

Ketamina eta esketaminaren erabilera depresio erresistentea tratatzeko: etorkizunerako erronkak

(Ketamine and esketamine use in treatment-resistant depression: future challenges)

Ane Elexpe^{1,2}, Cristina Bruzos-Cidón², Marta Cabrera²,
Gabriel Barreda¹, María Torrecilla^{*2}

¹ IMGPharma, Zamudio, Bizkaia

² Medikuntza eta Erizaintza Fakultatea (UPV/EHU), Leioa, Bizkaia

LABURPENA: Nahasmendu depresiboak osasun publikoko arazo handienetako bat bilakatu dira azken urteotan, ez bakarrik bizi-kalitatean duten eraginagatik, baita tratamendu antidepresiboaren erantzun partzial edo erantzun ezagatik ere. Hori dela eta, (R,S)-ketaminaren (ketamina) efektu antidepresibo azkarra eta eraginkorra azken hamarkadetako aurkikuntza garrantzitsuen artean dago psikiatria arloan. Orain arteko entseguetan ketaminaren zain barneko bidea gailendu den arren sudur bideko administrazioa aukera erabilgarri eta segurutzat jo da. Hori dela eta, FDA (*Food and Drug Administration*) eta EMA (*European Medicines Agency*) S-ketamina (esketamina) baimendu dute Spravato izen komertzialarekin merkaturatutako sudur-lainoztagailurako soluzio bezala, depresio erresistentea tratatzeko, farmako horren merkaturatze-baimena sostengatzen duten entsegu klinikoak epe luzeak ez diren arren. Horregatik, epe luzeko segurtasun-profila ikertzea premiazkoa da, eta, testuinguru berean, baita administrazio-protokolo errepikatuen egokitasuna ere. Izan ere, ketaminak farmako antidepresibo batzuekin eta benzodiazepinekin izan ditzakeen elkarrekintzak ebaluatzea gomendatzen da, tratamenduaren eragin antidepresiboa baldintza dezaketelako. Ildo horretan, orain arte egindako entseguen diseinuaren aldakortasuna kontuan hartzeko ezaugarria litzatekeela proposatu da. Izan ere, entsegu batzuetan, tratamendu antidepresibo gehigarria baztertzeko da, eta beste batzuetan, berriz, mantendu egiten da; aldakortasun metodologiko horrek tratamendu antidepresiboaren eraginkortasuna alda dezake. Ondorioz, uka ezina da epe luzerako entsegu klinikoak egiteaz gain merkaturatze ondorengo farmakozaintza-azterlanak ere nahitaezkoak direla ketamina-ren eta esketaminaren segurtasuna eta eraginkortasuna epe luzera bermatzeko.

HITZ GAKOAK: ketamina, esketamina, sudur-bideko administrazioa, depresio erresistentea.

ABSTRACT: Depressive disorders have become one of the major public health problems in recent years, not only because of their impact on quality of life, but also because of the partial response or lack of response to antidepressant treatment. Therefore, the rapid and potent antidepressant effect of (R,S)-ketamine (ketamine) is considered one of the most important psychiatric discoveries of the last decades. Although, intravenous administration of ketamine has prevailed in most clinical trials conducted so far, the intranasal route has been considered a useful and safe alternative. Thus, the FDA (Food and Drug Administration) and the EMA (European Medicines Agency) approved a esketamine nasal spray named Spravato for the use in treatment resistant depression, although clinical trials supporting its marketing are not long-term. In line with this, major long-term safety concerns, such as dependence and cognitive impairment, has not been assessed so far. Therefore, there is an urgent need to investigate the relevance of repeated administration protocols on the long-term antidepressant response and safety. In this regard, potential pharmacological interactions between ketamine and some antidepressant drugs and benzodiazepines may impact the antidepressant response. In fact, while in some clinical trials adjunctive antidepressant medication is allowed, in others it is specifically removed, and this pharmacological variability may alter the efficacy of the treatment. Consequently, it is undeniable that in addition to massive long-term clinical trials, post-marketing studies are necessary to ensure the safety and efficacy of long-term ketamine and esketamine use.

KEYWORDS: ketamine, esketamine, intranasal administration, treatment resistant depression.

*** Harremanetan jartzeko / Corresponding author:** María Torrecilla. Farmakologia Saila, Medikuntza eta Erizaintza Fakultatea, Euskal Herriko Unibertsitatea, Sarriena auzoa z/g, 48940, Leioa. – maria.torrecilla@ehu.eus – <https://orcid.org/0000-0003-0830-9988>

Nola aipatu / How to cite: Elexpe, Ane; Bruzos Cidón, Cristina; Cabrera, Marta; Barreda, Gabriel; Torrecilla, María (2021). «Ketamina eta esketaminaren erabilera depresio erresistentea tratatzeko: etorkizunerako erronkak». *Ekaia*, 40, 2021, 33-50. (<https://doi.org/10.1387/ekaia.21862>).

Jasotze-data: 2020, ekainak 30; Onartze-data: 2020, azaroak 13.

ISSN 0214-9753 - eISSN 2444-3581 / © 2021 UPV/EHU



Lan hau Creative Commons Aitortu-EzKomertziala-LanEratorririkGabe 4.0 Nazioartekoa lizentzia baten mende dago

1. SARRERA

Depresioa gizabanakoaren arlo guztietan eragin handia izaten duen gaixotasuna da. Osasunerako Mundu Erakundearen arabera, depresioa 300 milioi pertsonak baino gehiagok pairatzen dute, hau da, munduko biztanleriaren % 4,4ek. Europako herrialde guztietan, depresioa emakumeen % 5,1ek pairatzen du, gizonezkoen % 3,6aren aldean, eta prebalentzia are handiagoa da 29 urtetik beherako edo 55 urtetik gorako emakumeen artean [1].

Testuinguru horretan, depresioaren aurkako botiken kontsumoaren ebaluazioak patologia horrek gizartean duen eragina aztertzeko aukera ematen digu. Espainiako sendagaien eta osasun-produktuen agentziak (AEMPS, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios) 2015ean sendagaien erabilerari buruz egindako azken txostenak erakusten duenaren arabera, depresioaren aurkako botiken kontsumoak gora egin du azken urteotan. Hala, 2000. urtean, kontsumoaren estimazioa 26,5 dosi izan zen mila biztanleko eta eguneko, eta 2013an, berriz, 79,5 [2]. Euskadin, anti-depresiboen kontsumoa ohikoagoa da adin aurreratueta eta emakumeetan; populazio horren % 21era iristen da. Garrantzitsua da nabarmentzea ezen, lehen mailako arretan kasu konplexuenen (adinekoak eta nerabeak) azpi-diagnostikoa zenbatetsi den arren, ohikoena dela gaindiagnostikoa, bizi-tristurarekin, doluarekin, sufrimenduarekin eta estres kronikoko egoerekin loturikoa, eta horren ondoriozko medikalizatzea [3]. Depresioaren aurkako farmako monoaminergikoek pazienteen % 50ean sintomatologia depresiboa arintzen duten arren [4], lehen edo bigarren tratamendu bati erantzuten ez dioten pazienteetan, are txikiagoa da eraginkortasuna [5]. Gainera, sendagai horiek efektu antidepresibo atzeratua dute, tratamendua hasi eta 3-4 astera agertzen baita.

