. Estimula regiones cerebrales implicadas en fisiopatología de los Trastornos específicos.
- ✓ Estimulación del Nervio Vago. De momento se desaconseja su uso fuera del ámbito de la investigación.
- ✓ Ejercicio físico: El ejercicio aeróbico parece mejorar la depresión cuando se usa en combinación con el tratamiento farmacológico. Es importante que el paciente esté motivado

## **MANEJO DE LA DEPRESIÓN MAYOR RESISTENTE Y NUEVAS POSIBILIDADES DE TRATAMIENTO: KETAMINA Y SUS ENANTIÓMEROS (S- Y R- KETAMINA)**

y el paciente desee realizar ejercicio físico, que éste sea acorde a su condición física y ajustada a sus preferencias individuales.

En caso de que ninguna terapia esté funcionando habrá que reevaluar al paciente y replantearse el diagnóstico y los posibles diagnósticos diferenciales.

### **KETAMINA A DOSIS SUBANESTÉSICAS COMO NUEVA POSIBILIDAD PARA EL TRATAMIENTO DE LA DMR**

La ketamina posee propiedades antidepresivas rápidas por el bloqueo de los receptores NMDA de glutamato.

Además, es un agente anestésico establecido que tiene indicación tanto en anestesia general como local. Se puede utilizar en procedimientos quirúrgicos y para aliviar dolores como cefaleas u otros dolores localizados administrándose por diferentes vías. La ketamina posee un efecto anestésico dosis-dependiente depresor del Sistema Nervioso Central y tiene efecto amnésico y analgésico, pero no necesariamente produce pérdida de conciencia (efecto disociativo).

Se metaboliza en dos metabolitos diferentes. El mayor y predominante es la norketamina, el otro, la dehidronorketamina, es inactivo.

Posibles formas de administración: intravenosa, intramuscular, intranasal, epidural, subcutánea, transdérmica, intraarticular, sublingual y oral.

### **PRIMEROS ESTUDIOS CON KETAMINA PARA LA DMR: KETAMINA INTRAVENOSA**

En el año 2000 se realizó un estudio doble ciego aleatorizado con 7 pacientes con depresión mayor, que completaron un test de dos días con tratamiento con Hidrocloruro de Ketamina iv (0,5 mg/kg) vs placebo (solución salina). Se basaban en la evidencia preclínica cada vez mayor que sugería que el sistema glutamatérgico podría estar involucrado en la psicopatología de la depresión mayor y en los mecanismos de acción antidepresivos. Este fue el primer estudio doble ciego controlado con placebo para ver los efectos del tratamiento con una única dosis de antagonistas de receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) en pacientes con depresión.

Para medir los resultados utilizaron la Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) y midieron los resultados antes de la infusión y a los 80 minutos, 230 min, 24 horas, 48 horas y 72 horas después de la infusión. Los pacientes sometidos al tratamiento con Ketamina notaron una mejoría significativa de la HDRS dentro de las 72 horas, no siendo así con el placebo, o siendo muy leve. A pesar de encontrar esta mejoría, reconocieron que su uso podría estar limitado por los efectos psicotomiméticos y el potencial de abuso de este tipo de agentes. Además, exponía que se estaban testando otro tipo de fármacos antagonistas de receptores del NMDA sin propiedades psicotomiméticas pero con posibilidad de efecto antidepresivo.

## **MANEJO DE LA DEPRESIÓN MAYOR RESISTENTE Y NUEVAS POSIBILIDADES DE TRATAMIENTO: KETAMINA Y SUS ENANTIÓMEROS (S- Y R- KETAMINA)**

En 2006 se publica un nuevo estudio en el que se administran dosis bajas de ketamina iv (0,5 mg/kg) vs placebo (solución salina) y se realizan controles antes de la infusión y a los 40, 80, 110 y 230 minutos y a los 1, 2, 3 y 7 días post-infusión. El estudio fue llevado a cabo con 18 pacientes que cumplieran criterios de depresión mayor según el DSM-IV. El diseño del estudio fue cruzado doble ciego aleatorizado. Para medir los resultados usaron la HDRS de 21 items. Se requería que al inicio del estudio los pacientes sacasen una puntuación de 18 en la escala HDRS21 y que hubiesen fallado al menos dos tratamientos antidepresivos previos realizados correctamente. Si tenemos en cuenta este detalle, ya están añadiendo un criterio de depresión resistente al tratamiento y, de hecho, este estudio evalúa la eficacia de la Ketamina en pacientes con DMR a diferencia del anterior, que evaluaba la eficacia en pacientes con diagnóstico de depresión mayor sin tener en cuenta si era resistente o no.

