

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO
PT 85-2022/V1/24102022

Informe de Posicionamiento Terapéutico de esketamina (Spravato®) en el tratamiento agudo a corto plazo de una emergencia psiquiátrica debida a trastorno depresivo mayor

Fecha de publicación: 24 de octubre de 2022

INTRODUCCIÓN

El trastorno depresivo mayor (TDM) es la enfermedad mental más frecuente y es una de las principales causas mundiales de años vividos con discapacidad (1). La quinta edición del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder (DSM-5) define el episodio depresivo mayor como un período de al menos 2 semanas consecutivas con presencia casi diaria de al menos cinco de los nueve síntomas siguientes; al menos uno de los síntomas debe ser estado de ánimo deprimido o pérdida de interés o placer:

- (1) ánimo deprimido
- (2) pérdida de interés o placer
- (3) insomnio o hipersomnia
- (4) cambio en el peso o apetito
- (5) retraso psicomotor o agitación
- (6) fatiga o pérdida de energía
- (7) sentimientos de inutilidad o culpabilidad excesiva o inapropiada
- (8) disminución de la capacidad de concentración
- (9) pensamientos recurrentes de muerte o suicidio, intento de suicidio.

Los episodios depresivos se clasifican en leves, moderados y graves basándose en el número, tipo e intensidad de los síntomas y en el grado de deterioro funcional (2).

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) la proporción de la población mundial con depresión en 2015 era del 4,4% (322 millones de personas, de las cuales 40,2 millones correspondían a Europa), siendo más común en mujeres (5,1%) que en hombres (3,6%) (3). En España, la prevalencia-año (prevalencia en los últimos 12 meses) del episodio depresivo mayor se ha estimado en un 3,9%, con 2,1% en varones y 5,6% en mujeres y la prevalencia-vida (prevalencia a lo largo de la vida) en un 10,5%, con 6,2% en varones y 14,4% en mujeres (4). La depresión mayor está asociada a un exceso de mortalidad: se estima que hay una reducción de la esperanza de vida de 14 años en los hombres y de 10 años en las mujeres. El TDM es la enfermedad más relacionada con la conducta suicida. El trastorno de conducta suicida se define cuando el individuo ha realizado un intento de suicidio en los últimos 24 meses y el intento no cumple los criterios de autolesión no suicida. Se estima que un 4-5% de los pacientes depresivos mueren por suicidio y que por cada paciente que se suicida 20 lo intentan (5, 6, 7).

Los objetivos del tratamiento antidepresivo (AD) son conseguir la remisión de los síntomas, recuperar la

funcionalidad, prevenir las recaídas y reducir la mortalidad por sus complicaciones (suicidio) (8).

El abordaje terapéutico de la enfermedad incluye tratamiento psicoterapéutico, tratamiento farmacológico y técnicas de neuromodulación (terapia electroconvulsiva, estimulación magnética transcraneal, estimulación del nervio vago, estimulación cerebral profunda, etc.) siguiendo un modelo de atención escalonado, de forma que las intervenciones y tratamientos se vayan intensificando según el estado y la evolución del paciente. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) se consideran la primera elección dentro de los tratamientos farmacológicos. En caso de no alcanzar una respuesta, debe considerarse cambiar a otro ISRS o a un antidepresivo de diferente clase. Otras opciones contemplan la asociación de un segundo antidepresivo o potenciar el esquema terapéutico con litio o un antipsicótico o la terapia psicológica de alta intensidad (9, 10).

Para los antidepresivos orales existe un tiempo de latencia en el comienzo de sus efectos terapéuticos, que puede ser de 2 a 4 semanas (9). La práctica clínica estándar en los pacientes con TDM que requieren una intervención inmediata incluye el inicio o la optimización de AD orales y, frecuentemente, la hospitalización (11). Además, la terapia electroconvulsiva se recomienda en aquellos pacientes con depresión mayor grave en los que exista la necesidad de una rápida respuesta debido a la presencia de alta intencionalidad suicida (12).