Datu horiek osasun publikoko arazo bat islatzen dute, gaixotasun hori bideratzeko modu berria bilatzera behartzen gaituena: diagnostikoan goiztiarra izatetik erantzunean eraginkorrak eta azkarrak diren terapia berriak ikertzera.

1.1. Depresioaren diagnostiko eta tratamendua

Patologia horren diagnostikoa klinikoa da, eta bi irizpideren arabera egiten da nagusiki: Osasunarekin lotutako Gaixotasunen eta Arazoen Nazioarteko Sailkapen Estatistikoak (CIE) proposatutakoa eta Amerikako Psikiatria Elkartearen sailkapena; bi-biak *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-5) dokumentuan jasotzen dira [6, 7].

Irizpide horien arabera, depresio-nahasmendu larria (DNL) honela definitzen da: gutxienez bi asteko iraupena duen nahasmendu afektiboa, zein-nan pazienteak anhedoniarekin, interes-galerarekin eta sintoma motor eta kognitiboaren moteltzearekin lotutako sintomak pairatzen dituen. Beste

sintoma batzuk ere deskribatu dira: jateko gogo eza, loaren asaldurak, energiarik ez izatea, erruduntasun- eta ezintasun-sentimenduak edo ideia suizidak. Diagnostiko egokia egiteko, ezinbestekoa da antzeko sintomatologia eragin dezaketen kausa organikoak edo bestelako patologia psikiatrikoak baztertea [6, 7]. DNLa, era berean, sintomatologiaren larritasunaren arabera sailkatzen da: arina, ertaina eta larria; eta sailkapen horren arabera ezartzen da tratamendua (1. irudia).

Depresio arina	Depresio ertaina	Depresio larria
Ebaluazioa, laguntza, psikohetiketa	Interbentzio psikologikoak	Estrategia farmakologikoak
Interbentzio psikologikoak	Antidepressiboak	Interbentzio psikologikoak
Antidepressiboak	Tratamendu konbinatua	Tratamendu konbinatua
		Terapia Elektro konbultsiboa

1. irudia. Depresioa tratatzeko eredu mailakatua. «*Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión en el Adulto*» argitalpenetik eraldatua (8).

Depresioa tratatzeko erabiltzen den estrategia farmakologiko ohikoena hipotesi monoaminergikoan oinarritzen da. Honen arabera, eragin antidepressiboa azalduko lukeen ekintza-mekanismoa monoaminen maila sinaptikoak erregulatzean datza. Hipotesi horretan oinarritutako zenbait farmako antidepressibo ezagutzen dira gaur egun: monoaminoxidasaren inhibitzaileak, antidepressibo triziklikoak, serotoninaren birxurgapenaren inhibitzaile selektiboak (SBIS), eta norepinefrinaren eta serotoninaren birxurgapenaren inhibitzaileak. Horien artean, SBIS taldekoak (escitalopram eta sertralina, adibidez) lehen aukerakotzat jotzen dira, gainerako antidepressiboen antzeko eraginkortasuna baina tolerantzia hobea baitute. Gomendagarria da tratamendua ezarri eta 15 egun igaro baino lehen berrikustea botikekin tratatutako depresio moderatua duten paziente guztiak, eta 8 egun baino lehen, depresio larria dutenak [8, 9].

1.2. Eta lehen botika bati erantzuten ez badio? Depresio erresistentearen kontzeptua

Eskuragarri dauden tratamendu farmakologikoak ugariak izan arren, DNLa duten paziente askok ez diete behar bezala erantzuten tratamendu horiei, edo modu partzialean bakarrik [10]. Adostutako definiziorik ez da-

goen arren, zabalduenak honela definitzen du depresio erresistentea: gaixotasunaren ezaugarrien arabera antidepresibo egoki bi edo gehiago administratu ondoren sintomak arindu ezin direnean pairatzen den gaitza [11].

Joera dago depresio erresistentea bestelako maila terapeutikotzat hartzeko, eta ez gaixotasun horren azpimotatzat. Oro har, erantzun desegoki baten ondorengo aukerak hauek dira:

1. Dosia handitzea.
2. Antidepresiboa aldatzea.
3. Beste antidepresibo batekin konbinatzea.
4. Beste estrategia batzuekin eragina indartzea:
 - antipsikotikoak: aripiprazola, olantzapina, ketiapina eta brexpiprazola;
 - antimaniakoak: litioa;
 - antiepileptikoak: ez dago ebidentzia nahikorik antidepresiboen terapia konbinatuan topiramatoa, azido balproikoa edo karbamazepina erabiltzeko;
 - antsiolitikoak: ez da gomendatzen bi aste baino gehiago aldi berean bentzodiazepinak (BZD) erabiltzea, mendekotasun-arriskua dagoelako.
5. Terapia elektrokonbultsiboa (TEK): depresio larrietan, aukeratzat hartzen da, farmakoterapiari erantzun ezean.

Estatistikako Institutu Nazionalak emandako datuen arabera, 2017an ia 4.000 pertsona hil ziren suizidioz. Datuen arabera, askoz ere ohikoagoa da gizonezkoen artean, eta 40 eta 59 urte bitarteko pertsonen artean [12]. Zentzu horretan, depresioa arrisku-faktore garrantzitsua da suizidioa gertatzeko, eta pazienteak bilakaera hori izaten du, ideia suizidak agertzen direnetik autolisia sortzen den arte. Egoera kritikoa da eta premiazko tratamenduak behar dira egoera larri horretatik irten ahal izateko. Tratamendu farmakologikoari dagokionez, monoaminen kontzentrazio sinaptikoa indartzen duten antidepresiboek, eta are gehiago talde honen barruan sailkatzen diren SBISek, nolabaiteko eztabaida sortu dute komunitate zientifikoan. Badirudi farmako horiek jokabide suizidak sortzeko arriskua areagotzen dutela paziente batzuegan, eta, beraz, arreta berezia jartzea gomendatzen da paziente mota horietan, batez ere gazteengan [13]. TEKa eta litioa eraginkorrak izan dira ideia suiziden murrizketan [9]. Gainera, TEKarekin badirudi sintomen murrizketa lehenengo astetik aurrera hasten dela [14].

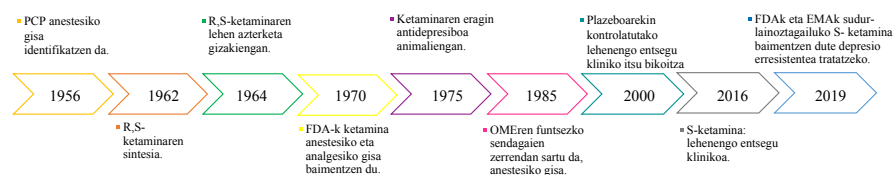
XX. mendearen erdialdetik aurrera, depresioaren tratamendurako farmako ugari merkaturatu dira. Gehienek transmisio monoaminergikoa aldatzen dute; era desberdinean, baina eraginkortasun terapeutiko berdintsuarekin. Izan ere, farmako hauekiko erantzuna aldakorra da: paziente

depresiboen % 50ek erantzun partziala erakusten du, eta % 30ek ez du eraginik hautematen [4, 5, 10]. Datu horiek gaixotasunaren intzidentziaren areagotzearekin batera tratamendu berriak arakatu beharra agerian uzten dute.

