



«Esketamina va a significar un antes y un después en el tratamiento de la depresión mayor resistente»

Dr. Josep Antoni Ramos-Quiroga

Jefe del Servicio de Psiquiatría del Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

El Dr. Josep Antoni Ramos-Quiroga nos habla de la depresión mayor resistente, y nos explica su experiencia con el nuevo fármaco antidepressivo esketamina.

¿Qué es la depresión mayor?

La depresión mayor es un trastorno del estado de ánimo, recogido en las clasificaciones internacionales de las enfermedades de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el que hay un marcado ánimo depresivo y/o también apatía, anhedonia; además, a estos síntomas se unen otros, como la pérdida de peso derivada de la pérdida de apetito, la fatiga física, los problemas de insomnio, las dificultades para concentrarse y trabajar, e incluso las ideas de suicidio, que son muy importantes en la depresión mayor. Se diferencia claramente del bajo estado de ánimo por su persistencia, ya que ocurre la mayor parte del día y durante días consecutivos. Hablamos, como mínimo, de 2 semanas.

¿Cuál es la prevalencia de la depresión mayor en España?

Es uno de los trastornos mentales que se dan con mayor frecuencia en la población general. Sabemos, por diferentes encuestas, que España es el cuarto país de la Unión Europea con más pacientes afectados por depresión mayor, pues afecta a 1 de cada 6 personas. Más concretamente, podemos decir que alrededor del 9% de las mujeres en España sufren depresión mayor, cifra que se reduce al 4% en los hombres. Como se puede observar, su prevalencia es casi el doble en las mujeres que en los hombres. Suele empezar en la adolescencia, sobre todo en las mujeres, y luego se produce otro pico importante en los mayores de 55 años. Se cal-

cula que en España hay unos 2 millones de personas afectadas por este trastorno, y a nivel mundial la OMS estima que hay más de 300 millones de personas que lo padecen.

¿Qué es la depresión mayor resistente al tratamiento (TRD)?

Es un concepto que utilizamos para definir la depresión más grave, que se mantiene después de haber realizado dos tratamientos antidepressivos de forma consecutiva –entre 4 y 6 semanas cada uno– sin que el paciente experimente una recuperación; es decir, cuando no hay una mejoría más allá del 20% de los síntomas del paciente. Hoy en día, éste es el criterio más generalizado para definir la depresión mayor resistente.

¿A qué porcentaje de pacientes afecta la TRD y cómo?

No es un tema menor. Hoy en día sabemos que, según los diferentes estudios, el 30-40% de las personas que sufren una depresión podrían englobarse bajo el «paraguas» de este concepto de TRD. Esto es muy importante porque el sufrimiento personal es muy elevado. Fíjese que hablamos de que, como mínimo, el paciente va a estar unas 8-12 semanas sin presentar mejoría, y luego vamos a tener que instaurar un nuevo tratamiento, e incluso en algunos casos un cuarto o un quinto tratamiento. Esto alarga mucho en el tiempo el sufrimiento de la persona, y es fácil observar que el riesgo de suicidio

se incrementa de una manera notable. Las personas que sufren una TRD llegan a tener hasta 3 veces más riesgo de mortalidad si se compara con la depresión mayor no resistente. Las repercusiones personales son altísimas. Tenga en cuenta que, además, hay más comorbilidades y más efectos secundarios derivados de los tratamientos que tenemos que añadir para intentar lograr su remisión.

¿Qué impacto tiene la TRD en la sociedad?

Muy importante. Están, por ejemplo, los costes derivados de la baja laboral que suelen tener estas personas. Además, hoy en día sabemos que las hospitalizaciones tienen un coste mucho mayor en estos pacientes porque su tratamiento requiere más tiempo. Hay más recaídas y, con frecuencia, hablamos de trastorno depresivo mayor recurrente, pues es fácil que el 50% de los pacientes tengan un segundo episodio de trastorno depresivo mayor y, si esto ocurre, se incrementa el riesgo de que haya un tercer episodio. Estas personas con una respuesta inadecuada, resistentes a distintos tratamientos antidepresivos, tienen un riesgo unas 3 veces mayor de presentar recaídas.

¿Cuáles son las limitaciones de los tratamientos actuales?

El principal hándicap de los antidepresivos es que tienen un periodo ventana en el que no se observa una respuesta, pues se requiere un mínimo de 4 semanas para constatar que el paciente empieza a tener una respuesta al tratamiento. Así pues, la primera limitación es el tiempo de sufrimiento, lo que incrementa el riesgo de suicidio y, por tanto, de mortalidad. No olvidemos que en España cada año mueren por suicidio alrededor de 3.500 personas, lo que es mucho más que las muertes por accidentes de tráfico. Fíjese en los datos: si se administra un tratamiento antidepresivo, la posibilidad de que haya una respuesta, una remisión de los síntomas, es sólo del 37%; si se da un segundo tratamiento, esta remisión se reduce al 31%; pero llegado al tercer nivel, situados en el criterio de depresión resistente, esta posibilidad se queda en un 14%. Ésta es una limitación muy importante: sólo el 14% de las personas

que tienen criterios de TRD logran una remisión de los síntomas depresivos. Ahí tenemos un reto terapéutico enorme.

