



INTERPSIQUIS

Congreso Virtual Internacional de Psiquiatría,
Psicología y Salud Mental

ESKETAMINA: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y ACTUALIZACIÓN CONCEPTUAL

Marc Peraire Miralles

mperaire@hotmail.com

Depresión resistente, Esketamina, Antidepresivo, Farmacoterapia

RESUMEN

La depresión representa una de las principales causas de discapacidad en el mundo, y los antidepresivos tradicionales pueden tardar meses en alcanzar una respuesta satisfactoria. Además, se estima que el 30% de pacientes con depresión son resistentes al tratamiento.

Recientemente se ha aprobado la esketamina como tratamiento para la depresión resistente. Supone una novedad en el arsenal de antidepresivos por el método de administración (mediante un spray nasal), su rapidez de efecto (actúa a partir de las primeras horas tras la infusión) y el mecanismo de acción (involucrando el sistema glutamatérgico, independiente de monoaminas).

Múltiples estudios avalan el fármaco, evidenciando eficacia para reducir sintomatología depresiva e ideación suicida. También se ha comprobado su seguridad a corto plazo. Requiere ser administrado en un entorno clínico controlado, pero los efectos adversos que pueden aparecer suelen ser leves y autolimitados.

Los datos publicados demuestran un perfil riesgo/beneficio favorable, por lo que la esketamina abre una ventana de esperanza para el tratamiento de la depresión, tras décadas sin ningún avance farmacológico en ese campo. No obstante, hay que ser cautos. Se requieren ensayos clínicos controlados a largo plazo que determinen la eficacia y seguridad del fármaco y lo posicionen dentro del abanico terapéutico antidepresivo.

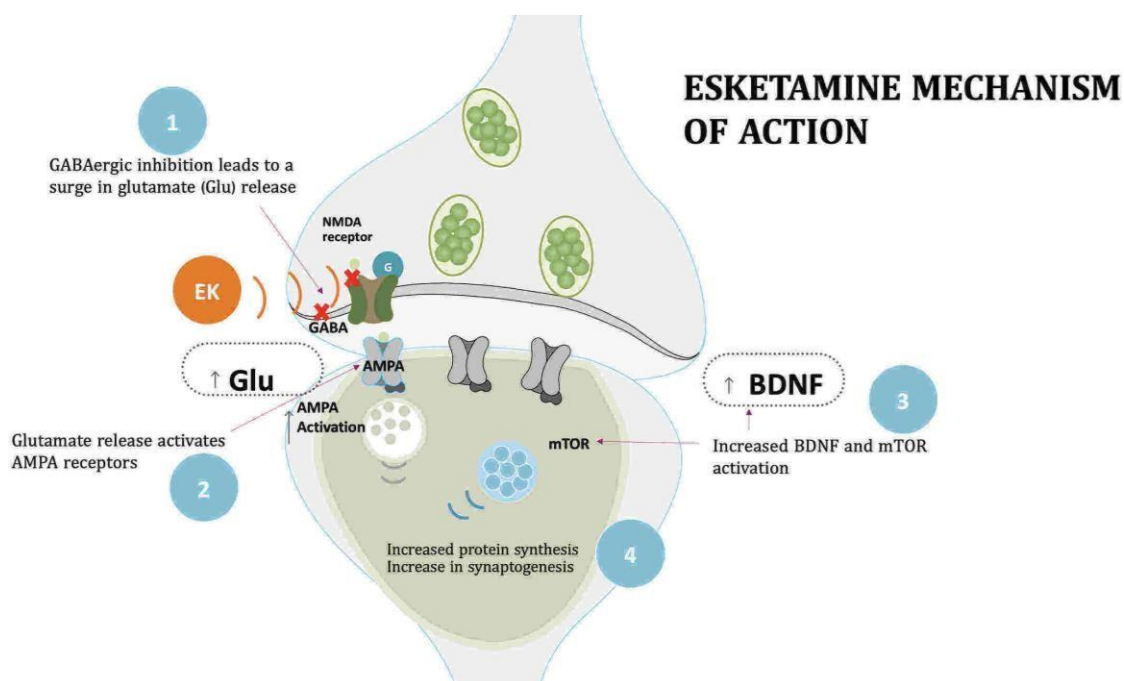
ESKETAMINA: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y ACTUALIZACIÓN CONCEPTUAL

ESKETAMINA: REVISIÓN SISTEMÁTICA YACTUALIZACIÓN CONCEPTUAL

INTRODUCCIÓN

Desde principios de los 90 se postula que el sistema glutamatérgico podría estar implicado en los cuadros depresivos (Trullas & Skolnick, 1990). Considerando que disfuncionalidades del sistema (activación del NMDA) se relacionan con estrés crónico y daño y atrofia en hipocampo, se ha hipotetizado que los antagonistas del NMDA pueden tener efecto antiestrés y antidepresivo (Homayoun & Moghaddam, 2007).