2. KETAMINA

Ketamina fentziklidinaren deribatu bat da, (R)-ketamina eta (S)-ketamina enantiomeroez osatua: 1970ean gizakien erabilerarako merkaturatu zen ekintza azkarreko anestesiko injektagarri gisa [15]. Helduengan, haurrengan eta paziente obstetrikogengan duen eragin anestesikoaz gain, ketaminak efektu analgesikoak [16] eta antiinflamatorioak [17] ditu. Dena dela, fitxa teknikoaren arabera, gaur egun, anestesia beste indikaziorik ez dauka onartuta.

Hala ere, azken urteetako entsegu kliniko ugari frogatu dutenez, ketaminaren dosi azpianestesikoek, zain barneko bidetik emanda, eragin antidepresibo azkar eta iraunkorrak dituzte. Hori, depresio erresistentearen aurkako arlo terapeutikoan, izugarrizko iraultza izan da, ez bakarrik efektu antidepresiboaren ezaugarriengatik, baizik eta proposatutako ekintza-mekanismoaren berritasunagatik; izan ere, ketamina ez da antidepresibo monoaminergikoa, NMDA hartzaileen antagonista baizik (2. irudia).



2. irudia. Ketaminaren eta haren enantiomeroen eragin antidepresiboari buruzko azterlanen bilakaera (Wei *et al.*, 2020 [18] argitalpenetik eraldatuta). PCP: Fenziklidina. FDA: *Food and Drug Administration*. EMA: *European Medicines Agency*.

Horren harira, depresioaren patogenesiari dagokionez, azken urteetako ikerketa aurrekliniko zein klinikoez zenbait gabezia erakutsi dituzte hipokanpoan eta kortex prefrontalean: transmisio glutamatergikoari eragiten dioten egiturazko gabeziak (bolumen eta konektibitate murriztuak), gabezia funtzionalak (GABA transmisioa eraldatuta, transmisio kitzikagarria arautzeko ardura duen neurotransmisore inhibitorioa) eta gabezia neurokimikoak (glutamato metabolito maila murriztuak); eta horrek NMDA hartzaileen jardura modulatzeko duten farmakoen ikerketa izugarri bultzatu du [19]. Zentzu horretan, ketaminak transmisio glutamatergiko azkarra sus-

tatzen du, eta burmuinetik eratorritako faktore neurotrofikoaren (BDNF, brain-derived neurotrophic factor) askapena handitzen du. BDNFaren askapenaren handitzearen ondorioz, zelulen ugalketarako eta biziraupenerako funtsezkoa den mTOR proteina aktibatzen da, eta sinaptogenesia areagotzen [20, 21]. Izan ere, BDNFaren askapenaren estimulazioa, mTORaren seinaleztapena eta sinaptogenesiaren aktibazioa ketaminaren ekintza antidepresiboarekin lotutako erantzun zelular bezala proposatu dira, nahiz eta mekanismo sortzaile ezezaguna izan. Ildo honetan, ketaminak GABA neuronetako NMDA hartzaileak blokeatzen dituela proposatu da: horrek glutamatoaren transmisioaren zeharkako desinhibizioa eragingo luke, eta aurretik aipatutako erantzun zelularrak sortuko. Nolanahi ere, gaur egun ketaminaren eragin antidepresiboa azaltzen duen ekintza-mekanismoa eztabaidagarria da [22].

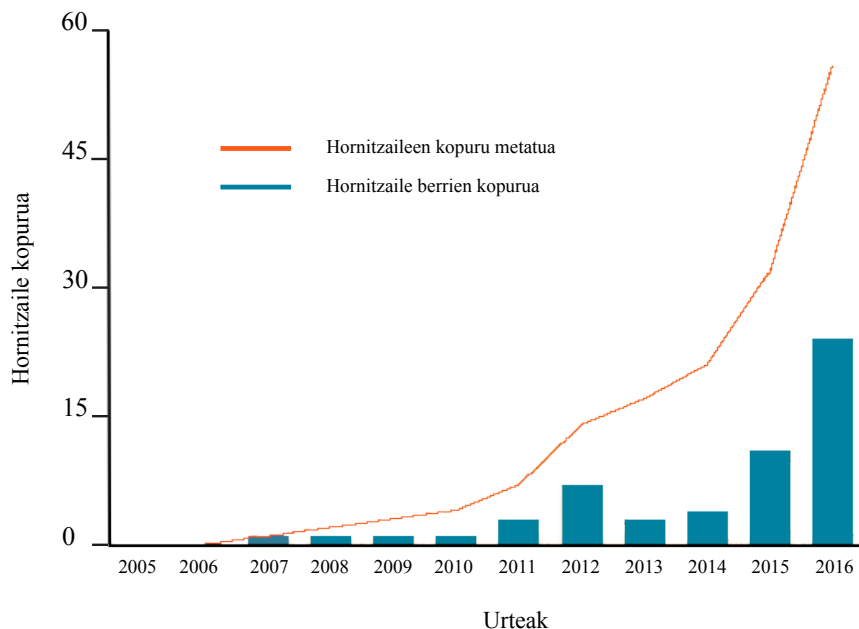
2.1. Ketaminaren eraginkortasun antidepresiboa

Ketaminaren eragin antidepresiboari buruzko lehenengo ebidentzia 1970eko hamarkadakoa da (2. irudia). Entsegu aurreklinikoak eginez, ketaminak antidepresibo klasikoen (hau da, antidepresibo triziklikoen eta monoaminoxidasaren inhibitzaileen) antzeko eraginkortasun antidepresiboa zuela ikusi zen [23]. 2000. urtean Berman-ek [24] eta haren lankideek ketaminarekin egindako lehenengo entsegu klinikoa argitaratu zuten. Entsegu horretan, plazeboarekin alderatuta, ketaminaren dosi azpianestesikoa zain barneko bidetik eman eta 40 minutura sintoma depresiboak arintzea lortzen zela erakutsi zen. Harrezkeroztik, hainbat entsegu klinikok frogatu dute zain barneko ketaminak eragin antidepresibo nabarmena duela eman eta 24 ordura, eta askoz txikiagoa 7 egunera [25]. Hala ere, aipatu beharra dago aldakortasun handia dagoela (% 29-90ko tartean) epe laburrean ketaminari erantzuten dioten pazienteen kopuruan [26-28].

Horretarako baimendutako indikaziorik ez eduki arren, 19/10 Errege Dekretuak jasotzen duenaren arabera, gaur egun, ketamina antidepresibo gisa erabili daiteke tratamendu eraginkorrik ez duten gaixoei zuzendutako «erabilera errukiorraren» bidez. Horrekin batera, patologia psikiatrikoetan ketamina erabiltzeak gorakada nabarmena izan du (3. irudia), nahasmendu bipolarrerako, trauma osteko estreserako edo ideia suiziden tratamendu eraginkor gisa proposatzen baita [25, 29, 30].

Entsegu kliniko gehienek 0,5 mg/kg-ko dosiak 40 minutuko infusio jarraituan zain barneko bidetik erabiltzen dituzten arren [31, 32], gaixo horientzat sudur barneko bidea aukera erabilgarri eta segurutzat hartu da. Izan ere, administrazio bide hori erabiliz, farmakoaren bioerabilgarritasuna ona da, nerbio sistema zentralera ondo barreiatzen da, farmakoaren erabilera erosoagoa da, eta pazientearen onarpena hobetzen da, xiringa erabiltzea

saihesten baita [33]. Ildo honetan, 7 egunez sudur bidetik emandako 50 mg ketamina aztertzen duen entsegu batean, dosi bakarrak depresioaren sintomatologia arintzen duela eta eragin kaltegarriak arinak direla ikusi da [34]. Hala ere, beste azterlan batean ketaminaren sudur bideko administrazioaren eraginkortasuna ezin izan zen aztertu, pazienteen farmakoarekiko jasangarritasuna eskasa izan baitzen [33].



