

Aportación de esketamina intranasal (Spravato®) en el tratamiento de la depresión mayor resistente

C. Álamo González¹, E. Echarri Arrieta²

¹Catedrático Universitario de Farmacología. Departamento de Ciencias Biomédicas. Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares (Madrid). ²Farmacéutico de Hospital. Servicio de Farmacia. Hospital de Conxo. EOXI Santiago de Compostela (A Coruña)

RESUMEN

Clásicamente, el tratamiento farmacológico de la depresión se ha realizado con antidepresivos monoaminérgicos, que presentan una serie de limitaciones, como un lento inicio de acción, una inadecuada respuesta antidepresiva, disfunción sexual o tolerabilidad mejorable. La «hipótesis glutamatérgica de la depresión» se ha trabajado durante más de 3 décadas y por fin parece que ha dado resultados: esketamina, un isómero de la ketamina, ha demostrado, gracias a un sólido programa de desarrollo clínico, que es un antidepresivo de acción rápida, eficaz en la depresión resistente, con una tolerabilidad aceptable, lo que ha motivado su autorización en la depresión resistente en asociación con antidepresivos convencionales. Esketamina es la respuesta terapéutica a la hipótesis glutamatérgica de la depresión.

Asimismo, el tratamiento de esketamina intranasal en combinación con un antidepresivo oral ha demostrado ser eficaz y seguro en pacientes con depresión resistente al tratamiento. Los resultados de seguridad fueron consistentes en todos los estudios sin presentar efectos adversos inesperados a largo plazo.

Palabras clave: Ketamina, esketamina, mecanismo de acción, glutamato, hipótesis glutamatérgica, ensayo clínico, depresión resistente, eficacia, seguridad.

ABSTRACT

Classically, the pharmacological treatment of depression has been carried out with monoaminergic antidepressants, which present a series of limitations, such as a slow onset of action, an inadequate antidepressant response, sexual dysfunction or a tolerability that can be improved. The «glutamatergic hypothesis of depression» has been working for more than 3 decades and finally seems to have given results: esketamine, an isomer of ketamine, has shown, thanks to a robust clinical development program, that it is a fast-acting antidepressant, effective in resistant depression, with an acceptable tolerability, which has motivated its authorization in resistant depression in association with conventional antidepressants. Esketamine is the therapeutic answer to the glutamatergic hypothesis of depression.

Additionally, the intranasal esketamine treatment in combination with an oral antidepressant was shown to be effective and safe in patients with treatment-resistant depression. The safety results were consistent in all the studies, without there being any unexpected adverse effects in the long-term.

Keywords: Ketamine, esketamine, mechanism of action, glutamate, glutamatergic hypothesis, clinical trial, resistant depression, efficacy, safety.

Correspondencia:

C. Álamo González. Departamento de Ciencias Biomédicas. Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares. Madrid.

Correo electrónico: cecilio.alamo@uah.es

E. Echarri Arrieta. Servicio de Farmacia. Hospital de Conxo. EOXI Santiago de Compostela

Correo electrónico: eecharria@gmail.es

Aspectos farmacológicos

El tratamiento farmacológico de la depresión se ha centrado en el empleo de antidepresivos cuyo mecanismo de acción se relaciona con la modificación del funcionalismo monoaminérgico (noradrenalina [NA], serotonina [5HT] y dopamina [DA]). Estos antidepresivos modificaron el desarrollo de la psiquiatría desde el punto de vista sanitario y social, a la vez que permitieron postular «la hipótesis monoaminérgica de la

depresión»¹. Probablemente, este mecanismo común de los antidepresivos está relacionado con sus limitaciones: inicio lento de acción, inadecuada respuesta antidepresiva en el 40-50% de los pacientes y tolerabilidad mejorable². Por ello, para conseguir antidepresivos que den respuesta a estas limitaciones, debemos contar con agentes con un mecanismo de acción que no dependa de modo exclusivo de las monoaminas³.