La esketamina es el enantiómero S de la ketamina racémica. Es un antagonista no selectivo y no competitivo del receptor ionotrópico de glutamato, N-metil-D-aspartato (NMDA) (Zanos et al., 2016). Mediante ese bloqueo incrementa la estimulación del receptor de ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA-R), que causa aumentos de señalización neurotrófica en regiones cerebrales involucradas en la regulación del estado de ánimo y del comportamiento emocional (Zanos et al., 2018). El restablecimiento de la neurotransmisión dopaminérgica en áreas implicadas en la recompensa y la motivación, junto con la reducción de la estimulación en regiones relacionadas con la anhedonia, pueden contribuir a una respuesta rápida y efectiva.



ESKETAMINA: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y ACTUALIZACIÓN CONCEPTUAL

Figura 1. Mecanismo de acción de la esketamina (*Intranasal Esketamine - Psychopharmacology and Clinical Application*, n.d.)

ESKETAMINA: REVISIÓN SISTEMÁTICA YACTUALIZACIÓN CONCEPTUAL

Se ha propuesto que tanto la esketamina como la ketamina producen una activación de los receptores opioides μ , κ y δ (Jonkman et al., 2018). Esta teoría se ve reforzada al evidenciar que administrando naloxona (antagonista opioide) se suprimen las propiedades antidepresivas de dichos compuestos (Williams et al., 2018). La activación directa opioide parece independiente del efecto antidepresivo, puesto que se ha demostrado que el polimorfismo rs1799971 (A118G), que altera la respuesta mediada por agonistas del receptor opioide, no modula el efecto de la esketamina (Saad et al., 2020). Sin embargo, se ha descrito que mediante ese mecanismo de acción pueden liberarse de forma indirecta péptidos opioides endógenos que sí se involucren en funciones antidepresivas (Aalto et al., 2005).

Se ha realizado un estudio de asociación del genoma (GWAS) para explorar los fundamentos genéticos de la eficacia antidepresiva de la esketamina. Se encontró una vinculación significativa entre la eficacia del fármaco (cambio de puntuación en la MADRS) y un locus y un gen. El locus, IRAK3, es un SNP exónico que codifica una proteína quinasa relacionada con el receptor de interleucina-1 y que se expresa principalmente en monocitos y macrófagos, donde funciona como un regulador negativo de la señalización del receptor tipo Toll. El gen, NME7, codifica un componente del complejo de anillo de γ -tubulina que regula la actividad de los microtúbulos de dicho complejo. Los autores plantean que los resultados del GWAS sugieren la vinculación de la esketamina con áreas relacionadas con conectividad sináptica, señalización inmunitaria, receptores de glucocorticoides y respuesta al estrés (Li et al., 2020).

Para entender la importancia de la esketamina como alternativa terapéutica, hay que tener en mente las limitaciones del tratamiento antidepresivo tradicional: latencia en el mecanismo de acción (dos semanas mínimo) y resistencia al tratamiento en un 30% de pacientes. Además, también supera uno de los principales obstáculos que dificulta la aplicación de la ketamina en la práctica clínica diaria: el método de administración. Mientras que la ketamina requiere administrarse vía endovenosa, la esketamina se aplica mediante pulverización nasal, siendo un método más fácil, rápido y cómodo. Aun así, también requiere supervisión sanitaria en un entorno clínico controlado. Esto, junto con su elevado coste y la necesidad una formación específica para quienes monitoricen el proceso de administración, son las principales barreras que debe afrontar el fármaco (Wilkinson et al., 2019).

ESKETAMINA: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y ACTUALIZACIÓN CONCEPTUAL

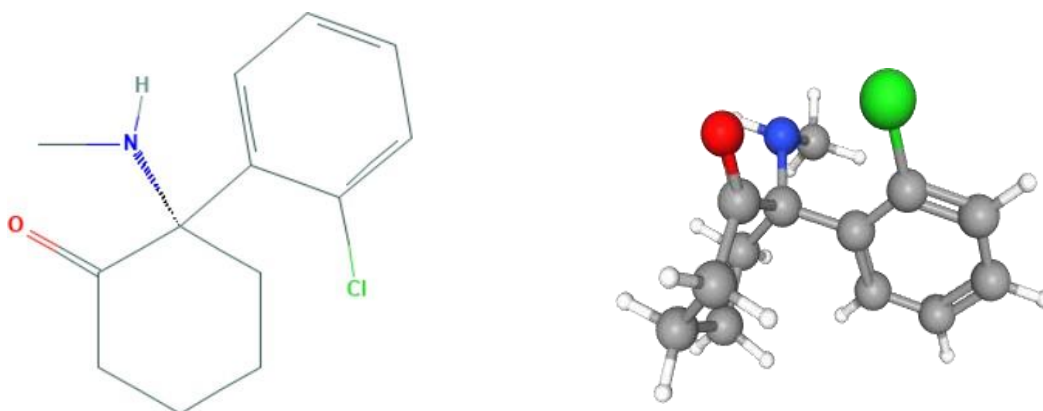


Figura 2. Estructura química de la esketamina (*Esketamine* | $C_{13}H_{16}ClNO$ - PubChem, n.d.)