3. irudia. Nahasmendu psikiatrikoen tratamenduan, ketamina indikazioz kanpo erabiltzen hasten diren medikuen kopuru totala urteekiko (barrak) eta ketamina-hornitzaileen (medikuak) kopuru metatuak denborarekiko (marra). Wilkinson *et al.*, 2017 [30] argitalpenetik egokitua.

Azken urteotan, ketaminaren eraginkortasun antidepressiboa hobetzeko eta kontrako efektuak saihesteko helburuarekin, haren enantiomeroak aztertu dira: (R)-ketamina eta (S)-ketamina (esketamina) [18, 36, 37]. Ondorioz, 2019ko martxoan FDAk (*Food and Drug Administration*) eta abenduan EMAk (*European Medicines Agency*) esketamina sudur-lainoztagailurako soluzio gisa erabiltzea baimendu dute depresio erresistentea tratatzeko; haren izen komertziala Spravato da [35-38]. Adierazi behar da FDAk esketamina baimentzeko erabili dituen 3. faseko 4 entsegu klinikotik bik emaitza esanguratsuak erakutsi dituztela esketaminaren alde [36, 38].

2.2. Ketaminaren eta esketaminaren segurtasuna, jasankortasuna eta tratamenduaren egokitzapena

2.2.1. Segurtasuna eta jasankortasuna

Ketaminaren zain barneko administrazioa eman eta handik gutxira agertzen diren eragin ez-desiragarri ohikoenak logura, disoziazioa, buruko mina, presio arterialaren igoera, zorabioa eta ikusmen lausoa dira. Izan ere, ondorio kaltegarriak maila psikiatrikoan eta kardiobaskularrean gertatzen dira nagusiki [39]. Eragin kaltegarri psikiatrikoei dagokienez, ohikoenetan antsietatea dago, eta, jarraian, nahasmendu eta suminkortasuna, euforia eta gogo aldaterearen handitzea, eldarnioak edo ezohiko pentsamenduak, izua eta apatia. Gehien deskribatutako efektu psikomimetikoak disoziazioa, eta maila neurologikoan gertatzen diren sedazioa eta zorabioak dira, nahiz eta epe laburrean zuzendu [39]. Eragin kardiobaskularrei dagokienez, ketamina eman ondoren presio arterial sistolikoa, diastolikoa eta bihotz-maiztasuna areagotzen dira. Igoera iragankorra da, eta zifra basalera itzultzen da 4tik 24 ordura bitarteko tartean [40]. Dosi azpianestesikoetan, ketaminak oxigenoaren saturazioa gutxitu dezake, eta ordu batzuen ondoren erabat errekuiperatu [40]. Aldaketa hemodinamiko horiek monitorizatu egin behar dira, eta, ondoren, presio arteriala, bihotz-maiztasuna eta oxigeno-asetasuna kontrolatu behar dira, pazientearen arrisku indibiduala oinarri hartuta.

Esketamina (Spravato), ketamina ez bezala, dosifikazio-pauta zehatzekin merkaturatu da, baina ketaminaren antzeko ondorio kaltegarriak ditu. Spravatoren fitxa teknikoaren arabera [41], ondorio kaltegarri ohikoenak zorabioak, goragaleak, disoziazioa eta zefalea dira, eta, maila kardiobaskularrari dagokionez, presio arterialaren igoera iragankorra da aipagarriena. Hori dela eta, Spravatoren administrazio bakoitzaren aurretik eta ondoren presio arterialaren jarraipena egin behar da [41, 42].

FDAREN arabera, esketaminaren tratamenduak ketaminaren tratamenduak baino kontrako efektu gutxiago agertu dituenek, esketamina segurua da. Alabaina, ez dago hori frogatzen duen ikerketarik [43]. Izan ere, FDARA bidalitako ikerketek erakusten dute abandonuen proportzioa handiagoa dela esketamina hartzen duten pazienteen taldean plazeboa hartzen dutenen taldean baino [44]. Ketaminarekin eta plazeboarekin egindako antzeko azterlanek, aitzitik, ez dute alderik adierazten tratamenduaren uzteari dagokionez [45].

Azpitarratzekoa da, hala ere, eragin kaltegarriei dagozkien ondorioak administrazio bakarraren eta ondorio akutuen azterlanetan soilik oinarritzen direla, ez baitago datu nahikorik ketaminak edo esketaminak administrazio errepikakorretan duen segurtasuna edo epe luzera dituzten ondorio kaltegarriak aztertzeko. Honen harira, ketamina edo esketamina epe luzean kontsumitzearen arrisku potentzial deigarria, arazo kardiobaskularrez gain [44, 46], farmako horiekiko mendekotasuna garatzeko arriskua dago.

Izan ere, ketaminaren eragin antidepresiboa opioide-sistemaren kitzikape-narekin lotuta dagoela proposatu da [47].

2.2.2. Tratamenduaren egokitzapena

Ketaminaren dosi bakarra eman eta 40 minutura, eragin antidepresi-boak agertzen dira; gehienezko eragina 2-24 ordura agertzen da [24]. Ke-taminaren administrazio errepikakorren tratamenduak aztertzen dituzten hainbat entsegu daude [25, 49]. Efektuaren iraupena 10-12 egunekoa da; hala ere, pazienteen artean aldakortasun handia dagoela ikusi da. Entsegu kliniko gehienetan, ketamina, astean, 2 edo 3 dosiko maiztasunarekin ema-ten da 2-3 astean zehar, baina ez dago zehazturik zenbat dosi behar diren edota zeintzuk diren jarraitu beharreko administrazio irizpideak. Ketamina zain barnetik emateari dagokionez, nabarmentzekoa da azterlan batzuetan beste farmako batzuen erabilera murriztea lortzen dela, hala nola antidepre-siboen eta BZDen erabilera (ikusi hurrengo atala).

Spravatoren kasuan, DNLa duten helduak tratamenduarekiko erresisten-teak badira, gomendatzen da noradrenalinaren birxurgapenaren inhibitzaile selektiboak (SBIS) diren farmakoekin batera ematea Spravato; esketaminaren merkaturatze-baimenaren erabakia, izan ere, SBISekin batera erabiltzen den esketaminaren eraginkortasuna ebaluatzen duten azterlanetan oinarritzen da. Spravatoren administrazioa gaixoak berak egiten du, baina zentro mediko ba-tean eta medikuak gainbegiratua. Fitxa teknikoan agertzen den posologiaren arabera, administrazioak 2 fase ditu: indukzio-fasea (<65 urte, hasierako do-sia 56 mg, eta gerokoak, 56 edo 84 mg astean bitan, 4 astez) eta mantentze-fasea (<65 urte; 56 edo 84 mg astero, 5-8 astez, eta 56 edo 84 mg, 9. astetik aurrera; indukzio-fasean erabilitako azkenengo dosiaren arabera). Pazienteak indukzio-fasearen amaieran jasotzen duen dosia mantentze-fasean manten-tzea gomendatzen da. Izan ere, lortutako erantzunaren arabera edo adina-ren arabera (>65) doitu behar da dosia, aldeztu aurreko dosiaren eraginkorta-suna eta jasankortasuna oinarri hartuta. Mantentze-fasean, Spravatoren dosia maiztasun txikienean indibidualizatu behar da erantzuna mantentzeko [41].