ESKETAMINA (SPRAVATO®) (13)

Esketamina (Spravato®) está autorizado en la Unión Europea para el tratamiento del trastorno depresivo mayor resistente al tratamiento, en combinación con un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) o inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN), en adultos que no han respondido al menos a dos tratamientos diferentes con antidepresivos en el episodio depresivo moderado o grave actual (autorizado en diciembre de 2019).

En diciembre de 2020, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA emitió un dictamen positivo para la autorización de la segunda indicación: esketamina, de forma conjunta con terapia antidepresiva oral, está indicado en adultos con un episodio de trastorno depresivo mayor de moderado a grave, como tratamiento agudo a corto plazo, para la rápida reducción de los síntomas depresivos, los

cuales de acuerdo al criterio clínico constituyen una emergencia psiquiátrica. Esta indicación es el objeto de este informe.

Se presenta en forma de solución para pulverización nasal. El pulverizador nasal es un dispositivo de un solo uso que administra un total de 28 mg de esketamina en dos pulverizaciones (una por fosa nasal). Está diseñado para su administración por el propio paciente bajo la supervisión directa de un profesional sanitario. Una sesión de tratamiento consiste en la administración nasal de esketamina y un periodo de observación tras la administración. Tanto la administración como la observación posterior deben realizarse en un entorno clínico adecuado.

La dosis recomendada en pacientes adultos (<65 años) es de 84 mg dos veces a la semana durante 4 semanas. En función de la tolerabilidad puede reducirse la dosis a 56 mg. Después de 4 semanas de tratamiento, la terapia antidepressiva oral se debe continuar, según el criterio clínico. En estos pacientes, el tratamiento con esketamina debe formar parte del plan integral de atención clínica. Esketamina no ha sido estudiada en pacientes de edad avanzada para esta indicación.

Para evitar la aparición de náuseas y vómitos, se aconseja no beber 30 minutos antes ni comer 2 horas antes de la administración del medicamento. Tampoco se deben emplear corticoides nasales ni descongestivos nasales en la hora previa a la administración.

Farmacología (13)

Esketamina, el enantiómero S de la ketamina racémica, es un antagonista no selectivo y no competitivo del receptor de *N*-metil-*D*-aspartato (NMDA), un receptor ionotrópico de glutamato. Se postula que su mecanismo de acción obedece al antagonismo del receptor de NMDA. Esto conllevaría un incremento transitorio de la liberación de glutamato, que aumentaría la estimulación del receptor de ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA). Como consecuencia, se potenciaría la señalización neurotrófica que podría contribuir al restablecimiento de la función sináptica en las regiones cerebrales implicadas en la clínica depresiva que caracteriza el TDM. La modulación de la neurotransmisión dopaminérgica en los circuitos cerebrales vinculados a los fenómenos de recompensa, placer y motivación puede también contribuir a la respuesta terapéutica con esketamina y a la mejora de síntomas como la anhedonia.

Eficacia (11, 13)

La eficacia de esketamina intranasal en la indicación mencionada se basa en dos ensayos clínicos de fase III a corto plazo en pacientes con TDM de moderado a grave, con riesgo inminente de suicidio (SUI3001 y SUI3002) (14, 15). Fueron ensayos de diseño idéntico, internacionales, multicéntricos, doble-ciego, aleatorizados, controlados con placebo. Se comparó esketamina intranasal 84 mg con placebo intranasal, dos veces a la semana durante 4 semanas, en ambos casos administrada junto con el tratamiento de

referencia (TR) integral, que consistió en hospitalización inicial en una unidad psiquiátrica, inicio u optimización de terapia AD oral (en monoterapia o potenciada con otro AD oral, un antipsicótico o un estabilizador del ánimo) y medicación (por ejemplo, benzodiazepinas) y psicoterapia concomitantes. Durante la hospitalización inicial y después del alta hospitalaria, además del TR integral se realizaron visitas del estudio dos veces a la semana.