En enero de 2020, se emitió una recomendación por parte de NICE (*UK's National Institute for Health and Care Excellence*) en la que se desaconsejaba el uso de la esketamina en depresión resistente al tratamiento, alegando falta de evidencia y bajo coste-efectividad (Horowitz & Moncrieff, 2020). En el texto se presentaba la esketamina como un fármaco con alto potencial de abuso y mal uso, que asocia efectos adversos significativos, con evidencia de eficacia escasa y sin estudios de seguridad a largo plazo (Mahase, 2020a). Sin embargo, en septiembre de 2020 se indicó que NICE estaba reconsiderando su postura, y planteando integrar la esketamina dentro del sistema sanitario británico (Mahase, 2020b).

INDICACIONES

La esketamina está indicada en adultos con Trastorno Depresivo Mayor resistente al tratamiento, en combinación con ISRS o IRSN. Es necesario no haber respondido al menos a dos tratamientos diferentes con antidepresivos (con dosis y duración adecuada) en el episodio depresivo moderado o grave actual. La posología recomendada es la siguiente:

ESKETAMINA: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y ACTUALIZACIÓN CONCEPTUAL

	Inducción	Mantenimiento	
	Semanas 1-4	Semanas 5-8	Desde semana 9
<65 años	Dosis inicial de 56 mg (día 1). Dosis posteriores de 56 u 84 mg dos veces por semana.	56 u 84 mg una vez por semana.	56 u 84 mg una vez por semana o cada dos.
>65 años	Dosis inicial de 28 mg (día 1). Dosis posteriores de 28, 56 u 84 mg dos veces por semana.	28, 56 u 84 mg una vez por semana.	28, 56 u 84 mg una vez por semana o cada dos.
<ul style="list-style-type: none"> - Debe administrarse juntamente con un antidepresivo tradicional. - Hay que evaluar la efectividad al final de la fase de inducción para determinar la necesidad de continuar el tratamiento. - La necesidad de mantener el tratamiento debe reevaluarse periódicamente. - En >65 años, los cambios de dosis deben hacerse mediante incrementos de 28 mg. 			

Tabla 1. Posología de la esketamina (ANEXO I FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO, n.d.)

En dos ensayos clínicos con doble ciego y comparados con placebo, la esketamina redujo la puntuación de la escala Montgomery-Åsberg (MADRS) de forma significativa. La mejoría aparece tras las primeras infusiones, a partir de las 2 horas, y se mantiene hasta el día 28 (Popova et al., 2019) (Zheng et al., 2020). Además de mejorar la sintomatología depresiva, se ha descrito que el tratamiento durante 3 meses con esketamina mejora el insomnio y no asocia ganancia ponderal (Stultz et al., 2020).

Un ensayo clínico concluye que el número necesario a tratar (NNT) para esketamina y antidepresivo tradicional fue de 8. Al ser menor de 10 sugiere un beneficio potencial de dicha combinación tanto para pacientes agudos como para uso de mantenimiento. Al añadir la esketamina al tratamiento habitual se obtienen 3 veces más probabilidades de producir una remisión aguda en comparación con posibles interrupciones por efectos adversos (Citrome et al., 2020).

ESKETAMINA: REVISIÓN SISTEMÁTICA YACTUALIZACIÓN CONCEPTUAL

Respecto a la persistencia del efecto antidepresivo a medio plazo, encontramos estudios con conclusiones contradictorias. Un trabajo reciente determina que la reducción en la puntuación total de la MADRS que se alcanza durante la fase de inducción (4 semanas) persiste durante la fase de mantenimiento (48 semanas) (Wajs et al., 2020). Otra investigación concluye que la reducción que se da en la MADRS a las 4 y 24 horas no se mantiene en el día 25 (Canuso et al., 2019).

Al evaluar la tasa de remisión para depresión resistente en población mayor (>65 años), mediante un ensayo clínico aleatorizado, no se ha alcanzado la significación estadística para la esketamina (Ochs-Ross et al., 2020). Estos resultados pueden explicarse por administrar una dosis más baja respecto a la habitual y durante un periodo de tiempo menor al necesario. Sí se obtuvieron resultados satisfactorios en dos perfiles de pacientes: aquellos más jóvenes (65-74 años) y aquellos que tuvieron un inicio de la depresión antes de los 55 años. Además, se ha demostrado que dosis subanestésicas de esketamina asocian mejoras en velocidad de procesamiento, memoria de aprendizaje verbal y memoria de trabajo en aquellos pacientes con depresión resistente. Esto es especialmente relevante al considerar que el 40% de pacientes con ese diagnóstico asocia déficits en uno o más dominios cognitivos (Gill et al., 2020).