Horregatik guztiagatik, premiazkoa da oraindik argitu gabeko hainbat gai ikertzea administrazio protokoloari dagokionez, haren eraginkortasuna eta segurtasuna hobetzeko. Adibidez, dosiaren, administrazio bidearen eta maiztasunaren egokitzapena, eta beste farmakoekin batera ematean sor dai-tezkeen elkarrekintza farmakologikoak eta horien ondoriozko birgaixo-tzeak aztertu behar dira.

2.3. Ketaminaren elkarrekintza farmakologikoak

Farmakoen arteko elkarrekintzari dagokionez, depresioaren gaixotasu-nean asko erabiltzen diren BZDek, interakzio farmakodinamiko bat eragin

dezakete ketaminarekin batera administratzen direnean, eta, ondorioz, horrek efektu negatiboak eragin ditzake ketaminak sortutako erantzun antidepresiboan. Elkarrekintza farmakozinetikoei dagokionez, ketaminaren metabolismoaz arduratzen diren isoentzima nagusien (CYP3A4 eta CYP2B6) gainean jarduten duten farmakoak aztertu beharko lirateke, kontzentrazio plasmaticoetan egon daitezkeen aldaketak eta, beraz, haien erantzun antidepresiboan gerta daitezkeen alterazioak aurreikusteko. Batez ere, iraupen luzeko tratamenduetan da ezinbestekoa interakzio potentzial horiek aztertzea, depresio-tratamenduaren eraginkortasuna eta jasagarritasuna hobetzeko asmoz.

Ketaminaren administrazio protokoloetan, BZD eta ketaminaren artean egon litezkeen interakzio farmakologikoak ebaluatzea gomendatzen da, ketaminaren efektu antidepresiborako proposatutako ekintza-mekanismoa oinarri hartuta, neurona GABAergikoetako NMDA hartzailen blokeoa, hain zuzen ere. Orain arte ketaminarekin izandako esperientzia klinikoak elkarrekintza horren alde egiten du [48-51].

Zentzu honetan, Frye-k BZDen erabilerak ketaminaren efektu antidepresiboa murrizten zuela argitaratu zuen [49]. Horren harira, interakzio horren alde egiten duen kasu kliniko bat deskribatu da. Nahasmendu bipolarra zuen paziente bat zain barneko ketamina-infusioekin tratatu zen, oinarriko tratamendua mantenduz: litioa, fluoxetina, ketiapina eta lorazepam. Lehenengo bi administrazioek 2-3 egunez hobetu zuten sintomatologia antidepresiboa; ondorengo infusioek, berriz efektuaren iraupen laburragoa izan zuten. Ketamina lorazepam hartzen zen egun berean administratzen zenean haren efektu antidepresiboa txikiagoa zela konturatu ziren, eta, beraz, BZD tratamendutik kentzea erabaki zuten. Aldaketa horretatik aurrera, ketaminaren efektuak 10 eta 14 egun iraun zuen [48]. Gainera, zain barneko sei ketamina-infusio aztertu zituzten hamabi pazientetan, zeinek tratamendu antidepresiboa dosi egonkorretan mantendu baitzuten [52]. Azterketaren emaitzek ez zuten ezberdintasun esanguratsurik adierazi BZDa hartzen zutenen eta BZD-kontsumitzaileak ez zirenen artean. Hala ere, BZDekin tratatutako pazienteen taldean, latentzia denbora handiagoa izan zen, eta ketaminaren depresioaren aurkako efektuek iraupen laburragoa izan zuten: berragerpenak lehenago gertatzen ziren [50]. Ildo beretik, ketaminaren infusioak BZDekin batera hartzen zituzten gaixoetan hobekuntza askoz txikiagoa izan zen [49, 51].

Dena dela, entseguen arteko aldakortasun metodologikoa dela eta, emaitzen garrantzia oraindik kolokan dago. Bederatzi entsegu klinikoren metodologia berrikusi da pazientearen depresioaren aurkako tratamendua aldatzeari edo ez aldatzeari dagokionez, ketaminaren infusioak hasi aurretik [31]. BZDekin gertatzen den elkarrekintza farmakodinamikoaren inguruko emaitzak aldakortasun metodologiko handiko entseguetan oinarrituta daudenez, adierazi behar da orain arte lortu diren emaitzak zehaztekoan entsegu kliniko gehiago beharko liratekeela. Ildo honetan, Basurtuko Uni-

bertsitate Ospitalean, ketaminaren zain barneko infusioak ematen zaizkie tratamendu errukior gisa beste terapia batzuei erantzuten ez dieten paziente batzuei. Ospitalean bertan, tratamendu antidepresiboaren jarraibideak doitzen dira ketaminaren infusioak hasi aurretik. Doiketa hori BZDen eta CYP3A4 inhibitzaileen (fluoxetina, venlafaxina) baztertzean datza.

Testuinguru honetan, ketaminaren efektu antidepresiboa haren metabolismoaren araberakoa dela frogatu da; gibel bidezko P450 zitokromoaren CYP2B6 eta CYP3A4 isoentzimen araberakoa, hain zuzen ere [53]. CYP3A4 isoentzima CYP taldeak gibelean duen entzima ugariena da, eta gaur egungo farmakoen % 50 baino gehiagoren metabolismoan inplikaturago dago [54]. *In vitro* ikusi da SBISek —beste antidepresibo batzuen artean— CYP3A4 isoentzimaren inhibizioa eragiten dutela; horrek *in vivo* egindako entseguetan aldakortasuna erakusten du [55]. Beraz, antidepresiboek isoentzima horren gainean izan ditzaketen ekintza potentzialak zehaztea beharrezkoa litzateke haiek ketaminarekin batera hartzean efektu klinikoak izan ditzakeen aldaketak aurreikusteko eta ebaluatzeko.

Orain arte ez da ketaminaren eta SBISen arteko elkarrekintza farmakozinetikorik aztertu. Hala ere, zeharkako ebidentziek adierazten dute bi farmakoak aldi berean emateak ketaminaren eragin antidepresiboa alda dezakeela. Zehazki, entsegu batzuek ondorioztatzen dute SBISen administrazioak BZDen zinetika eraldatzen duela, eta horrek ketaminaren zinetika ez ezik haren dinamia ere baldintza dezake (ikusi aurreko atala). Adibidez, fluboxaminak modu nabarmenean areagotzen du midazolamaren aho bidezko akklaramendua [56]. Fluoxetinari dagokionez, *in vivo* egindako entseguetan, aldaketa farmako-zinetikoei buruzko emaitzak desberdinak dira. Hallek eta Greenblattek, fluoxetina administratu ondoren, jakinarazi zuten estatistikoki esanguratsuak ziren aldaketak zeudela alprazolamaren area azpiko kurban eta eliminazio-erdibizitzan [57, 58]. Emaitza horiekin kontrajarrita, alprazolamarekin egindako beste entsegu batean [55], ez zen ezberdintasun handirik aurkitu haren metabolismoan, fluoxetinarekin batera administratzean.