Los pacientes que recibieron ketamina mostraron una mejoría significativa en los síntomas depresivos comparado con placebo dentro de los 110 minutos. La diferencia entre ketamina y placebo fue muy grande después de las 24 horas y posteriormente fue de moderada a alta después de una semana. Aproximadamente el 50% de los pacientes mantuvieron la respuesta antidepresiva por 72 horas. El 35% (6 de los pacientes) mantuvieron respuesta durante una semana mientras que dos pacientes estuvieron libres de síntomas durante dos semanas como mínimo.

Los efectos adversos ocurrieron más comúnmente en los participantes con infusión de ketamina que en aquellos con infusión de placebo y fueron: alteraciones de la percepción, confusión, aumento de presión sanguínea, euforia, discinesia e incremento de la libido. Los que más frecuentemente ocurrieron con placebo fueron: distrés, aumento de la sed, dolor de cabeza, sensación de sabor metálico y estreñimiento. La mayoría de efectos adversos cesaron en 80 minutos tras la infusión. En ningún caso la euforia o despersonalización/desrealización persistieron más allá de 110 minutos y no ocurrió ningún efecto adverso grave durante el mencionado estudio.

### **KETAMINA INTRANASAL PARA LA DMR: OTRA VUELTA DE TUERCA**

En 2014 aparece un nuevo estudio, que sugiere como alternativa a la ketamina intravenosa la administración intranasal de este mismo fármaco como tratamiento para la DMR. Consideraron DMR haber fracasado, al menos, un tratamiento antidepresivo previo. Es el primer estudio con ketamina intranasal para el tratamiento de la depresión que se publica. El número de sujetos incluidos en el estudio fue 20, pero hubo dos pérdidas (uno en el brazo de la ketamina y otro en el brazo del placebo) y solo 18 completaron el estudio. Se trata de un Doble ciego, cruzado aleatorizado con Ketamina in (50mg) vs placebo (solución salina in). La mejoría se basa en la Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS), considerando que hay mejoría de los

## **MANEJO DE LA DEPRESIÓN MAYOR RESISTENTE Y NUEVAS POSIBILIDADES DE TRATAMIENTO: KETAMINA Y SUS ENANTIÓMEROS (S- Y R- KETAMINA)**

síntomas depresivos si hay un 50% o más de disminución en MADRS desde la situación basal de la que se parte).

Los pacientes incluidos en este estudio podían continuar con su tratamiento antidepresivo como tratamiento concomitante, si en ese momento lo estaban tomando. Uno de los criterios de exclusión es que los pacientes hubiesen estado expuestos previamente a Ketamina.

De los 18 participantes, el 20% había sido sometido a tratamiento con TEC previamente. Además, los pacientes llevaban una media de 27 años con síntomas de depresión mayor y habían probado, de media, entre 4.1 y 3.9 tratamientos antidepresivos adecuados.

Cada período suponían 7 días de tratamiento con Ketamina o placebo. Se hicieron evaluaciones a los (-60 min), 40 min, 120 min, 24 h, 72 h y 7 días.

Los pacientes mostraron mejoras significativas en los síntomas de depresión a las 24 horas tras la administración de ketamina comparado con placebo. Los criterios de respuesta se encontraron en 8 de los 18 pacientes (44%) a las 24 de la administración de la ketamina en comparación con placebo, donde solo 1 de los 18 cumplió criterios de respuesta (6%). También mejoría de los síntomas de ansiedad a las 24 horas. La ketamina intranasal se toleró bien, siendo mínimos los efectos psicotomiméticos o disociativos y no se asoció a cambios clínicos significativos en los parámetros hemodinámicos.

La mejoría de la sintomatología con la ketamina entre las 72 horas y los 7 días no era significativa respecto a placebo.