Por otro lado, se ha propuesto el uso de esketamina en depresión resistente en población infantil y adolescente. Datos preclínicos sugieren que son necesarias dosis más altas de las habituales para lograr efectos antidepresivos en adolescentes (Parise et al., 2013). Sin embargo, se ha visto que exposiciones reiteradas a ketamina durante el desarrollo tiene impacto a nivel de córtex prefrontal y puede interrumpir el neurodesarrollo con implicaciones a nivel cognitivo, emocional y conductual (Thomases et al., 2013). Además, en aquellos casos en los que la depresión esté enmascarando un estado prepsicótico, la administración de esketamina puede representar un riesgo profundo a la hora de inducir la treme psicótica. Por todo ello, parece prudente esperar a que se haya publicado evidencia suficiente sobre el uso de esketamina en poblaciones especiales, y se disponga de datos para cribar a aquellos niños o adolescentes candidatos al tratamiento (Zimmermann et al., 2020).

La esketamina ha demostrado ser una herramienta válida para reducir significativamente la anhedonia tanto en depresión bipolar como unipolar, con un efecto que aparece desde la primera infusión y aumenta durante la fase de mantenimiento (Delfino et al., 2021). Un metaanálisis concluye que la ketamina endovenosa presenta mayor tasa de respuesta y remisión sobre depresiones bipolares o unipolares en comparación con la esketamina intranasal (Bahji et al., 2021).

ESKETAMINA: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y ACTUALIZACIÓN CONCEPTUAL

Por el contrario, un ensayo clínico aleatorizado determina que la esketamina no es inferior a la ketamina a la hora de mejorar la sintomatología depresiva a las 24 horas tras la administración, demostrando un patrón de seguridad y tolerancia similar (Correia-Melo et al., 2020).

Otras de las indicaciones que está estudiándose para la esketamina es la prevención suicida. Recientemente se ha puesto en valor el papel que el ciclo glutamato-glutamina tiene en la ideación suicida y en las conductas auto y heterolesivas. Se han encontrado, en víctimas de suicidio, determinadas anomalías en la expresión génica de los receptores NMDA. La actividad de la glutamina sintetasa mediada por inflamación se reduce en personas deprimidas que intentan suicidarse, y los genes de glutaminasa activados por fosfato son menores en aquellos que consuman el suicidio. Todo ello hace que se proponga la necesidad de diseñar nuevas estrategias contra el suicidio enfocadas hacia el sistema glutamatérgico (Jimenez-Treviño et al., 2020), siendo la esketamina una herramienta farmacológica a considerar.

En pacientes con Trastorno Depresivo Mayor e ideación suicida activa, se ha evidenciado una mejoría en la puntuación total de la MADRS comparando esketamina y tratamiento estándar frente a placebo y tratamiento estándar, a las 24 horas y en el seguimiento a las 4 semanas (Fu et al., 2020). Sin embargo, la diferencia entre ambos grupos en la gravedad de las tendencias suicidas no resulta estadísticamente significativa.

Hay trabajos que describen una reducción en los pensamientos suicidas tras la inducción, pero los efectos no se mantienen a las 24 horas (Canuso et al., 2019). Aun así, se plantea que el fármaco pueda ser una alternativa para pacientes con ideación autolesiva activa dado su rápido impacto en la sintomatología depresiva (Olié et al., 2020).

Finalmente, en una serie de casos en los que se emplean dosis subanestésicas de esketamina en pacientes esquizofrénicos, se demuestra la efectividad del fármaco a la hora de reducir los síntomas negativos de la enfermedad. Se produce una reducción en la puntuación de la *Brief Negative Symptom Scale* (BNSS), pero también en la *Brief Psychiatric Rating Scale* (BPRS), algo que descartaría un empeoramiento en la sintomatología positiva (Nunes et al., 2018). Esa mejoría en la clínica defectual parece ser independiente de su impacto en la sintomatología depresiva (Ajub & Lacerda, 2018), y podría estar relacionada con un aumento en la señalización glutamatérgica y dopaminérgica a nivel prefrontal, algo que ya se evidenció hace décadas en modelos animales (Moghaddam et al., 1997).

ESKETAMINA: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y ACTUALIZACIÓN CONCEPTUAL

INTERACCIONES

La esketamina se metaboliza a través del sistema del citocromo P450, por lo que se apunta hacia una predisposición a posibles interacciones fármaco-fármaco en dicho sistema. Sin embargo, por el momento no se han reportado interacciones significativas. Hay que considerar que el uso concomitante de esketamina con depresores del SNC puede aumentar el riesgo de sedación, mientras que su uso junto a psicoestimulantes puede provocar un aumento de la presión arterial. El uso concomitante de esketamina e inhibidores de la monoaminoxidasa también puede incrementar dicho parámetro (Bahr et al., 2019).

Se han descrito que la rifampicina reduce la concentración plasmática y la concentración sérica máxima de esketamina (Noppers et al., 2011), mientras que la ticlopidina aumenta los niveles mediante la inhibición del CYP2B6 (Peltoniemi et al., 2011).

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia renal o con disfunción hepática leve-moderada (clase A-B de Child-Pugh). Sin embargo, no se recomienda administrar esketamina en situación de disfunción hepática grave (clase C de Child-Pugh).