Arestian aipatu den bezala, bai BZDei eta bai antidepresiboei dago kienez, aldakortasun handia dago oinarritzko tratamendu antidepresiborako orain arte egin diren entseguen diseinuan. Horregatik, aldakortasun metodologiko horrek ketaminak depresioaren aurkako tratamenduan duen eraginkortasunari nola eragiten dion aztertu beharko litzateke. Entseguen arteko aldakortasun metodologiko hori dela eta, lortu diren emaitzen garantzia kolokan dago.

3. ETORKIZUNERAKO ERRONKAK

Azken 20 urteetan, asko ikertu da depresio erresistentea duten pazienteak tratatzeko ketaminaren dosi azpianestesikoen zain barneko administra-

zioari buruz. Hori dela eta, duela gutxi, Spravato sendagaia merkaturatu da, esketamina duen eta sudur bidetik administratzen den botika berritzailea. Hala ere, eskuragarri dauden azterlanen arabera, ez dira oraindik aztertu sendagai horrek zain barneko ketaminarekiko izan ditzakeen abantailak.

Ketamina, aspaldidanik, anestesiarako eta hantura kontrako botika eraginkortzat jotzen da. Ikerketa klinikoek frogatu dute depresioaren aurkako farmako eraginkor eta efektu azkarrekoa dela, gaur egun lehen aukerakoak diren botikekin alderatuta, eta bereziki tratamenduekiko erresistenteak diren pertsonengan. Hala ere, ketaminak ondorio kaltegarri larriak eragiten dituela frogatu da; besteak beste, efektu psikotropikoak. Horrek haren enantiomeroak aztertzeraz eraman gaitu. (R)-ketaminarekin eta esketaminarekin ikerketak egin diren arren, eta ketaminarekin baino ebidentzia gutxiago izan arren, esketamina merkaturatu da, epe laburreko eraginkortasuna eta segurtasuna aztertu dituzten lau entsegu klinikoak oinarri hartuta [35-38].

Hala ere, tratamendu berri horri buruz, oraindik zalantza asko daude argitzeko, eta ikerketa gehiago behar dira esketamina sudur bidetik emateak ketamina zain barnetik ematearen aldean dituen abantailak frogatzeko. Lehenik eta behin, Spravatoren, merkaturatu den farmakoaren, ekintza-mekanismoa frogatzen duten azterketak egin behar dira, gaixotasunaren neurobiologia hobeto ezagutzeko, eta faktore fisiopatologikoen tratamenduan zer eragin duten ezagutzeko. Bestetik, egungo tratamenduaren interakzio farmakologikoetatik eratorritako ondorio kaltegarriak ere aztertu behar dira, Spravatoren depresioaren aurkako eraginkortasunean eta iraupenean eragina izan dezaketenak barne. Ildo horretan, ketaminaren kontrako efektuak eta haren segurtasuna balioztatzeke, galdetegiak garatzen ari dira [59], farmakoa aztertzeko ere lagungarriak izan daitezkeenak. Bigarrenik, depresioaren kronifikazioaren ehunekoa altua da, eta, epe laburrean tratamendu horrek eragiten dituen ondorio kaltegarriak ezagutu arren, ez da haren segurtasuna baieztatzen duen epe luzeko azterketarik egin. Komunitate zientifikoa gehien kezkatzen duten epe luzeko eragin kaltegarrietan, substantziaren abusuari lotutako neurotoxikotasuna eta asaldura neurokognitiboak dira [46, 60]; agian, ketaminak μ hartzaiilekiko duen agonismoak eragindakoak horiek [47]. Zentzu horretan, gaur egun oraindik ez da ezagutzen esketaminak hartzaiileengan izan dezakeen eragina, ezta epe luzera nerbio-sistema zentrolean izan ditzakeen eraginak ere. Hirugarrenik, esketaminarekin egindako entsegu kliniko bakar batek ere ez du alderatzen haren eragin berritzailea gaur egun depresioa tratatzeko hautatzen diren botikekin, edo depresio erresistentea tratatzeko erabiltzen diren beste teknika batzuekin, hala nola TEKarekin edo olantzapina- eta SBIS-konbinazioarekin. Azterketa guztiak plazeboarekin konparatutako entsegu kontrolatuak dira.

Tratamenduaren kostu ekonomikoari dagokionez, esketaminaren erabileraren urteko kostu gordinak ketaminarenak baino 10 aldiz handiagoak

dira [61]. *Institute for Clinical and Economic Review*k, kostu-eraginkortasun balantzerako erabiltzen duen neurri estandarraren (*quality-adjusted life-year*) arabera, esketaminak sudur-bideko sendagai baten arrazoizko kostua gainditzen duela adierazi du [62]. Zentzu berean, esketamina depresioaren aurkako beste farmako batzuekin aztertu da, eta emaitzek kostuaren eta eraginkortasunaren arteko balantzea negatiboa dela erakutsi dute. Hala ere, emaitzak ez dira eztaba daezinak, ez baitute kontuan hartzen tratamenduen eraginkortasunik ezaren kostu ekonomikoa [63].

Sendagaiaren eskuragarritasunak ere beste eztabaida bat sortu du: ketamina sudur-bidetik emateko aukerak, tratamendua norberak har dezakeenez, abantaila handia du zain barnetik ematearekiko. Hala ere, ez da hain eroso, administrazioa nahitaez ikuskatu behar delako. Gainera, pazienteak tratamendua hartu baino ordubete lehenago osasun-zentroan egon behar du, eta bi ordu behaketan botika eman ondoren, ondorio kaltegarriak ager daitezkeelako. Bestalde, arreta behar duen edozein jarduera hurrengo egunera arte saihestu behar du pazienteak. Era berean, TEKaren administrazioarako, egun osoa erabiltzen da. Alderdi horiek guztiek pazientearen bizitzaren ohiko garapenari eragiten diote, eta tratamenduarekiko atxikidura zaildu dezakete.

Azkenik, orain arte azterketa klinikoek bidez lortutako informazioa eta izandako esperientzia klinikoaren arabera, hobeto onartzen diren eta ondorio kaltegarri arinagoak dituzten sendagaiak aztertu ahal izateko aurrekari baliotsua dugula agerian geratzen da. Hala ere, epe luzera garatu beharreko azterlanak eta esketamina merkaturatu ondorengo tratamenduaren farmakozaintza estua beharrezkoak direla bistakoa da.

BIBLIOGRAFIA

- [1] OSASUNAREN MUNDU ERAKUNDEA. 2017. Depression and other common mental disorders: global health estimates.
- [2] AGENCIA ESPAÑOLA DEL MEDICAMENTO Y PRODUCTOS SANITARIOS. 2015. Utilización de medicamentos antidepresivos en España durante el periodo 2000-2013.
- [3] SACILYTE. 2014. Trastornos de espectro depresivo: menos medicamentos y más cuidados.
- [4] UNDURRAGA J, BALDESSARINI RJ. 2012. Randomized, placebo-controlled trials of antidepressants for acute major depression: thirty-year meta-analytic review. *Neuropsychopharmacology*. March 01;37(4):851-64.
- [5] MALHI GS, BYROW Y. 2016. Is treatment-resistant depression a useful concept? *Evid Based Ment Health*. February 01;19(1):1-3.
- [6] AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. 2014. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). Arlington: American Psychiatric Publishing.