En este sentido, existen una serie de hechos experimentales y clínicos que avalan que la modulación del funcionalismo glutamatérgico puede tener un papel importante en el manejo de la depresión. La observación de que los antagonistas del receptor N-metil-D-aspartato (R-NMDA), como fenciclidina o ketamina, presentaban acciones similares a la de los antidepresivos, permitió contar con una diana con posibilidades terapéuticas diferenciadas de las de los antidepresivos monoaminérgicos⁴. Ketamina es un derivado de fenciclidina y se emplea como anestésico disociativo desde 1970, y es una mezcla racémica de (S)- y (R)-ketamina, con afinidad por diferentes subtipos de R-NMDA. El enantiómero (S)- de ketamina es esketamina. Ketamina tiene un amplio espectro de acciones farmacológicas, que incluye un efecto disociativo, analgésico y sedativo, junto con un efecto neuroprotector, antiinflamatorio y anticonvulsivo, así como un efecto analgésico observado en el dolor crónico y en las cefaleas. Además, ketamina presenta un efecto antidepresivo rápido, que ha hecho que su empleo *off-label* (sin indicación aprobada oficialmente) se haya disparado mundialmente⁵.

Ketamina es un antagonista no competitivo y no selectivo de las subunidades GluN2 del R-NMDA glutamatérgico, que se une al sitio de unión (*locus*) de fenciclidina, situado en el interior del canal iónico del receptor NMDA, al que bloquea de forma similar a como lo hace fisiológicamente el ion de magnesio (Mg⁺⁺). Puesto que ketamina es un antagonista del R-NMDA, se podría deducir que, tras su administración, se produciría una reducción de la transmisión excitatoria glutamatérgica. Sin embargo, los estudios de neuroimagen realizados en humanos, las determinaciones de gluta-

mato (GLU) extracelular en la corteza prefrontal y los estudios electrofisiológicos realizados en roedores ponen de manifiesto que el antagonismo de los R-NMDA se asoció con un aumento significativo de la actividad cortical en humanos, junto con un incremento del GLU y de la actividad electrofisiológica en la corteza prefrontal de roedores. Estos efectos paradójicos dieron lugar a la llamada «hipótesis de desinhibición». Según esta hipótesis, ketamina, en dosis subanestésicas, bloquea selectivamente los R-NMDA de las interneuronas inhibitorias gabaérgicas, por lo que éstas no liberarían GABA y se dispararían las neuronas piramidales con una descarga y aumento de GLU extracelular y un incremento del impulso excitatorio sobre el hipocampo. Éste sería el mecanismo inicial agudo del efecto antidepresivo de ketamina⁶. Esta tormenta glutamatérgica estimularía fundamentalmente a los R-AMPA, ya que los R-NMDA estarían bloqueados por ketamina. El estímulo de R-AMPA aumentaría la liberación de BDNF (*brain derived neurotrophic factor*) y la activación de otras vías de transducción como, por ejemplo, la mTOR (*mammalian target of rapamycin*), que facilitarían la sinaptogénesis. De hecho, la activación de los R-AMPA y el antagonismo de los R-NMDA parecen necesarios en la potenciación y la plasticidad sináptica implicadas en las acciones antidepresivas de ketamina⁷.

La implicación de R-AMPA en los efectos antidepresivos de ketamina tiene un amplio soporte experimental. Así, la administración de dosis subanestésicas de ketamina facilita la transmisión sináptica y produce una regulación al alza (*up-regulation*) de los R-AMPA en neuronas piramidales CA3 de la corteza prefrontal medial y del hipocampo. Por el contrario, el antagonista de R-AMPA (NBQX) bloquea los efectos antidepresivos de ketamina^{8,9}. La estimulación de los R-AMPA activa varias vías de señalización, como la BDNF-TrkB (tropomiosina relacionada con la cinasa B), que aumenta la producción y la liberación de la neurotrofina BDNF, que es fundamental para la supervivencia, la diferenciación, el crecimiento, el desarrollo neuronal y la plasticidad sináptica, lo que se asocia con una respuesta antidepresiva y un aumento de la resi-

liencia al estrés. En sujetos con depresión se ha detectado una disminución de esta vía de señalización. Los antidepresivos clásicos pueden incrementar los niveles de BDNF, pero sólo tras varias semanas de tratamiento, lo que coincide con su retraso en el inicio antidepresivo, mientras que la administración de ketamina aumenta rápidamente (30 min) los niveles de BDNF, lo que se asocia con los efectos antidepresivos rápidos y sostenidos producidos por ketamina¹⁰.

