



INTERPSIQUIS

Congreso Virtual Internacional de Psiquiatría,
Psicología y Salud Mental

KETAMINA, DE SU USO RECREATIVO, A SU USO COMO ANTIDERESIVO

KETAMINE, FROM ITS RECREATIONAL USE TO ITS DEVELOPMENT AS AN ANTIDEPRESSANT

Carmen María Capella Meseguer, Eva Rodríguez Vázquez, Óscar Martín Santiago

carmencapella@gmx.com

Ketamine, Esketamine, drogas ilícitas, Depresión, anestésicos

Ketamine, Esketamine, Illicit Drugs, Depression, Dissociative Anesthetics

RESUMEN

La ketamina es una sustancia sintética, comercializada como anestésico. Fue sintetizada por primera vez en 1962, cuando se buscaban nuevos anestésicos que provocasen menos efectos adversos y tuvieran mayor seguridad y eficacia. En 1970 la FDA aprueba su uso y comienza a ser muy utilizada como anestésico en la guerra de Vietnam.

Es un antagonista del glutamato en los receptores NMDA. Se administra por vía inyectable, intramuscular, oral o inhalada. Sus efectos son rápidos, poco duraderos y dosis dependiente. Puede provocar cambios perceptivos, con sensación de irrealidad.

Según la cantidad utilizada el perfil de acción varía: a dosis altas produce anestesia por disociación durante un periodo breve, entre 5 y 25 minutos, y a dosis bajas induce alteraciones de la percepción, que pueden llegar a ser intensas.

Se postula que sus primeros usos como droga recreativas se dieron en los veteranos de la guerra de Vietnam. En los últimos años, su uso ilegal se ha generalizado, el perfil del consumidor actual suele ser el de un policonsumidor, usándose a menudo combinada con otras drogas.

KETAMINA, DE SU USO RECREATIVO, A SU USO COMO ANTIDERESIVO

Recientemente, su uso a dosis bajas ha sido investigado como antidepresivo. Se ha postulado que su acción sobre el sistema glutamatérgico puede mediar en su efecto sobre la fisiopatología de los trastornos del estado de ánimo, aunque este efecto también puede ser mediado por su efecto sobre otros sistemas de neurotransmisión. En 2019 la FDA aprobó el uso del aerosol de esketamina, forma racémica de ketamina, para el tratamiento de la depresión resistente.

ABSTRACT

Ketamine is a synthetic substance, commercialized as an anesthetic. It was first synthesized in 1962, when new anesthetics that caused fewer adverse effects and had greater safety and efficacy were sought. In 1970 the FDA approved its use and it began to be widely used as an anesthetic in the Vietnam War.

It is a glutamate antagonist at NMDA receptors. It is administered by injection, intramuscular, oral or inhaled. Its effects are fast, short-lived and dose-dependent. It can cause perceptual changes, with a sensation of unreality.

Depending on the amount used, the action profile varies: at high doses it produces anesthesia by dissociation during a brief period, between 5 and 25 minutes, and at low doses it induces alterations of perception, which can become intense.

It is postulated that its first uses as a recreational drug were in veterans of the Vietnam War. In the last years, its illegal use has increased, the profile of the current consumer is usually a poly-consumer, and it is often used in combination with other drugs.

Recently, its use at low doses has been investigated as an antidepressant. It has been postulated that its action on the glutamatergic system may mediate its effect on the pathophysiology of mood disorders, although this effect may also be mediated by its effect on other neurotransmitter systems. In 2019 the FDA approved the use of esketamine spray, a racemic form of ketamine, for the treatment of resistant depression.

KETAMINA, DE SU USO RECREATIVO, A SU USO COMO ANTIDERESIVO

DESARROLLO DE LA KETAMINA, HISTORIA Y UTILIZACIÓN. HABLAR SOBRE LOS ORÍGENES DE LA KETAMINA COMO ANESTÉSICO

La ketamina es un anestésico general, no-barbitúrico, de acción rápida que produce un estado anestésico caracterizado por analgesia profunda, reflejo laringo-faríngeo normal y tono musculoesquelético normal o ligeramente aumentado. También produce estimulación cardiorrespiratoria suave, aunque en ocasiones puede producir depresión respiratoria.

