

Esketamina intranasal: una nueva alternativa ante la depresión resistente al tratamiento

Un fármaco de acción rápida que está cambiando el abordaje de la depresión resistente y la crisis suicida.



Dr. Narcís Cardoner

Director del Servicio de Psiquiatría del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.
Profesor titular de Psiquiatría de la Universitat Autònoma de Barcelona.
Centro de Investigación Biomédica en Red Salud Mental (Cibersam)
Instituto de Salud Carlos III

Imaginen a una persona que lleva meses –o años– luchando contra una depresión que no cede. Ha probado distintos tratamientos bien indicados, ha hecho psicoterapia, ha intentado cambiar sus hábitos de vida. Nada parece funcionar. Los psiquiatras llamamos a esto depre-

sión resistente al tratamiento: cuando al menos dos antidepresivos adecuados no han conseguido la remisión. Afecta a una proporción considerable de pacientes con depresión mayor y sigue siendo uno de los problemas más difíciles de abordar en psiquiatría.

La llegada de la esketamina intranasal a España en noviembre de 2022, con una financiación y una aprobación pública, ha cambiado este panorama. Por primera vez disponemos de un fármaco con un mecanismo de acción distinto al de los antidepresivos convencionales, capaz de producir efectos en un plazo mucho más corto.

¿Qué es la esketamina y cómo actúa?

La ketamina es un anestésico conocido desde hace décadas. Está formada por dos moléculas que son imágenes especulares la una de la otra: como la mano derecha y la izquierda, son iguales en composición pero tienen una forma distinta.

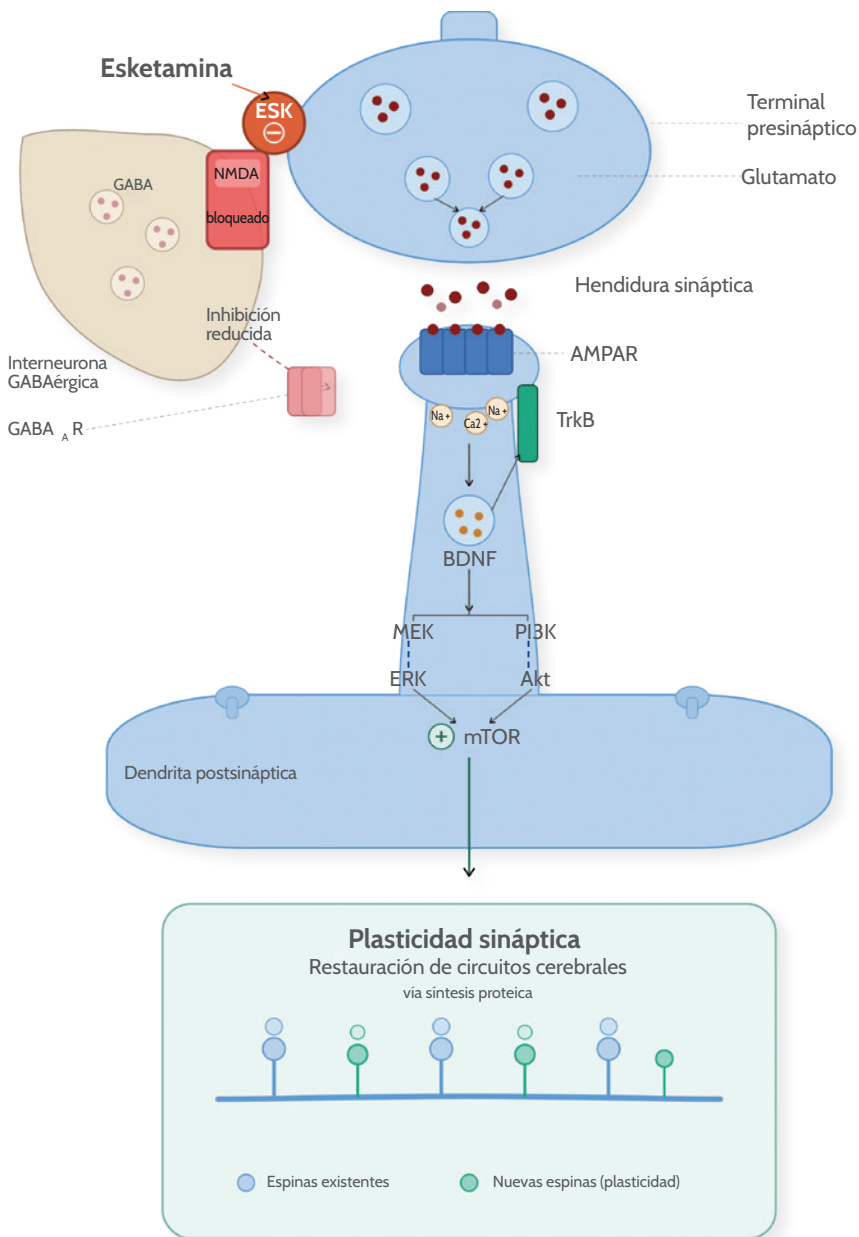


Figura 1.