Se incluyeron pacientes entre 18 y 64 años, que cumplían los criterios del DSM-5 para TDM (sin síntomas psicóticos). Debían presentar una puntuación total basal de la escala MADRS (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale) > 28, correspondiente a TDM de moderado a grave. Además, los pacientes debían presentar pensamientos suicidas con intencionalidad, confirmado mediante respuesta afirmativa a las preguntas de la Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional MINI B3 (“¿Pensamiento [incluso momentáneamente] de dañarse o de herirse o de lesionarse a uno mismo: con al menos alguna intencionalidad o conciencia de que como resultado puede llegar a morir; o pensamiento de suicidio[es decir, de suicidarse]?”) y B10 (“¿Intencionalidad de actuar bajo pensamientos de suicidarse en las últimas 24 horas?”) dentro de las 24 horas anteriores a la aleatorización. Según el médico, la hospitalización psiquiátrica aguda estaba clínicamente justificada debido al riesgo inmediato de suicidio del sujeto.

Los criterios de exclusión fueron: trastornos psicóticos, trastorno bipolar, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de personalidad antisocial, trastorno límite de la personalidad, autismo, demencia, discapacidad intelectual y trastorno por consumo de sustancias o alcohol (excluyendo nicotina y cafeína) en los últimos 6 meses.

Los ensayos constaron de 3 fases: una fase de cribado con una evaluación realizada dentro de las 48 horas antes de la dosis del día 1 (si era posible, el cribado debía haber ocurrido dentro de las 24 horas antes de la dosis intranasal del día 1), seguido por una fase de tratamiento doble-ciego de 25 días y una fase de seguimiento de 65 días.

El estudio SUI3001 incluyó 224 pacientes (112 en cada grupo) y el estudio SUI3002 incluyó 227 pacientes (114 en el grupo de esketamina y 113 en el grupo de placebo). Las características basales de los pacientes incluidos fueron las siguientes: 60,8 % mujeres, 73,2 % de raza blanca, edad media 40,1 años (DE 13 años), puntuación total basal media basal en la escala MADRS 40,4 (DE 5,82). La mayoría de los pacientes (63,1%) notificaron algún intento de suicidio previo y el 27,3% notificaron un intento de suicidio en el último mes.

La variable principal de eficacia fue el cambio en la puntuación total de la escala MADRS entre la situación basal (día 1, predosis) y 24 horas después de la primera dosis (día 2). La escala MADRS, es una escala heteroaplicada de 10 ítems que evalúa síntomas cognitivos y de alteración del estado de ánimo y que tiene un rango de 0-60 puntos: considera no depresión (0-6), depresión leve (7-19) moderada (20-34) y grave (35-60). Los resultados de la variable principal mostraron las siguientes diferencias entre esketamina + TR y placebo + TR: en el estudio SUI3001, la



diferencia de las medias mediante mínimos cuadrados del tratamiento fue -3,8 (IC95%: -6,56; -1,09; p = 0,006) y en el estudio SUI3002 fue -3,9 (IC95%: -6,60; -1,11; p = 0,006), mediante el método ANCOVA LOCF. Para los dos estudios agrupados, la diferencia de las medias mediante mínimos cuadrados (IC 95%) a las 24 horas después de la primera dosis fue -3,8 (-5,75; -1,89) (tabla 1).

Tabla 1. Cambio en la puntuación total de la escala MADRS entre la situación basal y 24 horas después de la primera dosis (día 2).