La ketamina, derivado de la fenciclidina, fue sintetizada por primera vez en 1962, por el químico Calvin Stevens en los laboratorios Parke-Davis en Detroit (Michigan), cuando se buscaban nuevos anestésicos que provocasen menos efectos adversos y tuvieran mayor seguridad y eficacia.

En el año 1956 se sintetizó la fenciclidina, que puede ser considerada la madre de la ketamina, que se ensayó en animales como fármaco anestésico y tras certificarse su falta de toxicidad en los monos, es usada por vez primera en humanos en el Detroit Receiving Hospital. Su aplicación en humanos resultó ser a nivel de toxicidad igualmente segura, sin embargo, se observaron casos de alteraciones mentales tipo delirium duradero, en los pacientes que habían recibido anestesia con este fármaco. Estos referían sentir "sensación de flotar, no sentir sus miembros", tras reportarse estos casos, los laboratorios Parke-Davis contactaron con el neurólogo John Stirling Meyer, quien concluyó que la fenciclidina producía un síndrome de privación sensorial por mediación central. En esos años, en el campo de la psiquiatría se realizaban estudios sobre la posible relación de la privación sensorial y la esquizofrenia. Desde el departamento de psiquiatría de la *Lafayette Clinic*, asociado a la Wayne University, se interesaron en el estudio de la fenciclidina. Se realizaron bajo la supervisión del Dr. Luby, estudios experimentales para determinar sus efectos en 9 sujetos sanos en comparación a 9 sujetos con esquizofrenia. En ambos grupos se determinó que la sustancia producía efectos similares a la esquizofrenia. Posteriormente se realizaron más estudios sobre esta molécula, quedando claro que su uso en humanos era inaceptable por sus efectos a nivel mental y la duración de estos.

A pesar de su repercusión mental, que desaconsejaba su uso, el perfil de toxicidad de la fenciclidina era muy seguro, por lo que se apostó por seguir estudiando moléculas derivadas de la fenciclidina cuyos efectos secundarios a nivel mental tuvieran menor duración. Se encontró una molécula que producía anestesia de manera eficaz y cuyo tiempo de acción era menor, por lo que se seleccionó para realizar pruebas en humanos.

KETAMINA, DE SU USO RECREATIVO, A SU USO COMO ANTIDERESIVO

La molécula recibió el número de ensayo CI-581 y es conocida hoy en día como ketamina. En el año 1964 fue probada por vez primera en humanos, en concreto en 20 reclusos de la prisión de Jackson, que se ofrecieron voluntarios, de la mano de los farmacólogos Edward Domino y Guenter Corssen. El primer uso en humano fue el 3 de agosto de 1964, de forma intravenosa, los farmacólogos aumentaron progresivamente la dosis del fármaco pasando de no producir ningún efecto a generar anestesia. La incidencia de efectos secundarios fue de uno de cada tres voluntarios, lo que se describió como un éxito. La mayoría de los sujetos describieron experiencias extrañas como la sensación de estar flotando o de no tener sensibilidad en brazos y piernas. Nuevamente se solicitó consejo psiquiátrico al Dr. Luby, quien concluyó que la molécula ensayada tenía propiedades "esquizofrenicomiméticas", desaconsejando su uso en humanos. A pesar de esta recomendación, dado que en los pacientes en los que se generaban esta serie de síntomas presentaban una posterior y rápida recuperación, los ejecutivos de la farmacéutica Parke-Davis decidieron continuar con los ensayos de la molécula.

En el año 1966, la ketamina es patentada por los laboratorios Parke-Davis, bajo el nombre de *Ketalar*.

Es aprobada en 1970 por la FDA y desde entonces se introduce en la clínica hospitalaria. comienza a ser muy usada como anestésico general por el ejército americano en la guerra de Vietnam, donde es apodada "droga compañero" ya que podía ser administrada por un compañero, dado su menor perfil de efectos secundarios y mayor seguridad en comparación a otros anestésicos usados previamente, como la fenciclidina. Debido a sus propiedades y capacidad de producir hipnosis, analgesia y amnesia se describió como "droga única", es el único fármaco utilizado en la práctica clínica que produce estos tres efectos importantes al mismo tiempo.