Los efectos secundarios más frecuentes fueron los mismos que los encontrados con la administración intravenosa, pero con menor frecuencia o intensidad: leves síntomas de psicosis y disociación, sin encontrar relación entre estos síntomas y la respuesta antidepresiva. También se detectaron pequeños incrementos en la presión sanguínea sistólica a los 40 min de administración. En 4 pacientes se detectaron TAS>130 tras ketamina y en 3 pacientes TAS>130 tras placebo. Ninguno de los efectos HD requirió intervención y no hubo asociación encontrada con la respuesta antidepresiva.

Lo más frecuente fue: Sentimientos de extrañeza o desrealización, olvidos o falta de memoria, debilidad o fatiga. La mayoría se resolvieron en 4 h tras la admón.

Se encontraron bajos niveles de ketamina en sangre en comparación con los estudios de ketamina i.v.

Parece que en comparación con los estudios con ketamina i.v. el efecto antidepresivo podría ser menor. La tasa de respuesta a las 24 h en algunos estudios de ketamina iv es del 64%, hasta el 70%. Sin embargo, hay otros en los que las tasas son del 50 al 30%. En el caso de la ketamina i.n. hablábamos del 44%. La duda que plantean es si podría deberse a los niveles plasmáticos menores de ketamina cuando la administración es intranasal en comparación a cuando la

## **MANEJO DE LA DEPRESIÓN MAYOR RESISTENTE Y NUEVAS POSIBILIDADES DE TRATAMIENTO: KETAMINA Y SUS ENANTIÓMEROS (S- Y R- KETAMINA)**

perfusión es intravenosa y si podría obtenerse similar eficacia a la de la administración i.v. en caso de poder obtener niveles sanguíneos similares mediante administración intranasal. También hay menores síntomas disociativos y psicotic-like en esta aplicación que en la i.v.

Desde entonces, han surgido nuevos artículos y estudios (2010, 2013, 2014) en relación a la perfusión i.v. de ketamina para el tratamiento de la depresión resistente, con resultados prometedores, pero con el inconveniente de los efectos secundarios, similares en todos los casos.

### **PERO, ¿QUÉ OCURRE EN EL CEREBRO CUANDO ADMINISTRAMOS KETAMINA?**

Dado el reciente interés y la gran cantidad de estudios que han ido surgiendo entorno a la Ketamina y a los receptores NMDA para el tratamiento de la depresión, también se han publicado artículos en los que se estudia el funcionamiento de este fármaco y los cambios a nivel cerebral tras su administración con técnicas como la electroencefalografía (EEG) y la Magnetoencefalográfica (MEG). En 2015 se publica un estudio en el que graban 275 canales de MEG en dos experimentos con 25 varones humanos examinando los efectos de infusiones subanestésicas de ketamina. El espectro de ondas MEG reveló unos amplios cambios oscilatorios comparados con placebo, incluyendo disminución de ondas alfa en occipital, parietal y cíngulo anterior, incremento de ondas theta en medial frontal e incremento de ondas gamma en parietal y córtex cíngulo. Los cambios de conectividad mediada por AMPA fueron sostenidos por más de 50 minutos tras el cese de la infusión de ketamina, mientras que durante ese tiempo las distorsiones perceptivas estuvieron ausentes. Los resultados también indicaron una disminución en la adquisición de células piramidales parietales, que se correlacionaba con los autorreportes de los participantes de sentimiento de felicidad. Por tanto, los autores concluyen, que los efectos antidepressivos de la ketamina pueden depender de su habilidad para cambiar el balance de los patrones de conectividad frontoparietal.

Los autores mencionan que en estudios previos se habían investigado los efectos anestésicos en el EEG de la inconsciencia inducida por ketamina y habían mostrado que 2mg/kg de ketamina también causan reducción en conectividad directa frontoparietal. Los datos de este estudio demostraron que esas reducciones ocurrían a dosis bastante menores que las necesarias para producir pérdida de conciencia, sugiriendo que la reducción de la conectividad frontoparietal no necesita estar asociada con la pérdida de conciencia.