EFFECTOS SECUNDARIOS

Los eventos adversos más comunes entre los pacientes tratados con esketamina fueron mareos, disociación, cefalea, parestesias, náuseas y somnolencia (Fedgchin et al., 2019) (Fu et al., 2020) (Wajs et al., 2020). También se ha descrito disgeusia (Canuso et al., 2019). Algunos autores han puesto el foco en el riesgo de suicidio existente tras la interrupción del tratamiento y en la reacción de abstinencia prolongada que puede inducirse, de magnitud similar a la de los opioides (Schatzberg, 2019).

Los factores que más riesgo asocian a la hora de presentar efectos adversos son el género femenino, la polifarmacia antidepressiva y la combinación con otro tipo de fármacos (estabilizadores del ánimo, antipsicóticos, benzodiazepinas) (Gastaldon et al., 2020). Hay que valorar el riesgo/beneficio de la administración en pacientes con enfermedades cardiovasculares o respiratorias clínicamente significativas o inestables, como EPOC, apnea del sueño, taquiarritmias, antecedentes de IAM, cardiopatía valvular o insuficiencia cardíaca (clase III-IV de la NYHA).

ESKETAMINA: REVISIÓN SISTEMÁTICA YACTUALIZACIÓN CONCEPTUAL

El perfil de eventos adversos en pacientes mayores (>65 años) es similar al observado en pacientes más jóvenes, siendo equiparable la tolerabilidad y sin que se identifiquen problemas de seguridad diferentes (Ochs-Ross et al., 2020).

Los estudios preclínicos no orientan hacia riesgos especiales (genotoxicidad, neurotoxicidad, toxicidad para la reproducción, potencial carcinogénico) para los seres humanos. Sin embargo, estudios en animales con ketamina mostraron indicios de neurotoxicidad durante el desarrollo, por lo que no puede descartarse la posibilidad de que esketamina asocie ese riesgo.

En gran parte de los ensayos clínicos, la esketamina tiene una tasa de interrupción debido a intolerancia significativamente mayor en comparación con placebo (Popova et al., 2019) (Zheng et al., 2020). En concreto, las tasas de interrupción debido a eventos adversos, en comparación con placebo, son de 7,0% frente a 0,9%, determinando un número necesario para hacer daño (NNH) de 17 (Citrome et al., 2020). Un metaanálisis reciente concluye que la ketamina intravenosa presenta una menor tasa de abandono debido a efectos adversos en comparación con la esketamina (Bahji et al., 2021).

La discontinuación del fármaco puede confundirse con una recaída en el cuadro depresivo, produciendo disforia, fatiga, ansiedad, falta de apetito, insomnio, tensión muscular o dificultad para concentrarse (Chen et al., 2014).

Se ha descrito que la mayor parte de efectos adversos presentan una intensidad leve, se resuelven durante la ventana de observación hospitalaria, y no asocian secuelas. Por ejemplo, los síntomas disociativos que emergen durante el tratamiento son transitorios y autolimitados, resolviéndose en un periodo de 1.5 horas tras la administración de la dosis (Wajs et al., 2020). Por ello, varias publicaciones defienden que la balanza riesgo/beneficio ante depresiones moderadas o graves y resistentes debería decantarse hacia el empleo de la esketamina (G.Katz et al., 2020) (Khorassani & Talreja, 2020).

De hecho, al evaluar la percepción que los pacientes tienen del fármaco, mediante entrevistas semiestructuradas, se han obtenido resultados muy satisfactorios. El 91,8% afirmaba haber mejorado mucho, destacando la efectividad, la rapidez en la acción y el perfil de adecuada tolerancia. Todos reconocieron estar satisfechos (52%) o muy satisfechos (48%) (Starr et al., 2020).

CONCLUSIONES

Numerosos estudios avalan la efectividad de la esketamina en depresión resistente e intencionalidad suicida, destacando un efecto antidepresivo ultrarrápido que se mantiene durante 28 días.

La velocidad en el tiempo de efecto supone una revolución terapéutica en una enfermedad que tradicionalmente se ha abordado con herramientas lentas. Además, al implicar el sistema glutamatérgico y no relacionarse directamente con monoaminas, la esketamina cuestiona las hipótesis tradicionales sobre la bioquímica de la depresión.

No obstante, hay que ser cautos. En lo referente a eficacia y tolerabilidad, no se dispone de evidencia suficientemente contrastada. Además, asocia un amplio abanico de efectos adversos, y se ha notificado dependencia y tolerancia con el uso prolongado. Por ello, resulta indispensable que sea administrado en un contexto sanitario controlado y bajo supervisión.

En cualquier caso, los resultados prometedores de la esketamina y lo novedoso de su administración y mecanismo de acción reabre un nuevo camino que parecía bloqueado y plantea un horizonte terapéutico alternativo para los pacientes con depresión. Serán necesarios estudios longitudinales que, evaluando su efecto terapéutico y seguridad a largo plazo, precisen cuál será la relevancia que el nuevo medicamento tendrá en el futuro.