Uno de los responsables de su desarrollo, el farmacólogo Edward Domino, narra en su artículo, "*Taming the Ketamine*", sobre el desarrollo de la molécula, cómo inicialmente querían bautizarla como "anestésico soñador" pero que desde los laboratorios desaconsejaron este nombre, y que fue su esposa la que lo bautizó con el nombre de "anestésico disociativo" nombre por el que se le conoce hoy en día.

En contra de lo que sucedió con otros anestésicos generales, cuyo uso se difundió y posteriormente se dejaron de utilizar por la aparición de otros fármacos con mayor seguridad,

KETAMINA, DE SU USO RECREATIVO, A SU USO COMO ANTIDERESIVO

la ketamina cuenta con más de 50 años de uso, siendo cada vez mayor la experiencia de su uso como anestésico y aportando datos de indiscutible seguridad en situaciones clínicas específicas como la sedación o inmovilización en pacientes pediátricos, la analgesia profunda en pacientes con grandes quemados y necesidad de realización de curas, o como anestésico de "batalla", recordando su uso inicial en la guerra de Vietnam, en conflictos o en catástrofes naturales.

Además de en el ámbito médico, este fármaco es ampliamente utilizado en veterinaria, para manejo y contención de animales de laboratorio, transporte de animales salvajes y anestésico general.

Tras 51 años de su aprobación por la FDA, la ketamina sigue siendo un fármaco que genera controversia por los efectos mentales que produce, uno de sus creadores, el Dr. Domino, ha llegado incluso a decir "siento tristeza y alarma ante los estragos que produce en humanos". A pesar de esta polémica asociada a su uso en torno a sus efectos mentales, debido a su perfil de acción se ha ganado a lo largo de este medio siglo de historia un lugar en la anestesiología contando con indicaciones abaladas por la literatura médica mundial.

MECANISMO DE ACCIÓN Y EFECTOS EN SNC

La ketamina pertenece al grupo farmacoterapéutico de los anestésicos generales, es un anestésico disociativo, no-barbitúrico, de acción rápida y ultracorta, único antagonista del receptor NMDA utilizado en la práctica clínica.

Además de las propiedades anestésicas, cuenta también con acción amnésica y analgésica. La ketamina tiene actividad simpaticomimética, dando lugar a taquicardia, hipertensión, incremento del consumo de oxígeno cerebral y miocárdico, incremento del flujo sanguíneo cerebral e incremento de la presión intraocular e intracraneal. También es ketamina es un potente broncodilatador.

Los efectos clínicos observados tras la administración de ketamina incluyen: incremento de la presión sanguínea, incremento del tono muscular (pudiendo asemejarse a catatonía), apertura de los ojos (normalmente acompañada de nistagmus) e incremento del consumo de oxígeno miocárdico.

KETAMINA, DE SU USO RECREATIVO, A SU USO COMO ANTIDERESIVO

La ketamina se metaboliza en el hígado y se elimina por la orina.

En la ficha técnica se recoge que el fármaco está indicado como anestésico en intervenciones diagnósticas y quirúrgicas que no requieran relajación muscular. Aunque la ketamina está más indicada para intervenciones cortas, también se puede utilizar para intervenciones de mayor duración, mediante el empleo de dosis adicionales.

Tiene dos bandas diferentes de acción, según las cantidades: dosis altas (2 mg por kg intravenoso o 10 mg por kg intramuscular) producirán anestesia por disociación durante un periodo breve, entre 5 y 25 minutos. Mientras que dosis bajas o muy bajas (0,2-1 mg por kg) inducen experiencias visionarias de notable intensidad, durante una o dos horas.

La ketamina produce sedación, inmovilidad, amnesia y marcada analgesia. Genera un estado mental peculiar, en el que los pacientes no parecen estar dormidos ni anestesiados, sino más bien "desconectados" de su ambiente o situación, lo que se denomina disociación. El estado anestésico producido por ketamina ha sido denominado por este efecto anestesia disociativa debido a que interrumpe, de forma selectiva, las vías de asociación cerebral antes de producir el bloqueo sensorial somático. La ketamina puede deprimir selectivamente el sistema tálamo-neocortical antes de bloquear significativamente los sistemas límbico y reticular activador.