## **MANEJO DE LA DEPRESIÓN MAYOR RESISTENTE Y NUEVAS POSIBILIDADES DE TRATAMIENTO: KETAMINA Y SUS ENANTIÓMEROS (S- Y R- KETAMINA)**

### **S-KETAMINA: NUEVAS POSIBILIDADES Y SU COMBINACIÓN CON TRANILCIPROMINA ORAL EN DOS CASOS**

La S-ketamina es un isómero de la ketamina (o RS-Ketamina) que, aunque suele administrarse comúnmente en proporción 1:1 en mezcla de R- y S- ketamina, también está disponible en solitario para su uso médico en varios países de la Unión Europea. En Europa fue aprobada en 1998 como indicación para la inducción y mantenimiento de anestesia general, para suplementación de anestesia local y para analgesia en medicina de urgencias. La S-ketamina tiene 3-4 veces más afinidad por el receptor NMDA que la R-ketamina. Además, la mayor potencia de efecto de este isómero puede producir más posibles efectos indeseables, aunque posiblemente dando una menor dosis producimos el mismo efecto, disminuyendo los efectos secundarios (dos artículos se contradicen en este sentido, uno del 2012 afirma que la S-ketamina tiene menos efectos secundarios dada su mayor potencia, sin tener que renunciar a iguales beneficios clínicos; sin embargo, otro artículo del 2015 sostiene que es el hecho de ser 3 o 4 veces más potente le hace producir mayores efectos secundarios). Además, es de 1 a 2 veces más potente como antagonista colinérgico y tiene 2-3 veces mayor potencia por los receptores opioides que el isómero R.

En 2015 sale a la luz un artículo de dos casos clínicos tratados con S-Ketamina y Tranilcipromina. Pone de manifiesto la capacidad antidepresiva y anti-suicida de la ketamina y plantea la duda de si la ketamina incrementa los niveles de monoaminas en el cerebro, puesto que es una hipótesis, y si es por el aumento de liberación de monoaminas o por la inhibición de la recaptación de monoaminas presinápticas.

Los casos clínicos que se presentan son los de dos mujeres que sufrían DRT con crisis suicidas recurrentes graves, las cuales recibieron una combinación de S-Ketamina intravenosa y tranilcipromina oral (un IMAO irreversible). Ya que la inhibición de la recaptación de monoaminas junto con el bloqueo de monoaminooxidasa puede desencadenar crisis simpaticomiméticas, esta combinación puede ser considerada peligrosa. Sin embargo, parece ser que no hubo alteraciones en los parámetros cardiovasculares de dichas pacientes, permaneciendo estables, a la vez que hubo una mejora de los efectos anti-suicidas.

Dado que se cree que la Ketamina es un inhibidor de la recaptación de monoaminas, la combinación con tranilcipromina debería llevar a un incremento de la presión sanguínea y del latido cardíaco. Esto además se corresponde con otro caso reportado en la literatura en el que un paciente recibía un tratamiento de tranilcipromina y dosis de ketamina de 1.5 mg/kg. Los autores afirman que aunque con solo tres casos es difícil generalizar, estas observaciones ponen en seria duda si el efecto farmacológico de la ketamina de inhibición de recaptación de monoaminas es relevante en humanos. Además se apoyan en estudios preclínicos previos en los que la evidencia mostraba que tras la administración de 400 o 600 mg de ketamina/kg de peso

## **MANEJO DE LA DEPRESIÓN MAYOR RESISTENTE Y NUEVAS POSIBILIDADES DE TRATAMIENTO: KETAMINA Y SUS ENANTIÓMEROS (S- Y R- KETAMINA)**

no se incrementaba la mortalidad en ratones que estaban tratados previamente con tranilcipromina.

### **R-KETAMINA: COMPARATIVA CON S-KETAMINA**

En un artículo de 2015 los autores se hacen eco de que en los modelos de depresión tras exposición a dexametasona neonatal, reportaron que la R-Ketamina demostró ser más potente y duradera en cuanto a sus efectos antidepresivos que la S-Ketamina. Por ello, el propósito de su estudio fue comparar ambos estereoisómeros.

Para llevar a cabo su estudio utilizaron ratones macho adulto para simular el modelo de estrés de la derrota social (Social Defeat Stress Model–SDSM-) en el humano. Un tipo específico de ratas macho fue usado para el modelo de indefensión aprendida (Learned Helplessness –LH-).