	SUI3001		SUI3002		Estudios SUI3001 y SUI3002 agrupados	
	Placebo + TR (N=112)	Esketamina + TR (N=112)	Placebo + TR (N=113)	Esketamina + TR (N=114)	Placebo + TR (N=225)	Esketamina + TR (N=225)
Basal						
N	112	111	113	114	225	225
Media	41,0	41,3	39,9	39,5	40,4	40,3
DE	6,29	5,87	5,76	5,19	6,04	5,60
24 horas (día 2)						
N	112	112	113	113	225	225
Media	28,2	24,7	27,5	23,7	27,8	24,2
DE	11,97	12,12	11,13	11,75	11,54	11,92
Cambio basal - 24 horas (día 2)						
N	112	111	113	113	225	224
Media	-12,8	-16,4	-12,4	-15,7	-12,6	-16,1
DE	10,73	11,95	10,43	11,56	10,56	11,73
Análisis estadístico						
Diferencia de medias (DE)	-3,8 (1,39)		-3,9 (1,39)		-3,8 (0,98)	
IC 95% valor p	(-6,56; -1,09) 0,006		(-6,60; -1,11) 0,006		(-5,75; -1,89)	

Como variable secundaria clave se midió el cambio en la escala CGI-SS-R (Clinical Global Impression of Severity of Suicidality - Revised) entre la situación basal (día 1, predosis) y 24 horas después de la primera dosis (día 2). Esta escala resume la impresión general del médico de la gravedad del riesgo de suicidio en los siguientes 7 días, en una escala de 7 puntos, desde 0 (normal, no suicida) hasta 6 (entre los pacientes más propensos al suicidio), basada en toda la información disponible para el médico, incluyendo información de los módulos completados de la Herramienta de Evaluación de los Pensamientos y Conductas Suicidas (SIBAT por sus siglas en inglés). En ambos ensayos, tanto en el grupo placebo como en el de tratamiento, la mediana de la reducción en la escala CGI-SS-R fue de -1 punto. Las

diferencias entre los grupos de tratamiento no fueron estadísticamente significativas en los dos estudios ni en los estudios agrupados.

También se midió como variable secundaria la tasa de remisión (definida como una puntuación total de la MADRS ≤ 12) cuyos resultados se muestran en la tabla 2.

Tabla 2. Tasa de remisión en los estudios SUI3001, SUI3002 y datos agrupados de ambos estudios.

	SUI3001		SUI3002		Estudios SUI3001 y SUI3002 agrupados		Diferencia de tratamiento en % (IC 95%)
	Placebo + TR	Esketamina + TR	Placebo + TR	Esketamina + TR	Placebo + TR	Esketamina + TR	
Día 1, 4 horas después de la primera dosis	9 (8,0%)	12 (10,7%)	4 (3,5%)	12 (10,5%)	13 (5,8%)	24 (10,6%)	4,8% (-0,20; 9,88)
Día 2, 24 horas después de la primera dosis	10 (8,9%)	21 (18,8%)	12 (10,6%)	25 (21,9%)	22 (9,8%)	46 (20,4%)	10,6% (4,05; 17,10)
Día 25 (antes de la dosis)	38 (33,9%)	46 (41,1%)	31 (27,4%)	49 (43,0%)	69 (30,7%)	95 (42,0%)	11,4% (2,55; 20,18)
Día 25 (4 horas después de la dosis)	42 (37,5%)	60 (53,6%)	42 (37,2%)	54 (47,4%)	84 (37,3%)	114 (50,4%)	13,1% (4,03; 22,19)

Seguridad (11)

La evaluación principal de seguridad se basó en datos de los ensayos de fase III (SUI3001 y SUI3002) y un ensayo de fase II (SUI2001). En estos ensayos 262 pacientes recibieron al menos una dosis de esketamina. Los datos de seguridad recogidos durante el desarrollo clínico para la indicación de depresión resistente al tratamiento se consideraron de apoyo para la indicación de emergencia psiquiátrica debida a TDM.