ESKETAMINA: REVISIÓN SISTEMÁTICA YACTUALIZACIÓN CONCEPTUAL

BIBLIOGRAFÍA

1. Aalto, S., Ihalainen, J., Hirvonen, J., Kajander, J., Scheinin, H., Tanila, H., Någren, K., Vilkkman, H., Gustafsson, L. L., Syvälahti, E., & Hietala, J. (2005). Cortical glutamate-dopamine interaction and ketamine-induced psychotic symptoms in man. *Psychopharmacology*, 182(3), 375–383.
2. Ajub, E., & Lacerda, A. L. T. (2018). Efficacy of Esketamine in the Treatment of Depression With Psychotic Features: A Case Series. In *Biological Psychiatry* (Vol. 83, Issue 1, pp. e15–e16). Elsevier USA.
3. Bahji, A., Vazquez, G. H., & Zarate, C. A. (2021). Comparative efficacy of racemic ketamine and esketamine for depression: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*, 278, 542–555.
4. Bahr, R., Lopez, A., & Rey, J. A. (2019). Intranasal esketamine (Spravato™) for use in treatment-resistant depression in conjunction with an oral antidepressant. *P and T*, 44(6), 340–375.
5. Canuso, C. M., Singh, J. B., Fedgchin, M., Alphs, L., Lane, R., Lim, P., Pinter, C., Hough, D., Sanacora, G., Manji, H., & Drevets, W. C. (2019). Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine for the Rapid Reduction of Symptoms of Depression and Suicidality in Patients at Imminent Risk for Suicide: Results of a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Study. *Focus*, 17(1), 55–65.
6. Chen, W. Y., Huang, M. C., & Lin, S. K. (2014). Gender differences in subjective discontinuation symptoms associated with ketamine use. *Substance Abuse: Treatment, Prevention, and Policy*, 9(1).
7. Citrome, L., DiBernardo, A., & Singh, J. (2020). Appraising esketamine nasal spray for the management of treatment-resistant depression in adults: Number needed to treat, number needed to harm, and likelihood to be helped or harmed. *Journal of Affective Disorders*, 271(November 2019), 228–238.

ESKETAMINA: REVISIÓN SISTEMÁTICA YACTUALIZACIÓN CONCEPTUAL

8. Correia-Melo, F. S., Leal, G. C., Vieira, F., Jesus-Nunes, A. P., Mello, R. P., Magnavita, G., Caliman-Fontes, A. T., Echegaray, M. V. F., Bandeira, I. D., Silva, S. S., Cavalcanti, D. E., Araújo-de-Freitas, L., Sarin, L. M., Tuena, M. A., Nakahira, C., Sampaio, A. S., Del-Porto, J. A., Turecki, G., Loo, C., ... Quarantini, L. C. (2020). Efficacy and safety of adjunctive therapy using esketamine or racemic ketamine for adult treatment-resistant depression: A randomized, double-blind, non-inferiority study. *Journal of Affective Disorders*, 264, 527–534.
9. Delfino, R. S., Del-Porto, J. A., Surjan, J., Magalhães, E., Sant, L. C. Del, Lucchese, A. C., Tuena, M. A., Nakahira, C., Fava, V. A. R., Steglich, M. S., Barbosa, M. G., Sarin, L. M., & Lacerda, A. L. T. (2021). Comparative effectiveness of esketamine in the treatment of anhedonia in bipolar and unipolar depression. *Journal of Affective Disorders*, 278, 515–518.
10. Fedgchin, M., Trivedi, M., Daly, E. J., Melkote, R., Lane, R., Lim, P., Vitagliano, D., Blier, P., Fava, M., Liebowitz, M., Ravindran, A., Gaillard, R., Ameen, H. Van Den, Preskorn, S., Manji, H., Hough, D., Drevets, W. C., & Singh, J. B. (2019). Efficacy and Safety of Fixed-Dose Esketamine Nasal Spray Combined With a New Oral Antidepressant in Treatment-Resistant Depression: Results of a Randomized, Double-Blind, Active-Controlled Study (TRANSFORM-1). *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 22(10), 616–630.
11. Fu, D. J., Ionescu, D. F., Li, X., Lane, R., Lim, P., Sanacora, G., Hough, D., Manji, H., Drevets, W. C., & Canuso, C. M. (2020). Esketamine nasal spray for rapid reduction of major depressive disorder symptoms in patients who have active suicidal ideation with intent: Double-blind, randomized study (ASPIRE I). *Journal of Clinical Psychiatry*, 81(3).
12. G.Katz, E., Hough, D., Doherty, T., Lane, R., Singh, J., & Levitan, B. (2020). Benefit-Risk Assessment of Esketamine Nasal Spray versus Placebo in Treatment-Resistant Depression. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*.
13. Gastaldon, C., Raschi, E., Kane, J. M., Barbui, C., & Schoretsanis, G. (2020). Post-Marketing Safety Concerns with Esketamine: A Disproportionality Analysis of Spontaneous

ESKETAMINA: REVISIÓN SISTEMÁTICA YACTUALIZACIÓN CONCEPTUAL

Reports Submitted to the FDA Adverse Event Reporting System. Psychotherapy and Psychosomatics.

