



Esketamina: ¿La solución?

Psicología, 01/09/2019



El martes, 5 de marzo (2019), la Food and Drug Administration estadounidense aprobó el primer medicamento antidepresivo de acción rápida, en una formulación inhabitual para este tipo de medicamentos (spray nasal), dirigido a pacientes, bien refractarios a los tratamientos convencionales, o que precisen una respuesta urgente debido a su elevado riesgo de suicidio.

No se trata de un nuevo medicamento, sino de uno de los estereoisómeros (S) de un fármaco, la ketamina, usado desde hace muchos años como anestésico; y durante las décadas de 1980 y 1990 muy empleado ilegalmente con denominaciones como special K, y otros nombres, por sus efectos alucinatorios, descritos como «sensaciones extracorpóreas».

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

El curso de tratamiento recomendado con esketamina (Spravato®) consiste en la administración por inhalación dos veces por semana, durante 4 semanas, con dosis de refuerzo (técnicamente: «dosis de rescate») si no se consigue un control adecuado. El tratamiento con esketamina se debe asociar a un tratamiento de base con alguno de los clásicos antidepresivos por vía oral.

Dadas las especiales circunstancias de este tratamiento, se ha de administrar en un entorno hospitalario, supervisando al paciente durante las siguientes dos horas. Se contraindica que se conduzca o maneje maquinaria peligrosa durante el día de tratamiento.

La esketamina (S-ketamina), como la ketamina (mezcla racémica de los dos estereoisómeros, S y R), tiene potencial de abuso, pudiendo desencadenar episodios psicóticos.

Los antidepresivos más prescritos hoy día son los «inhibidores de la recaptación de serotonina» o los «inhibidores mixtos de recaptación de serotonina y noradrenalina». Todos ellos tienen un período de latencia de 3 o 4 semanas antes de que sus efectos terapéuticos se hagan manifiestos.

En este contexto, la esketamina puede suponer una verdadera novedad. Por su inmediatez de acción se podría comparar con la terapia electroconvulsiva (electroshock) pero realizada mediante la inhalación de un fármaco durante un tiempo limitado (4 semanas).

Durante la evaluación clínica de la esketamina, se ha identificado un metabolito que podría ser útil como medicamento antidepresivo.

En los ensayos clínicos realizados, financiados por el laboratorio comercializador, Janssen Pharmaceuticals Inc., los pacientes se distribuyeron de manera aleatoria y con doble-ocultación («doble-ciego»), en dos grupos, tratados respectivamente con esketamina («grupo de estudio») o placebo («grupo placebo»). Durante un estudio de 1 mes (duración de un ciclo de tratamiento con esketamina), los pacientes del «grupo de estudio» redujeron su puntuación en las escalas de valoración de la

enfermedad depresiva en 21 puntos, y los del «grupo placebo» solo en 17.

Sin embargo, en otro estudio, también financiado por Janssen Pharmaceuticals, Inc., las diferencias entre los grupos «de estudio» y «placebo» no fueron estadísticamente significativas.

Como criterio general, antes de aprobar un nuevo medicamento la Food and Drug Administration (FDA) suele exigir resultados favorables en al menos dos ensayos clínicos a corto plazo. Sin embargo, la FDA ha sido menos exigente en el caso de la esketamina, aceptando como criterio el índice de recaídas en personas que respondieron de manera favorable a un primer ciclo de tratamiento. En este sentido, Janssen Pharmaceuticals Inc., notificó un índice de recaída del 25% tras un ciclo de tratamiento, en relación con un 45% en el grupo que recibió spray placebo. Todos los participantes del ensayo tenían diagnóstico confirmativo de depresión refractaria a tratamientos convencionales.

Una de las cuestiones no resuelta es si la esketamina inhalada tiene ventajas objetivas en relación a la ketamina intravenosa.

Glen Brooks, fundador y director médico del New York Ketamine Infusions, una clínica privada de Manhattan, New York declaró haber tratado a más de 2.300 personas de todas las edades con infusiones intravenosas de ketamina, bajo diagnósticos tan variados como «síndrome de estrés posttraumático», ansiedad generalizada, trastorno obsesivo-compulsivo, y depresión.