Con el fin de disminuir los efectos mentales de la ketamina se llevaron a cabo estudios en los que se realizaba el uso combinado de ésta con otros fármacos sedantes o tranquilizantes como el diazepam, midazolam o propranolol son utilizados para disminuir estos efectos.

Efectos en SNC

Se han propuesto numerosas hipótesis para explicar los efectos de la ketamina, incluyendo la unión a los receptores del N-metil-D-aspartato (receptores NMDA) en el sistema nervioso central. La actividad sobre los receptores NMDA puede ser la principal responsable de la analgesia, así como de los efectos mentales de ketamina, aunque la acción única sobre estos receptores no puede ser suficiente para explicar la producción de anestesia o analgesia por la ketamina. Se postula su interacción con receptores opiáceos a nivel central y espinal y la interacción con receptores colinérgicos de tipo muscarínico, de la norepinefrina y de la serotonina también estén involucrados en el efecto de la ketamina.

KETAMINA, DE SU USO RECREATIVO, A SU USO COMO ANTIDERESIVO

Receptores NMDA

Los receptores NMDA se encuentran abundantemente distribuidos por el SNC y están relacionados con procesos como el aprendizaje, la memoria, el desarrollo neural y la respuesta al dolor. Los receptores NMDA han sido implicados en la percepción del dolor y en el desarrollo de dolor crónico. El glutamato es el principal neurotransmisor excitador del SNC, se une a diferentes receptores, incluyendo los receptores NMDA. La ketamina es un antagonista de los receptores NMDA. Esta propiedad se cree que pueda estar asociada a su perfil de acción antidepressiva.

La ketamina antagoniza los receptores NMDA de las interneuronas gabaérgicas, bloquea la inhibición mediada por GABA del glutamato por las neuronas piramidales. Es decir, antagoniza un complejo receptorial que tiene función inhibitoria, al final desbloquea la producción de glutamato y de manera concomitante se liga a receptores AMPA y al estar bloqueados los receptores NMDA por la ketamina activa la liberación de factores neurotróficos.

El GABA es el principal inhibidor, bloquea la inhibición mediada por GABA del glutamato en neuronas piramidales, antagoniza un complejo receptorial que normalmente tiene función inhibitoria, desbloquea la producción de glutamato y de manera concomitante se liga a receptores AMPA y al estar bloqueados los receptores NMDA por la ketamina activa la liberación de factores neurotróficos que en último término produce un aumento de la densidad de las espinas dentríticas, un aumento de la densidad intersináptica y una consolidación sináptica.

Receptores opioides

La afinidad de la ketamina por los receptores opiáceos es controvertida, parece que el responsable de su interacción con los receptores opiáceos es un enantiómero de la ketamina. Esta afinidad explicaría su eficacia en el tratamiento del dolor.

Otros receptores

Otros receptores pueden estar involucrados en la acción de la ketamina, ya que el bloqueo de los receptores de la noradrenalina y la serotonina atenúan la acción analgésica de la ketamina. Así mismo, la ketamina, también interactúa con los receptores colinérgicos muscarínicos. Los receptores AMPA también están involucrados en la neurotransmisión del glutamato.

KETAMINA, DE SU USO RECREATIVO, A SU USO COMO ANTIDERESIVO

PERFIL DE CONSUMO Y ABUSO

La ketamina se puede administrar de forma efectiva por varias vías como intranasal, intravenosa o subcutánea. Su presentación farmacéutica es en forma de líquido inyectable. En su uso como sustancia lúdica, la vía más utilizada para su consumo es la intranasal, esnifándose de manera similar a la cocaína. Además de en polvo, se puede encontrar en forma líquida, cristales, pastillas o cápsulas. A veces, puede estar mezclada con otras sustancias como efedrina o cafeína.

A nivel popular se conoce con distintos nombres: *Bump, CatValium, K, Ket, Kit Kat, Special K, Super Acid, Vitamina K, Mezcla de mono o Negocio de mono.*

Entre los años sesenta y setenta se popularizó el uso de drogas por parte de la población joven. Se postula que los primeros usos de la ketamina como sustancia recreativa se dieron en los veteranos retornados de la guerra de Vietnam y posteriormente empezaron a aparecer descripciones de casos de abuso entre profesionales de la salud. Sin embargo, su uso recreativo no se popularizó hasta mediados de los años noventa, se cree que coincidiendo con una caída de la pureza de la cocaína que se distribuía en occidente. El aumento de su uso también se debió en parte al éxito y popularidad del ocio nocturno y sobre todo de las fiestas tipo *rave*, asociadas a un auge de la música electrónica de baile y al uso de sustancias para acompañarlas.