Para crear el modelo de estrés de la derrota social se exponía a un tipo de ratones al otro tipo durante 10 minutos durante 10 días. Luego se les metía en una caja separados por un cristal por el que podían mantener contacto visual, olfatorio y auditivo. A las 24 horas, se les separaba individualmente. Al día 11 se hizo un test para separar por subgrupos. Se utilizó un índice que calculaba según el tiempo que pasaba de estar en la zona donde había un ratón que reconocía como agresor a estar en una zona donde no había agresor. Si el índice era menor de 1 estos eran definidos como “susceptibles” al estrés de la derrota social y si era mayor de 1 se consideraban “no susceptibles”. Solo los susceptibles fueron usados para el experimento.

Para crear el modelo de depresión de estrés de la indefensión aprendida (LH) las ratas fueron expuestas a un estrés incontrolable inicialmente. Cuando la rata más adelante se sitúa en un lugar donde el estrés es controlable, no solo falla en adquirir la respuesta de escape, sino que no hace esfuerzos para escapar.

Los resultados de este estudio concluyeron que la R-Ketamina (10mg/kg) mostró mayor potencia y duración de efectos antidepresivos que la S-Ketamina (10mg/kg) en el SDSM. Ambos isómeros de Ketamina atenuaron significativamente la preferencia por la sacarosa reducida observada en los ratones deprimidos tan solo un día después de la administración. El efecto anti-anhedonia de la R-Ketamina fue significativamente más potente que el de la S-ketamina. No hubo diferencia en los efectos sobre la locomoción en los cuatro grupos. El efecto antidepresivo de la R-ketamina también fue significativamente más potente en relación a la S-Ketamina. A pesar de esas diferencias, ambos estereoisómeros mostraron efectos antidepresivos 6-7 días tras la administración de una única dosis. Estos resultados sugieren una gran potencia terapéutica de la R-Ketamina en el SDSM.

En las ratas del modelo LH de depresión la R-Ketamina pero no la S-Ketamina demostró atenuar el fallo de LH y la latencia de escape de LH. Estos datos implican un efecto antidepresivo para la

## **MANEJO DE LA DEPRESIÓN MAYOR RESISTENTE Y NUEVAS POSIBILIDADES DE TRATAMIENTO: KETAMINA Y SUS ENANTIÓMEROS (S- Y R- KETAMINA)**

R-Ketamina pero no para la S-Ketamina en las ratas del modelo LH. En este caso se midió la efectividad tras 5 días de la administración de una única dosis.

También realizaron estudios acerca de los efectos de la R-Ketamina y la S-Ketamina en las alteraciones de la densidad de las espinas dendríticas en el cerebro inducida por estrés por derrota social. Finalmente concluyen que espinas dendríticas prelímbicas del córtex prefrontal medial, el CA3 y el giro dentado están implicados, pero no el Núcleo Accumbens, en los mecanismos de acción de la ketamina, así como la sinaptogenesis está implicada en la acción de los antidepresivos.

En cuanto a los efectos en la locomoción en ratones control, una única dosis de S-Ketamina elevó la locomoción en los ratones, de manera dosis dependiente, pero esta hiperactividad retornaba rápidamente a los niveles iniciales. En contraste, la administración de R-Ketamina no tenía efecto en la locomoción de los ratones.

Los efectos sobre el PPI (prepulse inhibition) en ratones control mostraron que la R-ketamina no alteraba el PPI, pero la S-Ketamina causaba déficits significativos sobre este (a niveles de 77dB y 81 dB). Estos hallazgos sugieren que, la S-Ketamina puede ser más dada a causar efectos psicotomiméticos, no así la R-Ketamina.

Se realizó un estudio randomizado en hombres varones voluntarios (n=10) que mostraba que mostraba que los efectos secundarios subjetivos eran más pronunciados para la S-Ketamina que para la R-Ketamina. Un estudio por PET en voluntarios sanos demostró que dosis psicotomiméticas de S-Ketamina incrementaban de forma marcada las tasas del metabolismo cerebral de glucosa en el córtex frontal y en el tálamo. En contraste, dosis equivalentes de R-Ketamina tendían a disminuir las tasas de metabolismo cerebral a lo largo del cerebro, no produciendo síntomas, y en su lugar induciendo un estado de relajación y bienestar. Por tanto, parece que los efectos psicotomiméticos y las acciones del metabolismo hiperfrontal de la ketamina son principalmente inducidos por su S-isómero.