Por otra parte, la vía de señalización mTOR, que es deficitaria en la depresión, es activada por dosis subanestésicas de ketamina que, al bloquear R-NMDA postsinápticos, inhiben la quinasa del factor de elongación eucariota 2 (eEF2), lo que aumenta la liberación del eEF2 que facilita la síntesis de proteínas sinápticas, como la BDNF, la sinapsina I, la GluA1-2, la PSD95 (*postsynaptic density protein 95*) y la proteína Arc del citoesqueleto, que promueven la sinaptogénesis y la producción de espinas dendríticas, mejorando la actividad sináptica. Además, a través de la vía mTOR tiene lugar un aumento de la síntesis de R-AMPA y su traslado hasta la superficie neuronal. Estos efectos se producen muy rápidamente, entre 1 y 2 horas, y no se suceden con los antidepresivos tradicionales. Rapamicina, un inhibidor selectivo de mTOR, bloquea estas acciones de ketamina^{11,12}.

Esketamina es el S-enantiómero de R-S-ketamina que tiene una afinidad por los R-NMDA 1,5 veces mayor que ketamina racémica y 3-4 veces mayor que la del R-enantiómero. Esto permite el uso de dosis bajas intranasales y el acceso al sistema nervioso central sin sufrir metabolismo intestinal o hepático, lo que facilita su rápido inicio de acción¹³. Esketamina intranasal se administra con un dispositivo desechable que contiene 28 mg de principio activo. Puesto que la dosis habitualmente consumida en usuarios de ketamina puede llegar a ser de unos 3 g diarios (unas 100 veces superior), la probabilidad de abuso con esketamina por su baja dosis y por administrarse bajo la observación de un profesional sanitario parece estar minimizada. De hecho, durante los ensayos clínicos no se observaron casos de abuso con esketamina¹⁴.

Desde una perspectiva farmacológica, esketamina es una respuesta a la hipótesis glutamatérgica de la depresión y permite ampliar el arsenal terapéutico antidepresivo, que, hasta ahora, sólo contaba prácticamente con mecanismos monoaminérgicos.

Desarrollo clínico

En febrero de 2020 fue aprobada esketamina intranasal (Spravato®) por la Agencia Española del Medicamento (AEMPS). Está indicada, en combinación con un antidepresivo oral (ADO), para el tratamiento de adultos con trastorno depresivo mayor resistente al tratamiento (TDR), que no han respondido, al menos, a dos tratamientos diferentes con antidepresivos en el episodio depresivo moderado o grave actual, vinculando la información técnica al informe de la Agencia Europea del Medicamento (EMA)¹⁵. La aprobación de esketamina intranasal podría ser muy relevante para el tratamiento de los pacientes con TDR al existir una necesidad no cubierta de tratamiento para este grupo de pacientes, que supone un 30% de los que presentan un trastorno depresivo mayor.

El desarrollo clínico de esketamina intranasal se ha llevado a cabo en estrecha colaboración con las autoridades sanitarias (Food and Drug Administration y EMA), cumpliendo todos los requisitos de las guías para la realización de ensayos clínicos (EC) en TDR. Es importante tener en cuenta que no hay medicamentos aprobados para el TDR en Europa hasta la fecha y, por tanto, es difícil establecer cualquier comparación que no sea la que se realiza en los EC doble ciego y aleatorizados del desarrollo clínico de esketamina intranasal.