Además de en ámbitos festivos, es también habitual, debido a sus efectos que se consume en ambientes tranquilos.

No existe un perfil determinado de consumidor de ketamina, suele ser el de un policonsumidor, ya que a menudo se usa combinada con otras drogas como la cocaína, speed o cannabis.

Con el fin de disminuir los efectos mentales de la ketamina se llevaron a cabo estudios en los que se realizaba el uso combinado de esta con otros fármacos sedantes o tranquilizantes como el diazepam, midazolam o propanolol, cuyo uso ha sido beneficioso para disminuir estos efectos.

Por parte de los consumidores de esta sustancia los efectos deseados son básicamente los hipnóticos, analgésicos y psicodélicos.

KETAMINA, DE SU USO RECREATIVO, A SU USO COMO ANTIDERESIVO

Se realizó un estudio sobre el uso de ketamina en 2155 jóvenes que visitaron la exposición itinerante "A toda pastilla", en la que se obtuvieron respuestas por parte de estos como: "sirve para alucinar", "para conocerte más y mejor", "para viajar y tener viajes maravillosos" o "mejorar el estado de ánimo".

Según datos de las estadísticas del *Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones*, donde la ketamina aparece en el subapartado, de nuevas sustancias psicoactivas, vemos en la tabla expuesta, que la ketamina es dentro de este subapartado la sustancia con mayor prevalencia de consumo, siendo este mucho mayor en hombres.

Prevalencia de consumo de nuevas sustancias psicoactivas alguna vez en la vida en la población de 15-64 años, según sexo y edad (%). España, 2017.

	15-64 años			15-24 años			25-34 años			35-44 años			45-54 años			55-64 años		
	T	H	M	T	H	M	T	H	M	T	H	M	T	H	M	T	H	M
Nuevas sustancias	1,1	1,7	0,5	1,3	1,9	0,7	2,0	3,3	0,7	1,1	1,5	0,6	0,9	1,6	0,2	0,1	0,2	0,0
Ketamina	0,5	0,9	0,2	0,5	0,7	0,2	1,2	2,0	0,3	0,6	0,8	0,3	0,5	0,8	0,2	0,1	0,1	0,0
Spice	0,4	0,7	0,2	0,7	1,0	0,3	0,9	1,6	0,3	0,3	0,5	0,1	0,3	0,6	0,1	0,1	0,1	0,0
Mefedrona	0,1	0,1	0,0	0,2	0,1	0,2	0,1	0,2	0,1	0,0	0,1	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0
Salvia divinorum	0,2	0,3	0,1	0,3	0,3	0,2	0,2	0,4	0,0	0,1	0,2	0,1	0,2	0,4	0,0	0,1	0,1	0,0
Ayahuasca	0,1	0,2	0,1	0,0	0,0	0,1	0,2	0,3	0,1	0,2	0,2	0,1	0,2	0,3	0,1	0,1	0,2	0,0

FUENTE: OEDA. Encuesta sobre Alcohol y Drogas en España (EDADES).

Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones. Estadísticas 2019. Alcohol, tabaco y drogas ilegales en España. Editado por Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. NIPO: 731-19-091-2

En esta misma fuente, observamos también que desde 2011 a 2017 la prevalencia de uso ha ido disminuyendo, pasando de un 1,1 en 2011 a un 0,5 en datos del año 2017. Esta tendencia en líneas generales parece común al resto de sustancias psicoactivas.

KETAMINA, DE SU USO RECREATIVO, A SU USO COMO ANTIDERESIVO

Prevalencia de consumo de nuevas sustancias psicoactivas alguna vez en la vida y en los últimos 12 meses en la población de 15-64 años (%). España, 2011-2017.