14. Gill, H., Gill, B., Rodrigues, N. B., Lipsitz, O., Rosenblat, J. D., El-Halabi, S., Nasri, F., Mansur, R. B., Lee, Y., & McIntyre, R. S. (2020). The Effects of Ketamine on Cognition in Treatment-Resistant Depression: A Systematic Review and Priority Avenues for Future Research. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*.
15. Homayoun, H., & Moghaddam, B. (2007). NMDA receptor hypofunction produces opposite effects on prefrontal cortex interneurons and pyramidal neurons. *Journal of Neuroscience*, 27(43), 11496–11500.
16. Horowitz, M. A., & Moncrieff, J. (2020). Are we repeating mistakes of the past? A review of the evidence for esketamine. *The British Journal of Psychiatry*, 1–4.
17. Jimenez-Treviño, L., Gonzalez-Blanco, L., Alvarez-Vázquez, C., Rodríguez-Revuelta, J., & Saiz Martinez, P. A. (2020). Glutamine and New Pharmacological Targets to Treat Suicidal Ideation.
18. Jonkman, K., van Rijnsoever, E., Olofsen, E., Aarts, L., Sarton, E., van Velzen, M., Niesters, M., & Dahan, A. (2018). Esketamine counters opioid-induced respiratory depression. *British Journal of Anaesthesia*, 120(5), 1117–1127.
19. Khorassani, F., & Talreja, O. (2020). Intranasal esketamine: A novel drug for treatment-resistant depression. *American Journal of Health-System Pharmacy : AJHP : Official Journal of the American Society of Health-System Pharmacists*, 77(17), 1382–1388.
20. Li, Q. S., Wajs, E., Ochs-Ross, R., Singh, J., & Drevets, W. C. (2020). Genome-wide association study and polygenic risk score analysis of esketamine treatment response. *Scientific Reports*, 10(1), 1–9.

ESKETAMINA: REVISIÓN SISTEMÁTICA YACTUALIZACIÓN CONCEPTUAL

21. Mahase, E. (2020a). Esketamine for treatment resistant depression is not recommended by NICE. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 368(January), m329.
22. Mahase, E. (2020b). NICE reconsiders esketamine for depression. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 370, m3479.
23. Moghaddam, B., Adams, B., Verma, A., & Daly, D. (1997). Activation of glutamatergic neurotransmission by ketamine: A novel step in the pathway from NMDA receptor blockade to dopaminergic and cognitive disruptions associated with the prefrontal cortex. *Journal of Neuroscience*, 17(8), 2921–2927.
24. Noppers, I., Olofsen, E., Niesters, M., Aarts, L., Mooren, R., Dahan, A., Kharasch, E., & Sarton, E. (2011). Effect of rifampicin on S-ketamine and s-norketamine plasma concentrations in healthy volunteers after intravenous S-ketamine administration. *Anesthesiology*, 114(6), 1435–1445.
25. Nunes, M. V., Adelino, M. P. M., Ajub, E., Quarantini, L. C., & Lacerda, A. L. T. (2018). Efficacy of esketamine in the treatment of negative symptoms in schizophrenia – A case series. *Schizophrenia Research*, 202, 394–396.
26. Ochs-Ross, R., Daly, E. J., Zhang, Y., Lane, R., Lim, P., Morrison, R. L., Hough, D., Manji, H., Drevets, W. C., Sanacora, G., Steffens, D. C., Adler, C., McShane, R., Gaillard, R., Wilkinson, S. T., & Singh, J. B. (2020). Efficacy and Safety of Esketamine Nasal Spray Plus an Oral Antidepressant in Elderly Patients With Treatment-Resistant Depression—TRANSFORM-3. *American Journal of Geriatric Psychiatry*, 28(2), 121–141.
27. Olié, E., Nobile, B., & Courtet, P. (2020). The Antisuicidal Effect of Esketamine Should Be Further Investigated. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 81(6), 0–0.
28. Parise, E. M., Alcantara, L. F., Warren, B. L., Wright, K. N., Hadad, R., Sial, O. K., Kroeck, K. G., Iñiguez, S. D., & Bolaños-Guzmán, C. A. (2013). Repeated ketamine exposure induces an enduring resilient phenotype in adolescent and adult rats. *Biological Psychiatry*, 74(10), 750–759.