### **CONCLUSIONES**

- En el tratamiento de la depresión resistente podremos utilizar técnicas como el aumento de dosis del antidepresivo, el cambio por otro antidepresivo distinto, la combinación, la potenciación, el TEC, posibilidad de cambiar por IMAO,... Otros tratamientos están en fase de estudio (EMT y estimulación del nervio vago).
- En los últimos años se han publicado varios estudios que hablan de los posibles beneficios de la Ketamina (tanto i.v. como i.n.) en la DRT. Parece que esta presenta eficacia sobre todo a corto plazo y que según avanzan los días (entre los 3-7 días sobre todo) su efecto podría ser equiparable al del placebo. Su principal problema son los efectos adversos, sobre todo

## **MANEJO DE LA DEPRESIÓN MAYOR RESISTENTE Y NUEVAS POSIBILIDADES DE TRATAMIENTO: KETAMINA Y SUS ENANTIÓMEROS (S- Y R- KETAMINA)**

disociativos y psicotomiméticos y la posibilidad de dependencia. También ciertos efectos secundarios a nivel orgánico (sobre todo hemodinámico).

- Posteriormente se está estudiando la posibilidad de minimizar esos efectos, con ensayos clínicos recientes que estudian los efectos de los isómeros de la ketamina (isómeros S y R). Los resultados apuntan a que el isómero R presenta menos efectos adversos y podría ser más potente, al menos en modelos animales. Parece que los principales efectos adversos están causados por el isómero S.

### **BIBLIOGRAFÍA**

- 1- J.Sadock B, J.Sadock V. Kaplan y Sadock . Manual de bolsillo de psiquiatría clínica. Barcelona: Lippincott Williams & Wilkins, 2007. 4ª Edición.
- 2- American Psychiatric Association. DSM-5: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Madrid: Panamericana, 2014
- 3- National Institute for Clinical Excellence (NICE). Depression: management of depression in primary and secondary care. London: National Clinical Practice Guideline number 23; 2004
- 4- National Collaborating Centre for Mental Health. Depression. The treatment and management of depression in adults. London: The British Psychological Society; 2009. Informe No .: 90.
- 5- Danielsson L, Noras AM, Waern M, Carlsson J. "Exercise in the treatment of major depression: A systematic review grading the quality of evidence." *Physiother Theory Pract.* 2013;29(8):573-85
- 6- Bermana R.M., Cappiello A. et al." Antidepressant Effects of Ketamine in Depressed Patients." *Biological Psychiatry.* February, 2000;47(4):351-354.
- 7- Zarate Jr C.A.; Singh J.B.; et al. "A Randomized Trial of an N-methyl-D-aspartate Antagonist in Treatment-Resistant Major Depression." *Arch Gen Psychiatry.* 2006;63(8):856-864
- 8- Kyle A.B. Lapidus, Cara F. Levitch, et al. "A Randomized Controlled Trial of Intranasal Ketamine in Major Depressive Disorder". *Biological Psychiatry.* December, 2014. Volume 76, Issue 12, Pages 970–976
- 9- Sanjay J. Mathew, Asim Shah, et al. "Ketamine for Treatment-Resistant Unipolar Depression. Current evidence". *CNS Drugs.* 2012 Mar 1; 26(3): 189–204.
- 10- Bartova L., Vogl S.E. "Combination of intravenous S-ketamine and oral tranylcypromine in treatment-resistant depression: A report of two cases."
- 11- Yang C, Shirayama Y. et al. "R-ketamine: a rapid-onset and sustained antidepressant without psychotomimetic side effects." *Transl Psychiatry.* 2015 Sep 1;5:e632

## **MANEJO DE LA DEPRESIÓN MAYOR RESISTENTE Y NUEVAS POSIBILIDADES DE TRATAMIENTO: KETAMINA Y SUS ENANTIÓMEROS (S- Y R- KETAMINA)**

- 12- Muthukumaraswam S.D., Shaw A.D. "Evidence that Subanesthetic Doses of Ketamine Cause Sustained Disruptions of NMDA and AMPA-Mediated Frontoparietal Connectivity in Humans". The Journal of Neuroscience, August 19, 2015; 35(33):11694 -11706