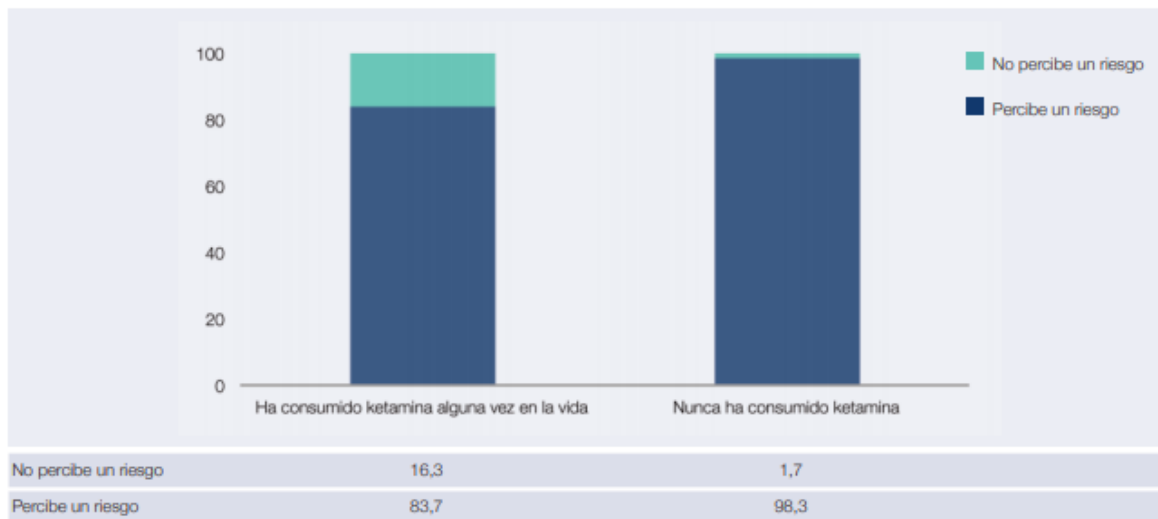
	Alguna vez en la vida				Últimos 12 meses			
	2011	2013	2015	2017	2011	2013	2015	2017
Ketamina	1,1	0,8	0,7	0,5	0,8	0,1	0,1	0,1
Spice	1,1	0,5	0,8	0,4	0,8	0,1	0,1	0,1
Mefedrona	0,4	0,1	0,2	0,1	0,3	0,0	0,0	0,0
Salvia divinorum	-	0,5	0,5	0,2	-	0,1	0,1	0,0
Ayahuasca	-	-	-	0,1	-	-	-	0,0

FUENTE: OEDA. Encuesta sobre Alcohol y Drogas en España (EDADES).

Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones. Estadísticas 2019. Alcohol, tabaco y drogas ilegales en España. Editado por Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. NIPO: 731-19-091-2

Esta disminución en su uso, puede estar relacionada con la percepción por parte de la población de riesgo asociado a su uso. Esta percepción, como se observa en la tabla adjunta, es menor en aquellos pacientes que han consumido al menos una vez en la vida ketamina, pero aun así en el grupo de personas que habían consumido esta sustancia encontramos que un 83,7% de ellos percibe riesgo en su consumo.

Percepción de riesgo ante el consumo una vez o menos al mes de ketamina (porcentaje de población de 15-64 años que piensa que esta conducta de consumo puede producir muchos o bastantes problemas) según se hayan consumido alguna vez en la vida o no (%). España, 2017.



FUENTE: OEDA. Encuesta sobre Alcohol y Drogas en España (EDADES).

KETAMINA, DE SU USO RECREATIVO, A SU USO COMO ANTIDERESIVO

Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones. Estadísticas 2019. Alcohol, tabaco y drogas ilegales en España. Editado por Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. NIPO: 731-19-091-2

Por reglas generales, la dosis psicoactiva media es menor que la usada para anestesia, es aproximadamente una quinta parte de la dosis anestésica habitual. Una típica dosis intranasal oscila entre los 25 y los 400 mg, mientras que las dosis para consumo oral serían más elevadas. A los 10-20 minutos del consumo, dependiendo de la dosis, comienzan a presentarse sus efectos, con tiempos distintos para cada uno de ellos. El tiempo de duración total de los efectos del consumo sería alrededor de las dos horas. Sus efectos dependen de la composición, la dosis, la vía de administración, el entorno en que se consuma y las características del consumidor como el peso, la edad o la personalidad.