En este panorama, ¿qué aporta esketamina pulverizador nasal?, ¿cuál es la diferencia respecto a los tratamientos actuales?

Para nosotros es un cambio de paradigma. Estamos utilizando dianas terapéuticas diferentes a las que utilizábamos hasta ahora, como el sistema glutamatérgico. Derivada de esa diana terapéutica, una de las grandes ventajas de esketamina, que hemos podido comprobar en los pacientes en tratamiento, es la rapidez de respuesta: a partir del primer día ya se observan diferencias respecto a placebo. Esto es absolutamente inédito en la depresión; me refiero a que podemos obtener respuesta a partir del primer día. Obviamente, esta respuesta se mantiene en el tiempo, ya que de lo contrario no podría considerarse un buen tratamiento antidepresivo. Sabemos que de los pacientes que han recibido tratamiento con esketamina durante 1 año, el 76,5% han respondido correctamente. Recuerde que antes le he hablado de que, con los tratamientos disponibles, en estos pacientes la remisión se sitúa en el 14%. Además, hoy en día no disponemos de ningún fármaco con la indicación para la TRD. Yo creo que es muy importante tener este concepto en cuenta. Cuando hablamos de esketamina, no nos referimos a un tratamiento para la depresión; no es un antidepresivo más que tenemos entre las opciones terapéuticas, sino que es una opción terapéutica para los pacientes más graves, aquellos que después de dos antidepresivos no han respondido bien al tratamiento y necesitan, por tanto, una tercera opción terapéutica. Para mí, las grandes ventajas de esketamina son la respuesta en un porcentaje muy importante de los pacientes; que esta respuesta se mantiene en el tiempo, y, sobre todo –y esto es esencial–, que la respuesta es rápida y que la tolerancia es buena. Con los otros fármacos que tenemos que añadir, y que están fuera de indicación por la Agencia Europea del Medicamento y la Agencia Española del Medicamento, pagamos un alto coste en efectos secun-

darios: temblor motor, incremento del peso, mayor disrupción en la esfera sexual, y problemas derivados de las alteraciones en el nivel del colesterol y de la glucosa.

¿Cómo ha sido su experiencia personal con esketamina pulverizador nasal?

Uno de los grandes problemas que tienen los ensayos clínicos es que a veces se realizan en poblaciones de pacientes con un nivel de gravedad generalmente menor del que observamos en el día a día; pero éste no ha sido el caso de esketamina. Hemos escogido pacientes que no han respondido a dos antidepresivos y, por tanto, con TRD, un *target* muy duro. A pesar de ello, uno de los aspectos importantes que hemos observado es la menor estancia del paciente cuando requiere hospitalización, gracias a la rapidez de acción de esketamina. Además, la eficacia no se puede comparar. En los estudios que hemos realizado se observa, en los pacientes que han tenido una respuesta positiva, una reducción de la recaída en el 70% de los casos con respecto a los tratamientos convencionales; es un porcentaje muy elevado. Pero esto no es todo, porque en los pacientes que presentan una remisión completa de los síntomas se observa una disminución de la recaída en el 51% de los casos.

En definitiva, ¿lo que más le ha llamado la atención es la rapidez de acción y la eficacia de esketamina?

Sin duda, pero es que, además, la tolerancia es muy buena. En los estudios de mantenimiento hemos observado que sólo un 3,8% de los pacientes

ha interrumpido el tratamiento; se trata de un dato importante que hay que tener en cuenta. Debemos vigilar una serie de criterios, como la presión arterial de los pacientes, que a veces se quejan de cefalea y mareos, o manifiestan síntomas de disociación, pero los controlamos bien. Se trata, además, de un fármaco que utilizamos en un contexto hospitalario. Es el propio paciente quien hace la inhalación con la supervisión de un clínico, y eso hace que el potencial riesgo de abuso que pudiera asociarse a ketamina no tiene comparación con esketamina. Además, la dosis de esketamina es mucho menor que la de ketamina, y si valoráramos el potencial de riesgo, casi necesitaríamos 200 dosis de esketamina, que desde luego no serían asumibles para nadie. El riesgo, en definitiva, es muy bajo porque estamos en un contexto hospitalario y no es comparable a las dosis ni al mecanismo de acción de ketamina.

¿Cómo valoran los pacientes y sus familiares el tratamiento con esketamina pulverizador nasal?

Imagino que en el momento en que tengamos disponible en el mercado esketamina contra la depresión, será una gran esperanza para ellos. Hacía muchos años que no teníamos, en el campo de la salud mental, un fármaco que supusiera tal revolución en el mecanismo de acción y en los desafíos que cubre –rapidez de acción, tolerabilidad y eficacia– con respecto a las opciones disponibles fuera de indicación. Es una luz de esperanza que va a significar un antes y un después en el tratamiento de la TRD. ■