En los ensayos de fase III agrupados (SUI3001, SUI3002) el 89,9% de los pacientes en el grupo de esketamina (n=227) y el 75,6% (n=225) en el grupo placebo experimentaron al menos un acontecimiento adverso durante la fase de tratamiento doble ciego. Los acontecimientos adversos más frecuentes en el grupo esketamina frente al grupo placebo durante la fase de tratamiento doble ciego fueron: mareo (38,3% versus 13,8%), disociación (33,9% vs 5,8%), náuseas (26,9% vs. 13,8%), somnolencia (20,7% vs. 10,2%), disgeusia 19,8% vs. 12,9%), visión borrosa (11,9% vs. 4,9%), parestesia (11,5% vs. 3,1%), vómitos (11,5% vs. 5,3%), presión arterial aumentada (11,5% vs. 4,0%), sedación (10,1% vs. 2,2%) y ansiedad (10,1% vs. 7,6%). La frecuencia de la cefalea fue similar en ambos grupos (20,3% vs. 20,4%).

La mayoría de los acontecimientos adversos en los estudios se notificaron en el día de la administración (89,9% en el

grupo de esketamina en los ensayos de fase III agrupados) y de estos, la proporción que se resolvió en el mismo día fue del 94,9%. La mayoría de los acontecimientos adversos se consideraron de intensidad leve o moderada (85,7-86,3%). Los acontecimientos adversos intensos más frecuentes en los pacientes tratados con esketamina incluyeron disociación (4,0%), náuseas (2,2%), y presión arterial aumentada (1,8%). La tasa de abandono debido a acontecimientos adversos fue del 6,2 - 14,3% en el grupo de esketamina, frente al 3,2 - 3,6% en el grupo de placebo. Las razones principales para la discontinuación del tratamiento fueron trastornos del sistema nervioso como disociación, despersonalización/desrealización, alucinaciones, sedación/somnolencia.

Acontecimientos adversos graves

En la fase doble ciego de los ensayos de fase III agrupados se notificaron acontecimientos adversos graves en el 4,0% de los pacientes en el grupo de esketamina (intento de suicidio, depresión suicida, trastorno de despersonalización/desrealización, depresión, ideación suicida y cetoacidosis diabética) y en el 5,3% de los del grupo de placebo (intento de suicidio, depresión suicida, agresión, arritmia, derrame pericárdico, hipertransaminemia, neumotórax). Durante la fase de seguimiento, la notificación de acontecimientos adversos graves fue similar entre el grupo de esketamina y el de placebo (11,6% y 11,9%, respectivamente). Uno de estos acontecimientos adversos fue una muerte por suicidio, en el grupo de esketamina. Los acontecimientos adversos graves más frecuentes fueron los de la categoría de trastornos psiquiátricos y se asociaron con el estado de la enfermedad subyacente.

En conjunto, hasta la fecha de análisis, se notificaron 8 muertes en los ensayos de depresión resistente al tratamiento (7 casos) y de depresión mayor con intención suicida (1 caso). Cuatro de las muertes se debieron a suicidios, dos a accidentes de tráfico, una a infarto de miocardio y una a insuficiencia cardíaca y respiratoria aguda. Todas las muertes se produjeron en pacientes del grupo de esketamina, y a juicio de los investigadores fueron consideradas como no relacionadas o con relación dudosa con el tratamiento.

En los estudios de fase III agrupados, la frecuencia de acontecimientos potencialmente relacionados con una tendencia al suicidio fue comparable entre los grupos de esketamina y placebo (7,5% y 7,6%, respectivamente, en la fase de doble ciego; 11,1% y 10,3% en la fase de seguimiento), pero la frecuencia de autolesión fue mayor en el grupo de esketamina (3,1% vs 1,3%) en la fase de tratamiento doble-cego y hubo más intentos de suicidio entre los pacientes que habían sido tratados con esketamina (3,7%) que con placebo (1,6%) en la fase de seguimiento, aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. En el grupo de placebo se notificaron más pensamientos suicidas (ideación suicida, depresión suicida) (4,9%) que en el grupo de esketamina (4,0%) durante la fase de tratamiento. En el estudio SUI3002 un porcentaje mayor de pacientes en el grupo de esketamina notificó un intento de suicidio en el último mes antes de entrar en el estudio comparado con el grupo de placebo (31,6% vs. 21,2%).

