

## NOTA CLÍNICA

### UNA ALTERNATIVA ESPERANZADORA "LA TERAPIA CON ESKETAMINA INTRANASAL EN UNA PACIENTE CON DEPRESIÓN RESISTENTE". A PROPÓSITO DE UN CASO

Rosa M Galán-Armenteros<sup>a</sup>

María C Romero-Mohedano<sup>b</sup>

Cristina González-González<sup>c</sup>

María A Marco-Feced<sup>d</sup>

Antonio J Moreno-Campos<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Psiquiatra. Coordinadora en Funciones de la Unidad de Salud Mental Comunitaria de Lucena. UGC DE SALUD MENTAL HOSPITAL INFANTA MARGARITA DE CABRA (CÓRDOBA).

<sup>b</sup> Psiquiatra. Unidad de Hospitalización de Salud Mental. UGC DE SALUD MENTAL HOSPITAL INFANTA MARGARITA DE CABRA (CÓRDOBA).

<sup>c</sup> Enfermera. Unidad de Hospitalización de Salud Mental. UGC DE SALUD MENTAL HOSPITAL INFANTA MARGARITA DE CABRA (CÓRDOBA).

<sup>d</sup> Psiquiatra. Unidad de Hospitalización de Salud Mental. Director de la UGC DE SALUD MENTAL HOSPITAL INFANTA MARGARITA DE CABRA (CÓRDOBA).

Rosa M<sup>a</sup> Galán Armenteros. Dirección: Hospital Infanta Margarita. Avda. Góngora, s/n. 14090 Cabra (Córdoba). Correo electrónico: [rosagaar@telefonica.net](mailto:rosagaar@telefonica.net).

M<sup>a</sup> del Carmen Romero Mohedano. Dirección: Hospital Infanta Margarita. Avda. Góngora, s/n. 14090 Cabra (Córdoba). Correo electrónico: [h82.carom@yahoo.es](mailto:h82.carom@yahoo.es)

Cristina González González. Dirección: Hospital Infanta Margarita. Avda. Góngora, s/n. 14090 Cabra (Córdoba). Correo electrónico: [cris\\_8627@hotmail.es](mailto:cris_8627@hotmail.es)

M<sup>a</sup> Amparo Marco Feced. Dirección: Hospital Infanta Margarita. Avda. Góngora, s/n. 14090 Cabra (Córdoba). Correo electrónico: [amparofeced@hotmail.es](mailto:amparofeced@hotmail.es)

Antonio Jesús Moreno Campos. Dirección: Hospital Infanta Margarita. Avda. Góngora, s/n. 14090 Cabra (Córdoba). Correo electrónico: [antonioj.moreno.sspa@juntadeandalucia.es](mailto:antonioj.moreno.sspa@juntadeandalucia.es)

**Resumen.** El Trastorno Depresivo Mayor es la causa principal de discapacidad a nivel mundial. La depresión resistente al tratamiento ocurre en un subgrupo de pacientes con trastorno depresivo mayor, y consiste en una falta de respuesta a dos o más antidepresivos diferentes en dosis y duración adecuadas, con una adherencia óptima al tratamiento. En 2019 tanto la FDA como la EMA aprobaron la indicación de esketamina intranasal (esketaimina in-) en el Trastorno Depresivo Mayor, cuyo mecanismo de acción se basa en el antagonismo del receptor NMDA. En este artículo exponemos el caso de una paciente con Trastorno Depresivo Mayor, que fue tratada con esketamina en uso compasivo, los efectos secundarios presentados y el manejo de los mismos. Los resultados fueron espectaculares, ya que, a partir de la tercera administración, se observó una respuesta clínica muy favorable, evidenciándose la remisión completa a las 5 semanas. El uso de esketamina intranasal ha demostrado ser muy efectivo y con una gran rapidez de acción, siendo el único antidepresivo capaz de lograr la remisión completa en esta paciente tan compleja y grave, además de conseguir ajustar a la baja la medicación concomitante. Los efectos secundarios fueron de fácil manejo, transitorios y autolimitados al momento de la administración. Tal y como se describe en la ficha técnica y en el informe de posicionamiento terapéutico de esketamina intranasal, el tratamiento debe ser administrado en un entorno clínico adecuado, que podría ser bien el hospital o el ambulatorio, ya que ambos contienen los recursos necesarios para la sesión de administración y posterior periodo de observación del paciente.