Los EC de eficacia (tabla 1)¹⁶⁻¹⁸ incorporaron a pacientes con depresión moderada-grave, que no presentaron respuesta a 2 o más antidepresivos orales diferentes dentro del episodio depresivo actual; el último fue valorado en la fase de observación de manera prospectiva, tal como recomienda la guía de la EMA, con el objeto de obtener mayor seguridad en la categorización de los pacientes como TDR¹⁹. La valoración de la eficacia en este grupo de EC utilizó como variable principal la dismi-

Tabla 1

Resumen de los principales resultados de eficacia (estudios en fase III)

	TRANSFORM-1			TRANSFORM-2		TRANSFORM-3	
	ESK 56 mg + ADO	ESK 84 mg + ADO	PBO + ADO	ESK + ADO	PBO + ADO	ESK + ADO	PBO + ADO
n	111	98	108	101	100	63	60
Disminución en la puntuación MADRS							
Variable principal	-19	-18,8	-14,8	-21,4	-17	-10	-6,3
LSM	-4,1	-3,2	NA	-4	NA	-3,6	NA
P	NA	0,088	NA	0,020		0,059	
Respuesta (día 28)							
n (%)	60 (54,1)	52 (53,1)	42 (38,9)	70 (69,3)	52 (52)	17 (27)	8 (13,3)
Remisión (día 28)							
n (%)	40 (36)	38 (38,8)	33 (30,6)	53 (52,5)	31 (31)	11 (17,5)	4 (6,7)

ADO: antidepresivo oral; ESK: esketamina; LSM: diferencia mínimos cuadrados; MADRS: Escala de Depresión de Montgomery-Asberg; PBO: placebo.

nución del valor de la Escala de Depresión de Montgomery-Asberg (MADRS) al día 28, con un diseño aleatorizado, doble ciego, controlado con producto activo, y utilizando un grupo control que fue tratado con placebo intranasal (PBO) y un ADO, mientras que el grupo de tratamiento recibió esketamina intranasal y ADO. Este valor obtuvo una diferencia estadísticamente significativa en el estudio TRANSFORM-2 entre el grupo tratado con esketamina intranasal + ADO (-21,4; desviación estándar [DE]= 12,3) frente al grupo PBO + ADO (-17; DE= 13,9). Los grupos de tratamiento eran homogéneos y la valoración basal de la MADRS fue de 37 en ambos grupos. Podemos añadir que la tasa de remisión obtenida en el grupo de esketamina intranasal + ADO fue del 52,5% frente al grupo de PBO + ADO, que fue del 31%¹⁶.

También cabe destacar el estudio a corto plazo realizado en pacientes mayores de 65 años de edad con dosis flexibles de esketamina intranasal + ADO (28, 56 y 84 mg), comparando con PBO + ADO¹⁸.

La diferencia en la puntuación de la escala MADRS en el día 28 fue clínicamente relevante, aunque no estadísticamente significativa ($p=0,059$) (tabla 1).

Es evidente que la rapidez de acción que ha demostrado esketamina intranasal (inicio de respuesta a partir de las primeras 24 h) ha sorprendido a todos, y este hecho justifica preguntarse hasta qué punto mantiene su eficacia a largo plazo. Dentro del desarrollo clínico de eficacia podemos encontrar respuesta a esta pregunta en el estudio SUSTAIN-1¹⁹, con un seguimiento a largo plazo en el que se evaluó la eficacia de esketamina intranasal + ADO frente a PBO + ADO en la prevención de recaídas en pacientes con TDR en remisión estable. Tras una fase de inducción-optimización, que duró 16 semanas ($n=455$), los pacientes que presentaron remisión ($n=176$) o respuesta estable ($n=121$) entraron en la fase de mantenimiento (aleatorizada y doble ciego), que se mantuvo hasta la recaída o la discontinuación por cualquier otro motivo, o por finalización del estudio por la obtención del número

total de recaídas registradas. Se valoró como variable primaria de eficacia el tiempo hasta la recaída en pacientes que habían alcanzado la remisión o respuesta estable (tabla 2); la recaída se definió como la obtención de una puntuación de 22 tras aplicar la escala MADRS ≥ 2 veces en un periodo de 5-15 días, la hospitalización por el agravamiento de la depresión o la aparición de ideación suicida o intento de suicidio, suicidio consumado y otro evento clínicamente relevante indicativo de recaída. Como variable secundaria de eficacia se valoró el tiempo hasta la recaída en pacientes que habían alcanzado la respuesta estable en la fase de inducción-optimización.