Acontecimientos adversos de especial interés

- Disociación/cambios de percepción. Se notificaron en el 33,9% de los pacientes tratados con esketamina en los ensayos de fase III agrupados, en su mayoría fueron de intensidad leve o moderada (96%), tuvieron su máximo de intensidad 40 minutos después de la administración y se resolvieron en 1,5 horas.
- Sedación. Se notificó en el 10,1% de los pacientes del grupo de esketamina en los ensayos de fase III agrupados. Generalmente fue de intensidad leve, se inició tras la dosis y se resolvió de 1 a 1,5 horas tras la administración. No se observaron síntomas de distrés respiratorio y los parámetros hemodinámicos se mantuvieron en rangos normales. Hubo un paciente que presentó sedación intensa en varios días de administración; no requirió intervención médica.
- Síntomas de tipo psicótico. Se notificaron en casos aislados.
- Síntomas del tracto urinario inferior. Se notificaron acontecimientos adversos potencialmente relacionados con cistitis en el 3,1% de los pacientes tratados con esketamina en los ensayos de fase III agrupados. Ninguno de los casos provocó la discontinuación de la medicación del estudio.
- Potencial de abuso. Los acontecimientos adversos sugestivos de potencial de abuso incluyeron mareos, disociación y somnolencia. Se notificaron mayoritariamente poco después de la dosis en el día de la administración de esketamina, fueron transitorios, autolimitados y de intensidad leve o moderada.
- Efectos cardiovasculares. Se notificó aumento de la presión arterial en el 11,5% de los pacientes del grupo de esketamina en los ensayos de fase III agrupados, alcanzándose el máximo dentro de los 40 minutos post-administración y volviendo a valores cercanos a los pre-tratamiento a la hora y media. No hubo cambios clínicamente significativos en el electrocardiograma.

Evaluación por otros organismos

La FDA y la EMA han autorizado esta segunda indicación de esketamina.

En Alemania, aunque el Instituto de Calidad y Eficiencia en la Atención de la Salud (IQWiG, por sus siglas en alemán) ha descartado beneficio clínico adicional, el Comité Federal Conjunto (G-BA, por sus siglas en alemán) ha decidido que existe un beneficio adicional modesto en esta indicación (16, 17).

La Agencia Francesa de Salud (Haute Autorité de Santé) ha decidido no financiar esta indicación, por considerar que el beneficio clínico es insuficiente (18).

Valoración del beneficio clínico

Esketamina intranasal es el primer medicamento que ha demostrado una reducción rápida de los síntomas depresivos (medidos según la escala MADRS) en pacientes con trastorno depresivo mayor de moderado a grave, como tratamiento agudo a corto plazo. Aunque existe una relación directa entre la intensidad de la sintomatología depresiva y

el riesgo de suicidio (19, 20, 21), hasta la fecha los estudios disponibles no han podido demostrar que reduzca el riesgo de suicidio en pacientes que presentaban pensamientos suicidas o intencionalidad suicida. Por tanto, con la evidencia disponible no es posible cuantificar el beneficio clínico de esketamina en estos pacientes.

DISCUSIÓN

Esketamina es un antagonista del receptor de NMDA, autorizado en combinación con terapia antidepresiva oral, en adultos con un episodio de trastorno depresivo mayor de moderado a grave, como tratamiento agudo a corto plazo, para la rápida reducción de los síntomas depresivos, los cuales de acuerdo al criterio clínico constituyen una emergencia psiquiátrica.