torno Depresivo Mayor, que fue tratada con esketamina en uso compasivo, los efectos secundarios presentados y el manejo de los mismos. Los resultados fueron espectaculares, ya que, a partir de la tercera administración, se observó una respuesta clínica muy favorable, evidenciándose la remisión completa a las 5 semanas. El uso de esketamina intranasal ha demostrado ser muy efectivo y con una gran rapidez de acción, siendo el único antidepresivo capaz de lograr la remisión completa en esta paciente tan compleja y grave, además de conseguir ajustar a la baja la medicación concomitante. Los efectos secundarios fueron de fácil manejo, transitorios y autolimitados al momento de la administración. Tal y como se describe en la ficha técnica y en el informe de posicionamiento terapéutico de esketamina intranasal, el tratamiento debe ser administrado en un entorno clínico adecuado, que podría ser bien el hospital o el ambulatorio, ya que ambos contienen los recursos necesarios para la sesión de administración y posterior periodo de observación del paciente.

### A HOPEFUL ALTERNATIVE "THERAPY WITH INTRANASAL ESKETAMINE IN A PATIENT WITH RESISTANT DEPRESSION". A CASE REPORT

**Abstract.** Major depressive disorder is the main cause of disability in the world. Treatment resistant depression occurs in a subgroup of patients with major depressive disorder and consists of a lack of response to two or more different antidepressants in adequate doses and duration, with optimal adherence to treatment. In 2019, both the FDA and the EMA approved the indication of intranasal esketamine in Major Depressive Disorder, whose mechanism of action is based on NMDA receptor antagonism. In this article we present the case of a patient with Major Depressive Disorder, who was treated with esketamine in compassionate use, secondary effects presented and their management. The results were dramatic, since from the third administration a very favorable clinical response was observed, showing complete remission at five weeks. The use of intranasal esketamine has proved to be very effective and rapid over time, being the only antidepressant able of achieving complete remission in this very complex and severe patient, in addition to achieving downward adjustment of the concomitant medication. The treatment may be administered in a suitable clinical environment, so both hospital and outpatient resources may be suitable places for administration.

**Palabras claves.** esketamina intranasal; esketamine nasal spray depresión resistente al tratamiento; treatment resistant depression disociación y esketamina; disociation and esketamine eficacia y seguridad de esketamina; efficacy and safety of esketamine

## INTRODUCCIÓN

El trastorno depresivo mayor es la causa principal de discapacidad a nivel mundial en relación con el total de años de vida perdidos, y se asocia a un aumento de la mortalidad (Popova *et al.*, 2019)

La depresión resistente al tratamiento (DRT) ocurre en un subgrupo de pacientes con trastorno depresivo mayor y según la definición de la EMA, consiste en una falta a la respuesta con dos o más antidepresivos diferentes en una dosis y duración adecuadas, con una adherencia óptima al tratamiento. (European Medicines Agency, 2013)

Actualmente, hay opciones terapéuticas limitadas para pacientes con DRT. Los antidepresivos orales tardan de 5 a 8 semanas en hacer su efecto (Rush *et al.*, 2006) y alrededor del 60% de los pacientes están más de 220 días con el mismo tratamiento (Heerlein *et al.*, 2021). Cada línea de tratamiento sin éxito es un peldaño más en la cadena de la desesperanza que produce esta enfermedad a los pacientes, familiares y profesionales sanitarios.

En 2019 tanto la Agencia del Medicamento Norteamericana (FDA) como la Europea (EMA) aprobaron la indicación de esketamina en DRT. La esketamina es el enantiómero S de la ketamina racémica y es 1,5 a 4 veces más potente frente al receptor NMDA que ketamina o arketamina (Ebert, *et al.* 1997).

El mecanismo de acción de la esketamina se basa en el antagonismo del receptor NMDA, lo que conlleva la modulación de la transmisión excitatoria del glutamato y la liberación de BDNF, activando la señalización neurotrófica y la sinaptogénesis (González-Pinto, 2020, Krystal *et al.*, 2002).