En el grupo de pacientes en remisión estable la tasa de recaída fue del 26,7% en el grupo de esketamina intranasal + ADO, y del 45,3% en el grupo de PBO + ADO. El riesgo de recaída se redujo el 51% en el grupo de esketamina intranasal + ADO ($p=0,003$).

En el grupo de pacientes en respuesta estable la tasa de recaída fue del 25,8% en el grupo de esketamina intranasal + ADO, y del 57,6% en el grupo de PBO + ADO. El riesgo de recaída se redujo el 70% en el grupo de esketamina intranasal + ADO ($p < 0,001$).

La seguridad de esketamina intranasal es otro de los aspectos importantes cuando se interpretan los resultados del desarrollo clínico del medicamento. La naturaleza de los eventos adversos (EA) registrados a lo largo de la evaluación clínica de esketamina intranasal es coherente. Podemos obtener una visión global en el estudio a largo plazo (1 año) SUSTAIN-2²⁰. Los EA más frecuentes fueron los siguientes: mareo, disociación, náuseas, dolor de cabeza, somnolencia y disgeusia. La frecuencia de pacientes con un EA grave fue del 6,9% (tabla 3), pero un alto porcentaje presentó, al menos, un EA, aunque siempre se resolvió antes de hora y media. Un estudio más preciso ha permitido establecer que la presentación de un EA en las 2 primeras semanas con esketamina intranasal es un buen predictor de su seguridad, y predice que, si no se presentan EA en la primera semana, es muy poco probable que se presenten en semanas posteriores²¹.

Es importante mencionar que la población incluida en los EC tiene un diagnóstico correcto de TDR y se adapta a las recomendaciones de la guía europea de investigación clínica²²; la significación estadística se acompaña de una significación clínica de acuerdo con los análisis que se ofrecen sobre este

Tabla 2

Datos de eficacia en el tratamiento de mantenimiento con esketamina intranasal (SUSTAIN-1)

	Pacientes en remisión		Pacientes con respuesta estable	
	Esketamina intranasal + ADO (n= 90)	PBO + ADO (n= 86)	Esketamina intranasal + ADO (n= 62)	PBO + ADO (n= 59)
Duración media del tratamiento (semanas)	17,7	10,2	19,4	10,1
Pacientes con recaídas (%)	24 (26,7)	39 (45,3)	16 (25,8)	34 (57,6)
Mediana tiempo medio de recaída		273	635	88
<i>Hazard ratio</i>	0,49		0,30	
p	0,003		<0,001	

ADO: antidepresivo oral; PBO: placebo.

Tabla 3

Eventos adversos (EA) más frecuentes con esketamina intranasal (SUSTAIN-2)

Fase de mantenimiento (n= 802) (%)	
Pacientes con al menos 1 EA	90,1
Pacientes con al menos 1 EA grave	6,9
Mareo	32,9
Disociación	27,6
Disgeusia	11,8
Incremento de la presión arterial	9,4

valor²³; el efecto placebo obtenido en los EC está dentro del rango que se obtiene en los EC llevados a cabo en psicofarmacología, y el diseño de los estudios ha mantenido en todo momento el doble ciego. Por ello, la eficacia clínica y la seguridad de esketamina intranasal en pacientes diagnosticados de TDR han sido demostradas en los EC aquí descritos.

Por último, cabe mencionar que el hecho de que no existan medicamentos aprobados para el TDR en Europa hasta la fecha hace que los resultados de estos EC tengan, si cabe, una mayor relevancia en el tratamiento de estos pacientes. ■