Mecanismo de acción de la esketamina. La esketamina bloquea los receptores NMDA situados en las interneuronas GABAérgicas. Este bloqueo reduce la inhibición sobre las neuronas glutamatérgicas, lo que da lugar a una mayor liberación de glutamato en la hendidura sináptica. El glutamato activa los receptores AMPA de la neurona postsináptica, y genera un flujo de iones que desencadena la liberación de BDNF (factor neurotrófico derivado del cerebro). El BDNF activa vías de señalización intracelular que convergen en mTOR. Así, estimula la síntesis de proteínas sinápticas y favorece la formación de nuevas espinas dendríticas, así como la restauración de circuitos cerebrales alterados por la depresión (plasticidad sináptica).

La esketamina es una de esas dos mitades, la que muestra mayor afinidad por los receptores cerebrales implicados en la depresión. Mientras que los antidepresivos clásicos actúan sobre sustancias como la serotonina, la noradrenalina o la dopamina, la esketamina sigue una vía diferente: modula el sistema del glutamato, el principal mensajero excitador del cerebro. Este mecanismo favorece la plasticidad sináptica, es decir, la capacidad de las neuronas para crear nuevas conexiones y reparar circuitos dañados por la depresión. Y lo hace con una característica que la distingue de cualquier antidepresivo anterior: la rapidez. En algunos pacientes, la mejoría comienza a notarse en cuestión de horas.

Se administra con un spray nasal en una consulta o unidad hospitalaria. El paciente permanece en observación unas dos horas, porque pueden aparecer efectos pasajeros –disociación, mareo, subida de tensión– que en la gran mayoría de casos desaparecen ese mismo día.

La evidencia científica: eficacia y límites

La aprobación de la esketamina se apoya en un programa amplio de ensayos clínicos. Los estudios TRANSFORM confirmaron que, añadida a un antidepresivo oral, mejoraba los síntomas depresivos tras un mes de tratamiento. Por su parte, el ensayo clínico SUSTAIN-1 demostró que esas mejoras podían mantenerse, reduciendo las recaídas. Y el estudio SUSTAIN-3, con un seguimiento de



hasta seis años y medio, ha mostrado un perfil de seguridad favorable a largo plazo. Ahora bien, no todos los pacientes mejoran: los datos acumulados indican que alrededor del 60 % obtienen una respuesta favorable.

El estudio que más ha marcado la discusión clínica es el ensayo ESCAPE-TRD, publicado en el *New England Journal of Medicine* en 2023. Esta investigación comparó directamente la esketamina con la quetiapina de liberación prolongada en casi 700 pacientes con depresión resistente. A las ocho semanas, el 27 % de los tratados con esketamina habían alcanzado la remisión, frente al 18 % con quetiapina. A las 32 semanas, las cifras subieron, respectivamente, al 49 % y el 33 %. Los pacientes más difíciles –los que habían fallado en tres o más tratamientos previos– fueron quienes más se beneficiaron. En cuanto a los efectos adversos, fueron más frecuentes con la esketamina, pero en su mayoría leves y pasajeros, y provocaron menos abandonos que la quetiapina (4,2 % frente al 11 %).

Más allá de los ensayos: la práctica clínica real

Fuera del entorno controlado de un ensayo, los datos nos cuentan una historia complementaria. El estudio italia-

no REAL-ESK es un buen ejemplo de ello: después de un mes de tratamiento, solo respondió el 28 % de los pacientes, pero a los tres meses la cifra saltó al 64 %, y a los seis meses el 76 % de los que continuaban mantenían un buen resultado. Estudios similares en España (INTEGRA-TE) y Francia (ESKALE) apuntan en la misma dirección.

Esto tiene una consecuencia práctica: muchos pacientes no responden del todo en las primeras cuatro semanas de inducción, pero mejoran de forma clara en los meses siguientes. No conviene, por tanto, abandonar prematuramente el tratamiento ante una respuesta inicial parcial. Eso sí, al tratarse de estudios observacionales, estas cifras son más vulnerables a sesgos que las de los ensayos controlados, y hay que interpretarlas con cautela.