Los antidepresivos clásicos aumentan ocasionalmente los niveles de BDNF y necesitan activación crónica a través del sistema de segundos mensajeros produciendo efectos indirectos en cuanto al número y la función de las espinas dendríticas. En particular, los antidepresivos clásicos no producen un incremento de glutamato que es lo que se requiere para la actividad dependiente de liberación de BDNF. Los niveles de proteínas sinápticas, que presumiblemente se correlacionan con la formación de sinapsis, aumentan en la corteza prefrontal dentro de las 2 horas posteriores a la administración de ketamina (Li *et al.*, 2010, Gerard M *et al.*, 2016)

## EXPOSICIÓN DEL CASO CLÍNICO

Se trata de una mujer de 57 años, casada y con dos hijos. Estudios primarios. No activa laboralmente. Minusvalía del

57% (por enfermedad mental). La novena de 10 hermanos. Varios familiares de primer grado con cuadros afectivos.

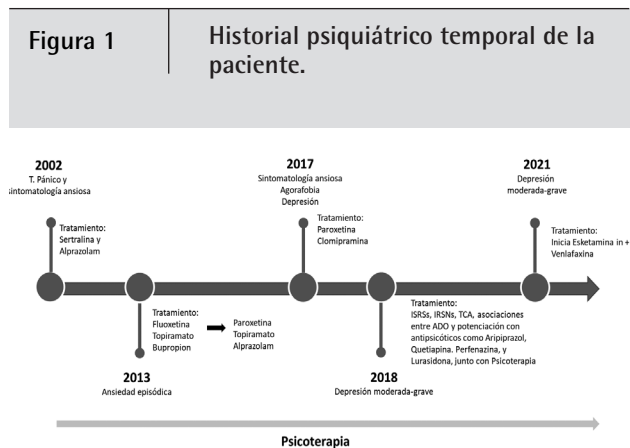
Realizó su primera consulta psiquiátrica en el año 2002 y fue diagnosticada de trastorno de pánico y sintomatología ansiosa. Inició tratamiento con Sertralina y Alprazolam, con buena respuesta al mismo, procediéndose al alta a los 4 años de seguimiento (año 2006).

Consulta de nuevo en el 2013, tras llevar 4 años en seguimiento en circuito privado al que acude tras presentar crisis de pánico y agorafobia leve, y en tratamiento con fluoxetina, topiramato y bupropion. Debido a la ausencia de respuesta al tratamiento anterior, se modifica este, instaurándose paroxetina, topiramato y alprazolam, obteniéndose una mejoría parcial del cuadro (crisis de ansiedad más leves y menos frecuentes).

Durante el año 2017, junto con la sintomatología ansiosa, comienza a presentar un estado de ánimo deprimido la mayor parte del día y casi todos los días, disminución del interés por actividades que antes le resultaban placenteras, dificultades para desarrollar las actividades cotidianas, aumento del peso, insomnio, retardo psicomotor, junto con una falta de iniciativa y dificultades para concentrarse, desarrollando por tanto un cuadro compatible con un episodio de depresión mayor. Este cuadro mejora al asociar un antidepresivo tricíclico (clomipramina) con un ISRS (Paroxetina). Sin embargo, al año presenta una nueva recaída, sin que existiesen desencadenantes, que se va agravando en los meses posteriores, apareciendo pensamientos reiterados de muerte sin una ideación autolítica estructurada. En esta ocasión y a lo largo de los meses posteriores, se utilizaron diversos antidepresivos de la familia de los ISRS, IRSN y tricíclicos, solos, combinándolos entre sí y añadiendo antipsicóticos como quetiapina, perfenazina, y lurasidona, obteniéndose mejoría de la sintomatología ansiosa, pero no de la depresiva. Solamente se produce una mejoría de la sintomatología depresiva, cuando al tratamiento con 60 mg de fluoxetina se añaden 10 mg de Aripiprazol. Sin embargo, hay que proceder a su retirada ante la aparición de efectos secundarios tipo acatisia.

No se usan IMAOs, ya que actualmente su uso no es generalizado, y la paciente rechaza la terapia electroconvulsiva (TEC) porque le parece un abordaje demasiado traumático y estigmatizante.

Antes de iniciar el tratamiento con esketamina intranasal, la paciente está con venlafaxina 300 mg/día, alprazolam 1,5 mg/día, Zolpidem 5 mg/día, y gabapentina 800 mg/día (Tabla1). Además, asiste mensualmente a psicoterapia.