Bibliografía

- López-Muñoz F, Álamo C. Neurobiology of depression. Boca Raton: CRC Press Taylor & Francis Group; 2012.
- Li YF. A hypothesis of monoamine (5-HT)-glutamate/GABA long neural circuit: aiming for fast-onset antidepressant discovery. *Pharmacol Ther.* 2020; 208: 107494.
- Álamo C, García-García P, López-Muñoz F, Zaragoza C. Tianeptine, an atypical pharmacological approach to depression. *Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc).* 2019; 12: 170-186.
- Álamo C, López-Muñoz F, García-García P. It is possible find an antidepressant with faster onset of action? Ketamine: promise or reality? *Ann Depress Anxiety.* 2014; 1(5): 4 [id1021].
- Pribish A, Wood N, Kalava A. A review of nonanesthetic uses of ketamine. *Anesthesiol Res Pract.* 2020; 5798285.
- Carreno FR, Lodge DJ, Frazer A. Ketamine: leading us into the future for development of antidepressants. *Behav Brain Res.* 2020; 383: 112532.
- Duman RS, Aghajanian GK, Sanacora G, Krystal JH. Synaptic plasticity and depression: new insights from stress and rapid-acting antidepressants. *Nat Med.* 2016; 22: 238-249.
- Zanos P, Gould TD. Mechanisms of ketamine action as an antidepressant. *Mol Psychiatry.* 2018; 23: 801-811.
- Gould TD, Zarate CA Jr, Thompson SM. Molecular pharmacology and neurobiology of rapid-acting antidepressants. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2019; 59: 213-236.
- Ma Z, Zang T, Birnbaum SG, Wang Z, Johnson JE, Zhang CL, et al. TrkB dependent adult hippocampal progenitor differentiation mediates sustained ketamine antidepressant response. *Nat Commun.* 2017; 8(1): 1.668.
- Strasburger SE, Bhimani PM, Kaabe JH, Krysiak JT, Nanchanatt DL, Nguyen TN, et al. What is the mechanism of ketamine's rapid-onset antidepressant effect? A concise overview of the surprisingly large number of possibilities. *J Clin Pharm Ther.* 2017; 42: 147-154.
- Huang YJ, Lane HY, Lin CH. New treatment strategies of depression: based on mechanisms related to neuroplasticity. *Neural Plast.* 2017; 4605971.
- Andrade C. Intranasal drug delivery in neuropsychiatry: focus on intranasal ketamine for refractory depression. *J Clin Psychiatr.* 2015; 76: e628-31.21.
- González-Pinto A. Esketamina intranasal: un nuevo abordaje para el tratamiento de la depresión resistente al tratamiento. *Psiquiatr Biol.* 2020; 27: 9-15.
- European Medicines Agency (2019a) Spravato EPAR [consultado el 10 de mayo de 2020]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/spravato>
- Popova V, Daly EJ, Trivedi M, Cooper K, Lane R, Lim P, et al. 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 (TRANSFORM-2). *Am J Psychiatry.* 2019; 176(6): 428-438.
- Fedgchin M, Trivedi M, Daly E, et al. 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). *Int J Neuropsychopharmacol.* 2019; 22: 616-630.

18. Ochs-Ross R, Daly EJ, Zhang Y, Lane R, Lim P, Morrison RL, et al. Efficacy and safety of esketamine nasal spray plus an oral antidepressant in elderly patients with treatment-resistant depression (TRANSFORM-3). *Am J Geriatr Psychiatry*. 2019; 28(2): 121-141.
19. Daly EJ, Trivedi MH, Janik A. Efficacy of esketamine nasal spray plus oral antidepressant treatment for relapse prevention in patients with treatment-resistant depression: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*. 2019; 76(9): 893-903.
20. Wajs E. Ketamine nasal spray plus oral antidepressant in patients with treatment-resistant depression: assessment of long-term safety in a phase 3, open-label study (SUSTAIN-2). *J Clin Psychiatry*. 2020; 81: 3.
21. Williamson D, Cogate J, Starr HL, Sliwa JK, Manera L, Petrillo M, Melkote, R, Lane, R, Lim, P, et al. Esketamine nasal spray tolerability. Trends during post-dose monitoring in patients with treatment-resistant depression. Póster presentado en el Psych Congress en Orlando, Florida, en octubre de 2018.
22. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression. European Medicine Agency (2013) [consultado el 13 de agosto de 2020].
23. Montgomery SA, Möller HJ. Is the significant superiority of escitalopram compared with other antidepressants clinically relevant? *Int Clin Psychopharmacol*. 2009; 24: 111-118.