Las experiencias no regladas con la administración de infusiones intravenosas de ketamina indican que las respuestas son más favorables en adolescentes y adultos jóvenes que en personas de edad avanzada. Esta observación es concordante con la información suministrada por Janssen Pharmaceuticals, según la que, a partir de 65 años, la eficacia de la esketamina no es significativamente superior a la observada con placebo.

La ketamina se desarrolló hace más de medio siglo como una alternativa más segura a la fenciclidina (también conocida como PCP). La ketamina se ha utilizado en entornos tan diversos como los quirófanos hospitalarios, los campos de batalla y las clínicas pediátricas. Durante la anestesia con ketamina el paciente permanece con los ojos abiertos. Parece actuar «desconectando» las regiones medias del cerebro (hipocampo, tálamo, hipotálamo) con las superiores (corteza cerebral). Desde el año 1985, la ketamina se halla incluida en el listado de medicamentos esenciales de la Organización Mundial de la Salud.

A partir de la década de 1990, surgió el interés por la ketamina como potencial fármaco antidepresivo, cuando Phil Skolnick modelizó que la intervención sobre las vías neuronales glutaminérgicas (excitadoras) podría relacionarse con efectos antidepresivos.

En el año 2000, el grupo de trabajo de Robert M. Berman del Connecticut Mental Health Center y de la Yale University comunicó que dosis subanestésicas de ketamina daban lugar a un rápido alivio de las depresiones.

En el año 2006, Carlos Zarate Jr de los National Institute of Mental Health publicó que 18 personas con depresión refractaria mejoraron de manera notoria a las pocas horas de recibir una infusión intravenosa de ketamina.

Sorprende que la eficacia de la ketamina no se limite a depresión, abarcando también otras alteraciones del estado de ánimo, como la ansiedad grave y la anhedonia. Se podría hallar así justificación de los extensos usos de las infusiones intravenosas de ketamina en algunas clínicas privadas.

Uno de los aspectos más valiosos de la esketamina es la evitación de ideaciones suicidas en pacientes con depresiones muy graves.

El prospecto del nuevo fármaco incluye una advertencia de que los pacientes que tomen esketamina tienen riesgo de quedarse sedados y tener problemas con la atención, el juicio y el pensamiento. También indica que hay riesgos de abuso, de mal uso y

de pensamientos suicidas. Con respecto a que sea usada como droga recreativa se ha planteado un sistema de distribución y seguimiento del consumo muy riguroso. Para evitar el riesgo de suicidio, los pacientes que tomen el nuevo fármaco deben hacerlo en una clínica o en la propia consulta del médico deben ser monitorizados durante al menos las dos primeras horas después de tomarlo, sus datos deben ser anotados en un registro y el paciente no debe conducir el día del tratamiento. Los expertos piensan que el riesgo de abuso con la esketamina es bajo, será mucho más cara que la ketamina y más difícil de conseguir. Por último, hay algunas dudas sobre sus efectos a largo plazo.

La FDA también expresó su preocupación sobre que los pacientes pudieran sufrir algún daño debido a una disociación, una experiencia extracorpórea que puede hacer que la persona afectada sea menos consciente de aquello que la rodea. Los documentos vistos por el comité asesor incluían seis muertes, incluyendo tres suicidios, en las personas que estaba bajo tratamiento. Pero dado que las personas tenían una enfermedad grave y no hubo un patrón común en esos fallecimientos, «era difícil considerar estas muertes como relacionadas con el fármaco».

La investigación no se detiene. Johnson & Johnson está probando la esketamina como tratamiento de las personas con depresión con riesgo de suicidio y se espera que publicará los resultados de un estudio en pacientes suicidas este año. Otras empresas también están desarrollando nuevos fármacos contra la depresión. Allergan está en las últimas fases de prueba de un antidepresivo de efecto rápido, el rapastinel. Un portavoz de esta empresa dijo que esperan que las necesidades de monitorizar a los pacientes y restringir sus actividades después de la toma de rapastinel sean mínimas en comparación con lo requerido para la esketamina y que su fármaco presenta menos efectos disociativos. El rapastinel está siendo testado de forma individual, en combinación con otros tratamientos para la depresión y en pacientes que están en riesgo de suicidio. Sin embargo, las últimas noticias de la empresa al respecto, publicadas en marzo de 2019, indicaban que el rapastinel no había mostrado los resultados esperados.