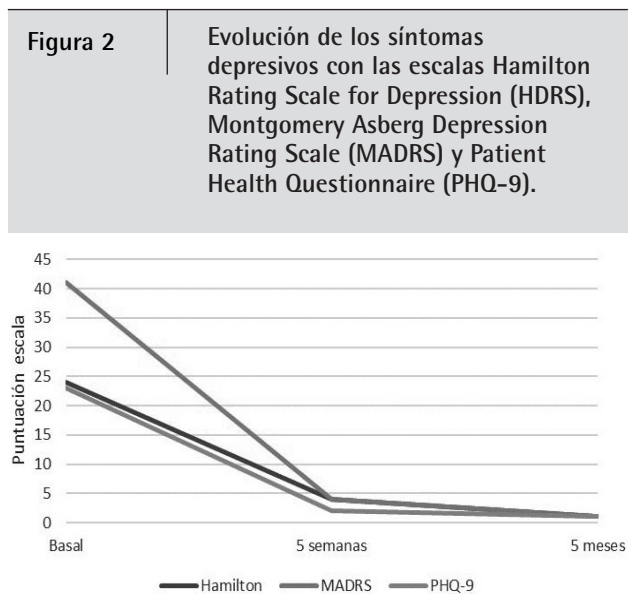
Ante la nula respuesta a los distintos tratamientos empleados (Fig. 2. HDRS=24, MADRS= 41 y PHQ-9= 23), en julio del 2021 se inicia en el hospital Infanta Margarita de Cabra, Córdoba, el tratamiento con esketamina intranasal junto con la medicación concomitante que se describe en la Tabla 1. El tratamiento con esketamina intranasal se realizó previamente a la comercialización a través de uso compasivo, obteniendo la conformidad por parte de la AEMPS.

Clase	Tratamiento previo
Antidepresivos	Venlafaxina (300 mg/día)
Ansiolíticos/Hipnóticos	Alprazolam (0,5 mg / 8 h), Zolpidem (5 mg)
Otros psicofármacos	Gabapentina (400mg / 12 h)

Con el objetivo de conseguir una buena tolerancia con la primera dosis, comenzamos el tratamiento con esketamina intranasal con una primera administración de 28 mg (1 dispositivo) presentando un cuadro leve disociativo, auto-limitado en el tiempo, y del cual la paciente se recuperó a las 2 horas tras la administración. A partir del segundo día de administración, se continúa con 56 mg (2 dispositivos) presentando la misma sintomatología disociativa transitoria y leve, que cede con 1 mg lorazepam, así como un leve aumento transitorio y asintomático de la presión arterial. Los días posteriores, continúa con la posología de inducción (56 mg/2 veces semana). La cifras de presión arterial fueron medidas previamente a la administración de esketamina y a los 40 minutos de darla, estableciéndose por protocolo el uso

de captopril ante cifras de presión arterial superiores 140 en Presión Arterial Sistólica (PAS) y de 90 en Presión Arterial Diastólica (PAD). Se requirió el empleo de captopril en tres ocasiones: la primera al presentar una PAS de 160 mmHg y PAD de 95 mmHg, en la segunda ocasión con una PAS de 155 mmHg y PAD de 95 mmHg, y en la tercera tras una PAS de 165 mmHg y PAD de 95 mmHg. Además, a partir de la tercera dosis y previo al tratamiento, se le administra 1 mg de Lorazepam sublingual en todas las sesiones con el objetivo de evitar el nerviosismo de la paciente frente a los posibles efectos disociativos.

A partir de la tercera administración, se observó una respuesta clínica notable (HDRS=15 MADRS=24 y PHQ-9=13) evidenciándose la remisión completa a las 5 semanas (Fig. 2. HDRS=4, MADRS= 4 y PHQ-9= 2). La paciente expresa su mejoría ya que comenzó a mejorar su higiene personal, ir a la peluquería, se apuntó a gimnasia, y verbalizó que había mejorado su autoestima y seguridad, desvaneciéndose así los pensamientos de muerte y sintiendo tranquilidad y paz interior.