NUEVOS USOS E INDICACIONES PARA PSIQUIATRÍA

Hasta la fecha, la ketamina se ha usado como analgésico y anestésico. Sin embargo, el efecto antidepresivo de la ketamina es intuitivo al menos desde el inicio de su utilización, el propio Dr. Domino, uno de los artífices de su creación comenta como esta sustancia era usada como droga de abuso, por los pacientes ingresados en el departamento de psiquiatría de la *Lafayette Clinic*, muchos de los cuales sufrían depresión y decían que mejoraba de manera rápida con el uso de ketamina.

Recientemente, su uso a dosis bajas ha sido investigado como antidepresivo. En 2019 la FDA aprobó el uso del aerosol de S-ketamina, forma racémica de ketamina, para el tratamiento de la depresión resistente.

La ketamina es una mezcla racémica de dos enantiómeros, la S-ketamina y la R-ketamina. La ketamina y la S-ketamina pueden aliviar rápida y transitoriamente la depresión mayor unipolar resistente al tratamiento y la ideación suicida.

El mecanismo de acción del rápido efecto antidepresivo de la ketamina no es conocido. Dada la implicación del sistema glutamatérgico en la fisiopatología de los trastornos del estado de ánimo, se postula la posibilidad de acelerar el efecto antidepresivo con la administración de antagonistas NMDA como la ketamina.

KETAMINA, DE SU USO RECREATIVO, A SU USO COMO ANTIDEPRESIVO

La ketamina muestra afinidad por múltiples receptores. Se ha postulado que su acción sobre el sistema glutamatérgico puede mediar en su efecto sobre la fisiopatología de los trastornos del estado de ánimo, aunque este efecto también puede ser mediado por su efecto sobre otros sistemas de neurotransmisión. El antagonismo de los receptores NMDA se cree que pueda ser el responsable de la acción antidepresiva de la ketamina, en los estudios realizados con la forma rracémica de la R-ketamina esta no era efectiva en el tratamiento de la clínica depresiva. Sin embargo, al realizar la prueba con el otro enantiómero de la ketamina, la S-ketamina, cuya acción sobre los receptores NMDA es de mayor potencia, sí que se observó efecto antidepresivo. Otros antagonistas NMDA, como la memantina, también han sido estudiados por sus posibles efectos antidepresivos, siendo cuestionada su eficacia, que en el caso de la memantina se ha descartado.

Diferentes estudios han examinado el mecanismo de acción de la ketamina a nivel de las estructuras cerebrales. Como ejemplo, los estudios de neuroimagen funcional en pacientes con depresión resistente al tratamiento sugerían que la ketamina mejoraría la clínica depresiva activando la corteza cingulada anterior y aumentando la conectividad entre la ínsula y la red neuronal por defecto. También se cree que el factor de crecimiento endotelial neuronal de la corteza prefrontal mediaría la rápida acción antidepresiva de la ketamina. Otro estudio preclínico que administraba ketamina a roedores con depresión inducida genéticamente o por exposición a estrés, encontró que la actividad neuronal en la habénula cerebral disminuía a niveles de roedores controles sin depresión cuando se les administraba ketamina. El comportamiento de los roedores con depresión inducida al administrarles ketamina, se asemejaba al de los roedores control.

Otro dato observado es que el BDNF, el factor neurotrófico en el SNC, aumenta con el uso de ketamina y esketamina.

Aunque los datos de la ketamina son preliminares, parecen esperanzadores. La ketamina destaca por su sorprendente rapidez en la acción, con eficacia antidepresiva en horas, eliminando la latencia de respuesta de los fármacos conocidos. Una infusión de ketamina intravenosa se demostró superior a placebo en el tratamiento del Trastorno Depresivo Mayor resistente, con una acción significativa desde el primer día de administración y persistente desde primera semana. La superioridad no solo se observó en la respuesta, sino también en la remisión, con tasas de respuesta de 70% y 30% de remisión con una sola dosis.

KETAMINA, DE SU USO RECREATIVO, A SU USO COMO ANTIDEPRESIVO

Además, el efecto ante la ideación suicida parece específico e independiente de la acción antidepresiva.

Otro dato que recomendaría su uso es que el síndrome de discontinuación era equivalente a placebo, en contraposición a otros fármacos antidepresivos.