ESKETAMINA: REVISIÓN SISTEMÁTICA YACTUALIZACIÓN CONCEPTUAL

29. Peltoniemi, M. A., Saari, T. I., Hagelberg, N. M., Reponen, P., Turpeinen, M., Laine, K., Neuvonen, P. J., & Olkkola, K. T. (2011). Exposure to Oral S-ketamine is unaffected by itraconazole but greatly increased by ticlopidine. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 90(2), 296–302.
30. Popova, V., Daly, E. J., Trivedi, M., Cooper, K., Lane, R., Lim, P., Mazzucco, C., Hough, D., Thase, M. E., Shelton, R. C., Molero, P., Vieta, E., Bajbouj, M., Manji, H., Drevets, W. C., & Singh, J. B. (2019). Efficacy and safety of flexibly dosed esketamine nasal spray combined with a newly initiated oral antidepressant in treatment-resistant depression: A randomized double-blind active-controlled study. *American Journal of Psychiatry*, 176(6), 428–438.
31. Saad, Z., Hibar, D., Fedgchin, M., Popova, V., Furey, M. L., Singh, J. B., Kolb, H., Drevets, W. C., & Chen, G. (2020). Effects of Mu-Opiate Receptor Gene Polymorphism rs1799971 (A118G) on the Antidepressant and Dissociation Responses in Esketamine Nasal Spray Clinical Trials. *International Journal of Neuropsychopharmacology*.
32. Schatzberg, A. F. (2019). A Word to the Wise About Intranasal Esketamine. *American Journal of Psychiatry*, 176(6), 422–424.
33. Starr, H. L., Abell, J., Larish, A., Lewis, S., DeMuro, C., Gogate, J., Jamieson, C., Daly, E., Zaki, N., & Kramer, M. (2020). Self-reported review of the value of esketamine in patients with treatment-resistant depression: Understanding the patient experience in the STRIVE Study. *Psychiatry Research*, 293(January), 113376.
34. Stultz, D. J., Stanley, N., Gills, T., Osburn, S., Burns, T., Moomaw, S., Pawlowska-Wajswol, S., & Walton, R. (2020). Three Months of Treatment With Esketamine. *The Primary Care Companion For CNS Disorders*, 22(4), 0–0.
35. Thomases, D. R., Cass, D. K., & Tseng, K. Y. (2013). Periadolescent exposure to the NMDA receptor antagonist MK-801 impairs the functional maturation of local GABAergic circuits in the adult prefrontal cortex. *Journal of Neuroscience*, 33(1), 26–34.

ESKETAMINA: REVISIÓN SISTEMÁTICA YACTUALIZACIÓN CONCEPTUAL

36. Trullas, R., & Skolnick, P. (1990). Functional antagonists at the NMDA receptor complex exhibit antidepressant actions. *European Journal of Pharmacology*, 185(1), 1–10.
37. Wajs, E., Aluisio, L., Holder, R., Daly, E. J., Lane, R., Lim, P., George, J. E., Morrison, R. L., Sanacora, G., Young, A. H., Kasper, S., Sulaiman, A. H., Li, C.-T., Paik, J.-W., Manji, H., Hough, D., Grunfeld, J., Jeon, H. J., Wilkinson, S. T., ... Singh, J. B. (2020). Esketamine Nasal Spray Plus Oral Antidepressant in Patients With Treatment-Resistant Depression. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 81(3), 0–0.
38. Wilkinson, S. T., Howard, D. H., & Busch, S. H. (2019). Psychiatric practice patterns and barriers to the adoption of esketamine. In *JAMA - Journal of the American Medical Association* (Vol. 322, Issue 11, pp. 1039–1040). American Medical Association.
39. Williams, N. R., Heifets, B. D., Blasey, C., Sudheimer, K., Pannu, J., Pankow, H., Hawkins, J., Birnbaum, J., Lyons, D. M., Rodriguez, C. I., & Schatzberg, A. F. (2018). Attenuation of antidepressant effects of ketamine by opioid receptor antagonism. *American Journal of Psychiatry*, 175(12), 1205–1215.
40. Zanos, P., Moaddel, R., Morris, P. J., Georgiou, P., Fischell, J., Elmer, G. I., Alkondon, M., Yuan, P., Pribut, H. J., Singh, N. S., Dossou, K. S. S., Fang, Y., Huang, X. P., Mayo, C. L., Wainer, I. W., Albuquerque, E. X., Thompson, S. M., Thomas, C. J., Zarate, C. A., & Gould, T. D. (2016). NMDAR inhibition-independent antidepressant actions of ketamine metabolites. *Nature*, 533(7604), 481–486.
41. Zanos, P., Thompson, S. M., Duman, R. S., Zarate, C. A., & Gould, T. D. (2018). Convergent Mechanisms Underlying Rapid Antidepressant Action. In *CNS Drugs* (Vol. 32, Issue 3, pp. 197–227). Springer International Publishing.
42. Zheng, W., Cai, D. Bin, Xiang, Y. Q., Jiang, W. L., Sim, K., Ungvari, G. S., Huang, X., Huang, X. X., Ning, Y. P., & Xiang, Y. T. (2020). Adjunctive intranasal esketamine for major depressive disorder: A systematic review of randomized double-blind controlled-placebo studies. *Journal of Affective Disorders*, 265(November 2019), 63–70.

ESKETAMINA: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y ACTUALIZACIÓN CONCEPTUAL

- 43.** Zimmermann, K. S., Richardson, R., & Baker, K. D. (2020). Esketamine as a treatment for paediatric depression: questions of safety and efficacy. *The Lancet Psychiatry*, 7(10), 827–