A continuación, siguió con la pauta de mantenimiento y se realizó un ajuste de la medicación concomitante en la que se disminuyó la dosis de Venlafaxina a 225mg/día. A las 12 semanas de tratamiento, y debido a la estabilidad clínica y el estado eutímico que presentaba la paciente, se disminuyó la dosis de esketamina in a 28 mg, presentando una buena tolerancia. Tras 2 semanas de mantenimiento con 28 mg, se notificó un discreto empeoramiento, transitorio y autolimitado (inferior a dos semanas), que no requirió de ninguna intervención adicional.

Tras este escenario y con el objetivo de mantener a la paciente con la posología que se indica en la ficha técnica, se decidió aumentar la dosis de esketamina intranasal a 56 mg /una vez cada 15 días (2 dispositivos). Tras 5 meses con el tratamiento, la paciente continua en estado de eutimia y refiere sentirse bien y contenta con el tratamiento, así como se destaca un mantenimiento objetivo de la eficacia clínica (Fig. 2. HDRS=1, MADRS= 1 y PHQ-9= 1)).

## CONCLUSIONES

Se presenta el caso de una paciente con un trastorno depresivo mayor recurrente muy grave que ha pasado por sucesivas líneas de tratamiento y diferentes estrategias terapéuticas sin éxito y por ello se inicia el tratamiento con esketamina intranasal, restringido a un limitado número de pacientes que cumplan con los criterios necesarios por estar en el marco del uso compasivo. El tratamiento con esketamina intranasal ha demostrado ser muy efectivo y con gran rapidez de acción, siendo el único antidepressivo capaz de lograr la remisión completa en esta paciente tan compleja y grave, además de permitir ajustar a la baja la medicación concomitante. Los efectos secundarios han sido de fácil manejo, transitorios y autolimitados al momento de la administración, pudiendo la paciente irse a su casa con normalidad una vez realizado el periodo de observación. Según estos resultados, esketamina intranasal puede ser en el perfil de pacientes para el cual está indicado, en una tercera línea terapéutica y con un buen perfil de seguridad, siendo por tanto el primer y único fármaco en Europa que cuenta con esta indicación en ficha técnica para pacientes con depresión mayor que han fallado al menos a 2 tratamientos antidepressivos.

El tratamiento deberá ser administrado en un entorno clínico adecuado definido como aquel que disponga de los medios físicos necesarios (sillones y tensiómetro) y el profesional sanitario cualificado para tratar y vigilar al paciente durante la administración y la observación posterior.

## ABREVIATURAS

- FDA: Administración de medicamentos y Alimentos.
- EMA: Agencia Europea del Medicamento
- ADO: Antidepressivo oral
- AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
- DRT: Depresión resistente al tratamiento
- in: Intranasal

- ISRS: Inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina
- IRNS: Inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y noradrenalina (o norepinefrina)
- NMDA: Receptores de N-metilo D-aspartato

## BIBLIOGRAFÍA

1. Popova *et al.*, 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. *Am J Psychiatry* 176:6.
2. European Medicines Agency. 2013. Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression. EMA/CHMP/185423/2010 Rev 2.
3. Rush *et al.*, 2006. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR\*D report. *Am J Psychiatry*. 2006 Nov;163(11):1905-17.
4. Heerlein *et al.*, 2021. Real-world evidence from a European cohort study of patients with treatment resistant depression: Baseline patient characteristics. *Journal of Affective Disorders* 283 115-122.
5. Krystal, J.H., Sanacora, G., Blumberg, H., Anand, A., Charney, D.S., Marek, G., Epperson, C.N., Goddard, A., Mason, G.F., 2002. Glutamate and GABA systems as targets for novel antidepressant and mood-stabilizing treatments. *Mol. Psychiatry* 7 (Suppl 1), S71-S80. Leon, A.C., Olfson,
6. Ebert, B., *et al.* (1997). Norketamine, the main metabolite of ketamine, is a non competitive NMDA receptor antagonist in the rat cortex and spinal cord *European journal of pharmacology*, 333(1), 99-104.
7. Gonzalez Pinto, A. 2020. Esketamina intranasal para la depresión resistente. Un nuevo escenario. *Intranasal esketamine for treatment-resistant depression. A new scenario. Psiq Biol.*
8. Li, N *et al.*, 2010. mTOR-dependent synapse formation underlies the rapid antidepressant effects of NMDA antagonists. *Science*. Aug 20;329(5994):959-64
9. Gerhard, D.2016. Emerging treatment mechanisms for depression: focus on glutamate and synaptic plasticity. Elsevier.