- [7] ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. 2003. Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas relacionados con la Salud.
- [8] MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD. 2014. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia (avalia-). Guía de Práctica Clínica Sobre el Manejo de la Depresión en el Adulto. GPC 534.
- [9] NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CARE EXCELLENCE, (NICE). 2018. Depression in Adults: Recognition and Management Clinical Guideline (CG90). NICE.
- [10] KNOTH RL, BOLGE SC, KIM E, TRAN QV. 2010. Effect of inadequate response to treatment in patients with depression. *Am J Manag Care*. August 01;16(8):188.
- [11] MALHI GS, PARKER GB, CRAWFORD J, WILHELM K, MITCHELL PB. 2005. Treatment-resistant depression: resistant to definition? *Acta Psychiatr Scand*. October 01;112(4):302-9.
- [12] Defunciones según causa de muerte. Suicidio y lesiones autoinfligidas (098) según sexo y edad en el año 2017 [Internet].; 2017 []. Available from: <http://www.ine.es/jaxiT3/Tabla.htm?t=7947>.
- [13] STUBNER S, GROHMANN R, GREIL W, ZHANG X, MULLER-OERLINGHAUSEN B, BLEICH S, *et al*. 2018. Suicidal Ideation and Suicidal Behavior as Rare Adverse Events of Antidepressant Medication: Current Report from the AMSP Multicenter Drug Safety Surveillance Project. *Int J Neuropsychopharmacol*. September 01;21(9):814-21.
- [14] FINK M, KELLNER CH, MCCALL WV. 2014. The role of ECT in suicide prevention. *J ECT*. March 01;30(1):5-9.
- [15] DUNDEE JW, KNOX JW, BLACK GW, MOORE J, PANDIT SK, BOVILL J, *et al*. 1970. Ketamine as an induction agent in anaesthetics. *Lancet*. June 27;1(7661):1370-1.
- [16] WEISMAN H. 1971. Anesthesia for pediatric ophthalmology. *Ann Ophthalmol*. March 01;3(3):229-32.
- [17] ROYTBLAT L, TALMOR D, RACHINSKY M, GREEMBERG L, PEKAR A, APPELBAUM A, *et al*. 1998. Ketamine attenuates the interleukin-6 response after cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg*. August 01;87(2):266-71.
- [18] WEI Y, CHANG L, HASHIMOTO K. 2020. A historical review of antidepressant effects of ketamine and its enantiomers. *Pharmacol Biochem Behav*. March 01;190:172870.
- [19] DUMAN RS, SANACORA G, KRYSTAL JH. 2019. Altered Connectivity in Depression: GABA and Glutamate Neurotransmitter Deficits and Reversal by Novel Treatments. *Neuron*. April 03;102(1):75-90.
- [20] LI N, LEE B, LIU RJ, BANASR M, DWYER JM, IWATA M, *et al*. 2010. mTOR-dependent synapse formation underlies the rapid antidepressant effects of NMDA antagonists. *Science*. August 20;329(5994):959-64.

- [21] AUTRY AE, ADACHI M, NOSYREVA E, NA ES, LOS MF, CHENG PF, *et al.* 2011. NMDA receptor blockade at rest triggers rapid behavioural antidepressant responses. *Nature*. June 15;475(7354):91-5.
- [22] DUMAN RS, SHINOHARA R, FOGACA MV, HARE B. 2019. Neurobiology of rapid-acting antidepressants: convergent effects on GluA1-synaptic function. *Mol Psychiatry*. December 01;24(12):1816-32.
- [23] SOFIA RD, HARAKAL JJ. 1975. Evaluation of ketamine HCl for anti-depressant activity. *Arch Int Pharmacodyn Ther*. March 01;214(1):68-74.
- [24] BERMAN RM, CAPPIELLO A, ANAND A, OREN DA, HENINGER GR, CHARNEY DS, *et al.* 2000. Antidepressant effects of ketamine in depressed patients. *Biol Psychiatry*. February 15;47(4):351-4.
- [25] BOBO WV, VANDE VOORT JL, CROARKIN PE, LEUNG JG, TYE SJ, FRYE MA. 2016. Ketamine for Treatment-Resistant Unipolar and Bipolar Major Depression: Critical Review and Implications for Clinical Practice. *Depress Anxiety*. August 01;33(8):698-710.
- [26] CUSIN C, IONESCU DF, PAVONE KJ, AKEJU O, CASSANO P, TAYLOR N, *et al.* 2017. Ketamine augmentation for outpatients with treatment-resistant depression: Preliminary evidence for two-step intravenous dose escalation. *Aust N Z J Psychiatry*. January 01;51(1):55-64.
- [27] DIAMOND PR, FARMERY AD, ATKINSON S, HALDAR J, WILLIAMS N, COWEN PJ, *et al.* 2014. Ketamine infusions for treatment resistant depression: a series of 28 patients treated weekly or twice weekly in an ECT clinic. *J Psychopharmacol*. June 01;28(6):536-44.
- [28] MURROUGH JW. 2012. Ketamine as a novel antidepressant: from synapse to behavior. *Clin Pharmacol Ther*. February 01;91(2):303-9.
- [29] WILKINSON ST, BALLARD ED, BLOCH MH, MATHEW SJ, MURROUGH JW, FEDER A, *et al.* 2018. The Effect of a Single Dose of Intravenous Ketamine on Suicidal Ideation: A Systematic Review and Individual Participant Data Meta-Analysis. *Am J Psychiatry*. February 01;175(2):150-8.
- [30] WILKINSON ST, TOPRAK M, TURNER MS, LEVINE SP, KATZ RB, SANACORA G. 2017. A Survey of the Clinical, Off-Label Use of Ketamine as a Treatment for Psychiatric Disorders. *Am J Psychiatry*. July 01;174(7):695-6.
- [31] XU Y, HACKETT M, CARTER G, LOO C, GALVEZ V, GLOZIER N, *et al.* 2016. Effects of Low-Dose and Very Low-Dose Ketamine among Patients with Major Depression: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2016 April 20;19(4):10.1093/ijnp/pyv124.
- [32] SANACORA G, HEIMER H, HARTMAN D, MATHEW SJ, FRYE M, NEMEROFF C, *et al.* 2017. Balancing the Promise and Risks of Ketamine Treatment for Mood Disorders. *Neuropsychopharmacology*. May 01;42(6):1179-81.
- [33] GALVEZ V, LI A, HUGGINS C, GLUE P, MARTIN D, SOMOGYI AA, *et al.* 2018. Repeated intranasal ketamine for treatment-resistant depres-