El mecanismo de acción de la ketamina como antidepresivo de rápida acción es a día de hoy desconocido, los estudios indican que la ketamina muestra afinidad por diversos receptores.

En el caso de utilizarse ketamina como antidepresivo para la depresión unipolar resistente es preciso determinar los aspectos relacionados con su administración, como el lugar, la dosis, frecuencia y uso concomitante de otros fármacos. Algunos estudios recomiendan el uso conjunto con otro fármaco antidepresivo, lo que favorecería la transición a este último, una vez finalizado el tratamiento con ketamina.

Al igual que sucediese en sus primeros usos como anestésico los efectos secundarios en el uso de S-ketamina intranasal como antidepresivo, siguen siendo un aspecto reseñable en este fármaco. Parece que cuando se administraba S-ketamina intranasal los efectos secundarios eran el doble comparados con placebo. Estos efectos incluían episodios disociativos, efectos psicoticomiméticos, y efectos a nivel vascular como elevación de cifras tensionales o taquicardia. La mayoría de los efectos secundarios se resolvieron de manera rápida.

Los estudios actuales sobre la ketamina y el posible uso que se espera de ella son un claro reflejo del movimiento pendular de la ciencia. Cuando en el año 1956 se sintetizó en los laboratorios Parke-Davis la fenciclidina, esta tuvo que ser descartada como anestésico en humanos por sus efectos psicodélicos. Derivada de esta molécula se extrajo la ketamina, que, aunque continuaba con efectos de este tipo, estos eran de menor duración, por lo que su uso como anestésico fue aprobado por la FDA en 1970 y generalizado en las décadas posteriores. Dados estos efectos mentales es utilizada como droga de abuso, siendo una sustancia ampliamente conocida con este fin. Aunque sus efectos antidepresivos se intuían desde los inicios tanto en su uso anestésico como en su uso como droga de abuso, su utilidad en el campo de la depresión no ha sido estudiada hasta hace unos años.

KETAMINA, DE SU USO RECREATIVO, A SU USO COMO ANTIDERESIVO

BIBLIOGRAFÍA

1. Farmacología y uso clínico de la ketamina. Revista CES Medicina Veterinaria y Zootecnia, volumen 4, número 1, enero-junio de 2009, pp 68-79. Cruz A., Jorge Mario;Giraldo, Carlos Eduardo; Fernández Edwin Fernando; Tovar, Óscar Eduardo
2. Ketamine and postanesthetic emergence reactions. Domino E. F. Status of ketamine in anaesthesiology. Ann Arbor: NPP books, 1900: 17-25. Albin M S, Bunegin L, García C.
3. Ketamine and esketamine for treating unipolar depression in adults: Administration, efficacy, and adverse effects. M. Thase, K. R. Connolly. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/ketamine-and-esketamine-for-treating-unipolar-depression-in-adults-administration-efficacy-and-adverse-effects/abstract/4>
4. Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones. Estadísticas 2019. Alcohol, tabaco y drogas ilegales en España. Editado por Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. NIPO: 731-19-091-2
5. Historia general de las drogas. A.Escohotado. 1998Espasa Calpe, S. A. Madrid.
6. Antidepressant efficacy of ketamine in treatment-resistant major depression: a two-site randomized controlled trial. Murrough JW, Iosifescu DV, Chang LC, Al Jurdi RK, Green CE, Perez AM, Iqbal S, Pillemer S, Foulkes A, Shah A, Charney DS, Mathew SJ, Am J Psychiatry. 2013;170(10):1134.
7. Double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial of intravenous ketamine as adjunctive therapy in treatment-resistant depression (TRD).Fava M, Freeman MP, Flynn M, Judge H, Hoepfner BB, Cusin C, Ionescu DF, Mathew SJ, Chang LC, Iosifescu DV, Murrough J, DeBattista C, Schatzberg AF, Trivedi MH, Jha MK, Sanacora G, Wilkinson ST, Papakostas GI
8. Mol Psychiatry. 2020;25(7):1592. Epub 2018 Oct 3.
9. Ketamine for Depression, 2: Diagnostic and Contextual Indications.Andrade C, J Clin Psychiatry. 2017;78(5):e555.