Antes de usar el aerosol nasal de esketamina,

- Informe a su médico y farmacéutico si es alérgico a la esketamina, ketamina, a cualquier otro medicamento o a alguno de los ingredientes en el aerosol nasal de esketamina. Pregunte a su farmacéutico o revise la Guía del medicamento para obtener una lista de los ingredientes.
- Informe a su médico y a su farmacéutico qué medicamentos con y sin receta médica, vitaminas, suplementos nutricionales y productos a base de hierbas está tomando o tiene planificado tomar. Asegúrese de mencionar cualquiera de los siguientes: anfetaminas, medicamentos para la ansiedad, armodafinilo (Nuvigil), inhibidores de MAO como fenelzina (Nardil), procarbazina (Matulane), tranilcipromina (Parnate) y selegilina (Eldepryl, Emsam, Zelapar); otros medicamentos para enfermedades mentales, metilfenidato (Aptensio, Jornay, Metadate, otros), modafanilo, medicamentos opioides (narcóticos) para el dolor, medicamentos para las convulsiones, sedantes, pastillas para dormir y tranquilizantes. Informe a su médico si ha tomado recientemente alguno de estos medicamentos.
- Si está usando un corticosteroide nasal como ciclesonida (Alvesco, Omnaris, Zetonna) y mometasona (Asmanex) o un descongestionante nasal como oximetazolina (Afrin) y fenilefrina (Neosinefrina), úselo al menos 1 hora antes de usar el aerosol nasal de esketamina.
- Informe a su médico si tiene una enfermedad de los vasos sanguíneos en el cerebro, el pecho, el área del estómago, los brazos o las piernas; tiene malformación arteriovenosa (una conexión anormal entre las venas y arterias) o si tiene antecedentes de hemorragia en el cerebro. Su médico probablemente le dirá que no utilice el aerosol nasal de esketamina.
- Informe a su médico si alguna vez ha tenido un derrame cerebral, un ataque cardíaco, una lesión cerebral o cualquier afección que cause un aumento de la presión cerebral. Informe a su médico si ve, siente o escucha cosas que no están allí; o cree en cosas que no son ciertas. Además, informe a su médico si tiene o alguna vez ha tenido una enfermedad de las válvulas cardíacas, insuficiencia cardíaca, hipertensión (presión arterial alta), ritmo cardíaco lento o irregular, dificultad para respirar,

dolor de pecho o enfermedad hepática o cardíaca.

- Informe a su médico si está embarazada o planea quedar embarazada. Si se embaraza mientras usa el aerosol nasal de esketamina, llame a su médico de inmediato. El aerosol nasal de esketamina puede dañar al feto.
- Informe a su médico si está amamantando. No debe amamantar mientras usa el aerosol nasal de esketamina.
- Si va a someterse a una cirugía, incluyendo una cirugía dental, informe a su médico o dentista que está usando el aerosol nasal de esketamina

El aerosol nasal de esketamina puede ocasionar efectos secundarios. Informe a su médico si alguno de estos síntomas es intenso o no desaparece:

- micción frecuente, con ardor, urgente o dolorosa,
- estreñimiento
- diarrea
- boca seca
- náuseas
- vómitos
- dificultad para pensar o se siente borracho
- dolor de cabeza
- sabor inusual o metálico en la boca
- malestar nasal
- irritación de garganta
- mayor sudoración

Algunos efectos secundarios pueden ser graves. Si experimenta algunos de los síntomas que se enumeran en la sección **ADVERTENCIA IMPORTANTE**, llame a su médico inmediatamente o busque tratamiento médico de emergencia.

El aerosol nasal de esketamina puede causar otros efectos secundarios. Llame a su médico si tiene algún problema inusual mientras usa este medicamento.