- sion - the way to go? Results from a pilot randomised controlled trial. *J Psychopharmacol*. April 01;32(4):397-407.
- [34] LAPIDUS KA, LEVITCH CF, PEREZ AM, BRALLIER JW, PARIDES MK, SOLEIMANI L, *et al*. 2014. A randomized controlled trial of intranasal ketamine in major depressive disorder. *Biol Psychiatry*. December 15;76(12):970-6.
 - [35] FEDGCHIN M, TRIVEDI M, DALY EJ, MELKOTE R, LANE R, LIM P, *et al*. 2019. 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*. October 01;22(10):616-30.
 - [36] POPOVA V, DALY EJ, TRIVEDI M, COOPER K, LANE R, LIM P, *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*. June 01;176(6):428-38.
 - [37] OCHS-ROSS R, DALY EJ, ZHANG Y, LANE R, LIM P, MORRISON RL, *et al*. 2020. Efficacy and Safety of Esketamine Nasal Spray Plus an Oral Antidepressant in Elderly Patients With Treatment-Resistant Depression-TRANSFORM-3. *Am J Geriatr Psychiatry*. February 01;28(2):121-41.
 - [38] DALY EJ, TRIVEDI MH, JANIK A, LI H, ZHANG Y, LI X, *et al*. 2019. Efficacy of Esketamine Nasal Spray Plus Oral Antidepressant Treatment for Relapse Prevention in Patients With Treatment-Resistant Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. June 05.
 - [39] SHORT B, FONG J, GALVEZ V, SHELKER W, LOO CK. 2018. Side-effects associated with ketamine use in depression: a systematic review. *Lancet Psychiatry*. January 01;5(1):65-78.
 - [40] WAN LB, LEVITCH CF, PEREZ AM, BRALLIER JW, IOSIFESCU DV, CHANG LC, *et al*. 2015. Ketamine safety and tolerability in clinical trials for treatment-resistant depression. *J Clin Psychiatry*. March 01;76(3):247-52.
 - [41] EUROPEAN MEDICINE AGENCY. 2019. Spravato. Ficha técnica o Resumen de las características del producto.
 - [42] DOHERTY T, WAJS E, MELKOTE R, MILLER J, SINGH JB, WEBER MA. 2020. Cardiac Safety of Esketamine Nasal Spray in Treatment-Resistant Depression: Results from the Clinical Development Program. *CNS Drugs*. March 01;34(3):299-310.
 - [43] GASTALDON C, PAPOLA D, OSTUZZI G, BARBUI C. 2019. Esketamine for treatment resistant depression: a trick of smoke and mirrors? *Epidemiol Psychiatr Sci*. December 16;29:e79.
 - [44] FDA MEMBERS OF THE PSYCHOPHARMACOLOGIC DRUGS ADVISORY COMMITTEE (PDAC) AND DRUG SAFETY AND RISK MANAGEMENT (DSARM) ADVISORY COMMIT-

- TEE. 2019. FDA Briefing Document Psychopharmacologic Drugs Advisory Committee (PDAC) and Drug Safety and Risk Management (DSaRM).
- [45] CADDY C, AMIT BH, MCCLOUD TL, RENDELL JM, FURUKAWA TA, MCSHANE R, *Et al.* 2015. Ketamine and other glutamate receptor modulators for depression in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* September 23;(9):CD011612. doi(9):CD011612.
 - [46] KIM J, FARCHIONE T, POTTER A, CHEN Q, TEMPLE R. 2019. Esketamine for Treatment-Resistant Depression - First FDA-Approved Antidepressant in a New Class. *N Engl J Med.* July 04;381(1):1-4.
 - [47] WILLIAMS NR, HEIFETS BD, BLASEY C, SUDHEIMER K, PANNU J, PANKOW H, *et al.* 2018. Attenuation of Antidepressant Effects of Ketamine by Opioid Receptor Antagonism. *Am J Psychiatry.* December 01;175(12):1205-15.
 - [48] FORD N, LUDBROOK G, GALLETLY C. 2015. Benzodiazepines may reduce the effectiveness of ketamine in the treatment of depression. *Aust N Z J Psychiatry.* December 01;49(12):1227.
 - [49] FRYE MA, BLIER P, TYE SJ. 2015. Concomitant benzodiazepine use attenuates ketamine response: implications for large scale study design and clinical development. *J Clin Psychopharmacol.* June 01;35(3):334-6.
 - [50] ALBOTT CS, SHIROMA PR, CULLEN KR, JOHNS B, THURAS P, WELS J, *et al.* 2017. The Antidepressant Effect of Repeat Dose Intravenous Ketamine Is Delayed by Concurrent Benzodiazepine Use. *J Clin Psychiatry.* March 01;78(3):e308-9.
 - [51] ANDRASHKO V, NOVAK T, HORACEK J, KLIROVA M, BRUNOVSKY M. 2019. Concurrent benzodiazepines undermine the antidepressant effect of ketamine. *European Neuropsychopharmacology.* 29:S389-90.
 - [52] SHIROMA PR, JOHNS B, KUSKOWSKI M, WELS J, THURAS P, ALBOTT CS, *et al.* 2014. Augmentation of response and remission to serial intravenous subanesthetic ketamine in treatment resistant depression. *J Affect Disord.* February 01;155:123-9.
 - [53] ZANOS P, MOADDEL R, MORRIS PJ, GEORGIOU P, FISCHELL J, ELMER GI, *et al.* 2016. NMDAR inhibition-independent antidepressant actions of ketamine metabolites. *Nature.* May 26;533(7604):481-6.
 - [54] ZHOU SF, XUE CC, YU XQ, LI C, WANG G. 2007. Clinically important drug interactions potentially involving mechanism-based inhibition of cytochrome P450 3A4 and the role of therapeutic drug monitoring. *Ther Drug Monit.* December 01;29(6):687-710.
 - [55] DEVANE CL, DONOVAN JL, LISTON HL, MARKOWITZ JS, CHENG KT, RISCH SC, *et al.* 2004. Comparative CYP3A4 inhibitory effects of venlafaxine, fluoxetine, sertraline, and nefazodone in healthy volunteers. *J Clin Psychopharmacol.* February 01;24(1):4-10.
 - [56] LAM YW, ALFARO CL, ERESHEFSKY L, MILLER M. 2003. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interactions of oral midazolam with ketoconazole.

- zole, fluoxetine, fluvoxamine, and nefazodone. *J Clin Pharmacol*. November 01;43(11):1274-82.
- [57] GREENBLATT DJ, PRESKORN SH, COTREAU MM, HORST WD, HARMATZ JS. 1992. Fluoxetine impairs clearance of alprazolam but not of clonazepam. *Clin Pharmacol Ther*. November 01;52(5):479-86.
 - [58] HALL J, NARANJO CA, SPROULE BA, HERRMANN N. 2003. Pharmacokinetic and pharmacodynamic evaluation of the inhibition of alprazolam by citalopram and fluoxetine. *J Clin Psychopharmacol*. August 01;23(4):349-57.
 - [59] SHORT B, DONG V, GALVEZ V, VULOVIC V, MARTIN D, BAYES AJ, et al. 2020. Development of the Ketamine Side Effect Tool (KSET). *J Affect Disord*. April 01;266:615-20.
 - [60] MOLERO P, RAMOS-QUIROGA JA, MARTIN-SANTOS R, CALVO-SANCHEZ E, GUTIERREZ-ROJAS L, MEANA JJ. 2018. Antidepressant Efficacy and Tolerability of Ketamine and Esketamine: A Critical Review. *CNS Drugs*. May 01;32(5):411-20.
 - [61] BOZYMSKI KM, CROUSE EL, TITUS-LAY EN, OTT CA, NOFZIGER JL, KIRKWOOD CK. 2020. Esketamine: A Novel Option for Treatment-Resistant Depression. *Ann Pharmacother*. June 01;54(6):567-76.
 - [62] DADIOMOV D. 2020. Dissociating the Clinical Role and Economic Value of Intranasal Esketamine. *J Manag Care Spec Pharm*. January 01;26(1):20-2.
 - [63] AGBOOLA F, ATLAS SJ, TOUCHETTE DR, FAZIOLI K, PEARSON SD. 2020. The Effectiveness and Value of Esketamine for the Management of Treatment-Resistant Depression. *J Manag Care Spec Pharm*. January 01;26(1):16-20.