Hasta la autorización de esketamina en esta indicación no existía ningún medicamento autorizado para el tratamiento agudo a corto plazo de una emergencia psiquiátrica debida a trastorno depresivo mayor, ya que los antidepresivos orales disponibles presentan un periodo de latencia de 2 a 4 semanas hasta el inicio del efecto antidepresivo. El manejo de las emergencias psiquiátricas en pacientes con depresión incluye el inicio u optimización de antidepresivos orales añadidos o no a regímenes potenciadores y, frecuentemente, la hospitalización y/o psicoterapia. La terapia electroconvulsiva se recomienda en aquellos pacientes con depresión mayor grave en los que exista la necesidad de una rápida respuesta debido a la presencia de alta intencionalidad suicida (12). Sin embargo, el uso de la terapia electroconvulsiva en la práctica clínica está limitado por la falta de aceptación por parte de los pacientes debido a los efectos adversos cognitivos que puede producir (22), así como por su baja accesibilidad, ya que solo el 55% de las unidades psiquiátricas en España la aplican (23).

Esketamina se ha evaluado en 2 ensayos clínicos de fase III de idéntico diseño, en los que la variable principal de eficacia fue el cambio en la puntuación total de la escala MADRS entre la situación basal (día 1, predosis) y 24 horas después de la primera dosis (día 2). Su eficacia se estudió en pacientes con depresión moderada-grave con riesgo inminente de suicidio, confirmado mediante respuesta afirmativa a las preguntas B3 y B10 de la entrevista MINI. La exclusión de pacientes de edad avanzada (≥ 65 años), con comorbilidades médicas o psiquiátricas significativas o con trastorno por consumo de sustancias o alcohol limita la validez externa de los ensayos.

Los estudios de fase III compararon esketamina intranasal 84 mg con placebo intranasal, en ambos casos en conjunto con el TR integral, que consistió en hospitalización inicial, inicio u optimización de terapia AD oral (en monoterapia o potenciada con otro AD oral, un antipsicótico o un estabilizador del ánimo) y medicación (por ejemplo, benzodiazepinas) y psicoterapia concomitantes. Aunque existe amplia experiencia de uso con otros fármacos en esta situación clínica, dado que ninguno de estos fármacos tiene autorización en esta indicación, se considera adecuada la comparación con placebo. En ambos estudios, esketamina mostró en la variable de eficacia primaria (escala MADRS)

una reducción estadísticamente significativa respecto a placebo. La diferencia en la puntuación de la escala MADRS entre el día 2 y la situación basal fue de -3,8 (IC95%: -6,56; -1,09) en el estudio SUI3001 y de -3,9 (IC95%: -6,60; -1,11) en el estudio SUI3002. La reducción de al menos 2 puntos en la puntuación total de la escala MADRS frente a placebo se consideró como clínicamente relevante, aunque no existe consenso al respecto y el efecto podría considerarse modesto (11, 24-29). Con estos resultados se demostró que la administración de esketamina intranasal produjo una rápida pero modesta reducción de los síntomas depresivos comparado con placebo en pacientes con TDM que presentaban ideación y comportamiento suicidas, que representan una población con enfermedad aguda que requiere una rápida intervención. Hasta ahora, este tipo de pacientes se había excluido de los ensayos con antidepresivos, por lo que la evidencia es escasa en estos casos.

Como variable secundaria clave se midió el cambio en la escala de impresión clínica global para gravedad de riesgo suicida revisada (CGI-SS-R) entre la situación basal (día 1, predosis) y 24 horas después de la primera dosis (día 2). La elección de la variable secundaria de cambio en la escala de impresión clínica global para gravedad de riesgo suicida (CGI-SS-R) se considera no adecuada, ya que las escalas de riesgo de suicidio se utilizan principalmente para la evaluación de la seguridad y no para la eficacia. No se observaron diferencias entre los grupos de tratamiento. Por tanto, esketamina añadida al TR no parece tener un efecto beneficioso sobre el riesgo de suicidio. Por esta razón, en la ficha técnica se incluye la advertencia de que no se ha demostrado la eficacia de esketamina intranasal en la prevención del suicidio o en la reducción de la ideación o el comportamiento suicida y que el uso de esketamina intranasal no impide la necesidad de hospitalización si está clínicamente justificado, incluso si los pacientes experimentan una mejoría después de una dosis inicial. La ausencia de diferencias entre el grupo de esketamina y el de placebo en la variable secundaria clave se pudo deber a que todos los pacientes fueron hospitalizados inicialmente en una unidad psiquiátrica, en la que existen medidas disuasorias y de control que evitan las conductas autolíticas. Se debe tener en cuenta que no existe un algoritmo sensible y específico para predecir el suicidio en la práctica clínica y mejorar el reconocimiento y la comprensión de los factores clínicos, psicológicos, sociológicos y biológicos que puedan facilitar la detección de pacientes de alto riesgo y la selección del tratamiento (11).