Esketamina y conducta suicida: un campo en desarrollo

Los ensayos ASPIRE I y II probaron la esketamina en pacientes hospitalizados por ideación suicida activa. Los síntomas depresivos mejoraron rápidamente, en cuestión de horas. Pero al analizar específicamente las medidas de suicidalidad, las diferencias con el placebo no resultaron claramente significativas. Probablemente, el hecho de estar hospitalizado y

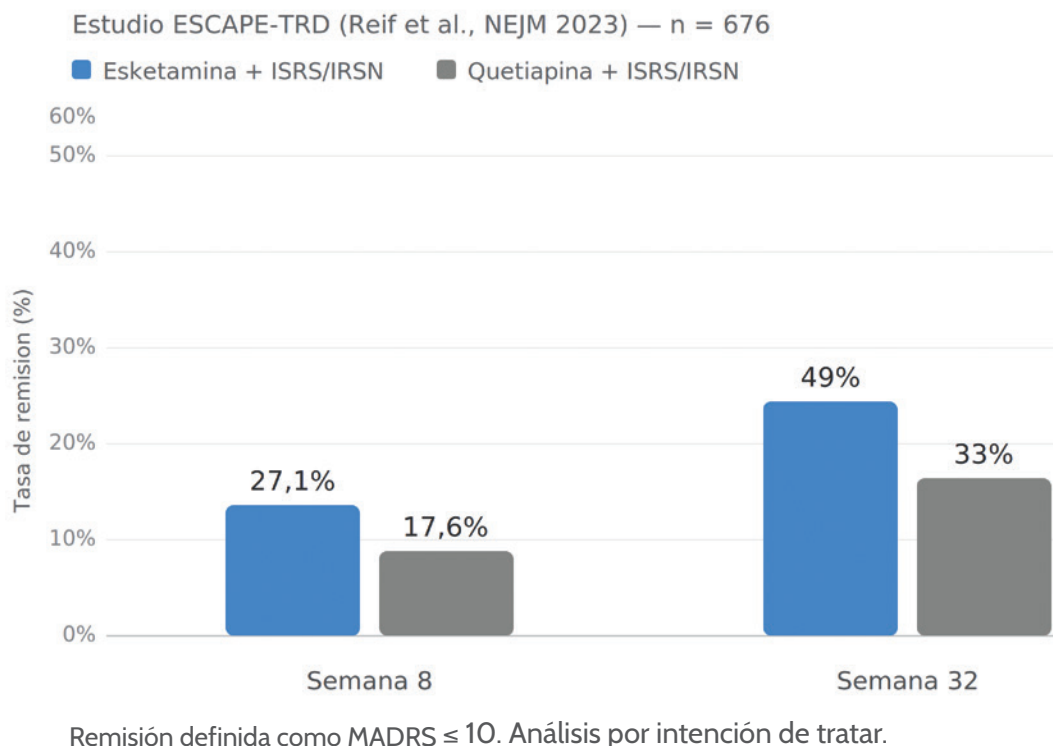


Figura 2.

Tasas de remisión en el estudio ESCAPE-TRD. El ensayo aleatorizado ESCAPE-TRD (Reif et al., *New England Journal of Medicine*, 2023) comparó la esketamina intranasal con la quetiapina de liberación prolongada, ambas en combinación con un ISRS o IRSN, en 676 pacientes con depresión resistente al tratamiento. La remisión (MADRS ≤ 10) fue significativamente superior en el grupo de la esketamina, tanto a las 8 semanas (27,1 % frente a 17,6 %; $p = 0,003$) como a las 32 semanas (49 % frente a 33 %).

recibir atención clínica intensiva ya supone, por sí solo, una intervención terapéutica potente.

En resumen: la esketamina alivia con rapidez el cuadro depresivo en contextos de crisis, pero su efecto directo sobre la conducta suicida es una cuestión todavía abierta. Hay indicios de que ciertos pacientes –por ejemplo, quienes tienen antecedentes de intentos previos– podrían beneficiarse aún más, aunque estos datos son preliminares y necesitan confirmación.

Limitaciones y cuestiones pendientes

Como cualquier tratamiento, la esketamina tiene sus limitaciones. Su parentesco con la ketamina obliga a administrarla en un entorno supervisado para prevenir un uso inapropiado. No todos los pacientes responden, y aún no disponemos de buenos marcadores para saber de antemano quién se beneficiará. Quedan además pre-

guntas básicas por resolver sobre la esketamina: durante cuánto tiempo debe mantenerse el tratamiento, con qué antidepresivo oral combina mejor y qué papel puede desempeñar en poblaciones especiales como los pacientes mayores.

Consideraciones finales

La esketamina intranasal es, probablemente, el avance más relevante en el tratamiento de la depresión resistente de los últimos años. Ofrece algo que antes no teníamos: un mecanismo diferente y una respuesta que puede ser rápida. Para muchos pacientes que habían agotado las opciones habituales, esto marca una diferencia real. Ahora bien, la evidencia es sólida en algunos aspectos e incompleta en otros. No es la solución definitiva. Es una herramienta adicional valiosa dentro del abordaje de la depresión, que sigue exigiendo evaluar a cada paciente de forma individual y mediante la combinación de estrategias.