Además de las diferencias observadas en el cambio de la escala MADRS, las tasas de remisión también son importantes para demostrar eficacia en depresión (30). Los resultados agrupados de los ensayos mostraron que, comparado con el grupo de placebo, una mayor proporción de pacientes en el grupo de esketamina (50,4%) respecto al placebo (37,3%) alcanzó la remisión de los síntomas depresivos ($MADRS \leq 12$) en el día 25. Es llamativo el elevado porcentaje en el grupo de placebo, lo que podría explicarse por el hecho de que estos pacientes también recibieron el TR óptimo.

En relación con la seguridad, la mayoría de los acontecimientos adversos fueron de intensidad leve a moderada, se notificaron post-dosis en el día de la administración y se resolvieron en el mismo día. Los acontecimientos adversos fueron principalmente efectos sobre el sistema nervioso central y se relacionaron con el perfil de seguridad ya conocido de esketamina o con la enfermedad subyacente. Los acontecimientos adversos más frecuentes fueron mareo, disociación, náuseas, somnolencia y cefalea.

Se observó un desequilibrio en el número de suicidios e intentos de suicidio entre ambos grupos, con una mayor frecuencia en el grupo de esketamina con respecto al grupo de placebo, pero la diferencia no fue estadísticamente significativa. Tras analizar esta diferencia se concluyó que debido al bajo número de casos no se podía establecer una señal de seguridad y que esta diferencia podría explicarse por diferencias en la situación basal de los pacientes, pero no se puede descartar una relación entre el tratamiento con esketamina y un riesgo potencial de suicidio. La Ficha Técnica contiene una advertencia sobre el suicidio/pensamientos suicidas o empeoramiento clínico (13).

Los principales riesgos asociados con la utilización de esketamina intranasal son los efectos disociativos y cambios de percepción, el aumento de la presión arterial, la somnolencia y la sedación, así como el potencial de abuso, ya observados durante el desarrollo de esketamina intranasal para el tratamiento de la depresión resistente al tratamiento. Para minimizar estos riesgos, la administración se debe realizar bajo la supervisión directa de un profesional sanitario, el paciente debe ser vigilado durante y después de la administración y se debe controlar la presión arterial antes y después de la administración. Además, para su administración en pacientes con enfermedades cardiovasculares o respiratorias clínicamente significativas o inestables, se debe disponer de un equipo de reanimación cardiopulmonar y de personal formado en reanimación cardiopulmonar.

La decisión de prescribir esketamina intranasal debe ser tomada por un psiquiatra.

Existen incertidumbres sobre el efecto que puede tener sobre la adherencia al tratamiento el requisito de que las sesiones de tratamiento deban realizarse en un centro sanitario y la necesidad de una observación posterior a la administración.

CONCLUSIÓN

Esketamina intranasal es el primer medicamento autorizado en pacientes adultos con un episodio de trastorno depresivo mayor de moderado a grave, como tratamiento agudo a corto plazo, para la rápida reducción de los síntomas depresivos, los cuales de acuerdo al criterio clínico constituyen una emergencia psiquiátrica. El tratamiento con esketamina debe formar parte de un plan de atención clínica integral.

Esketamina intranasal ha demostrado que, comparado con placebo y en conjunto con el tratamiento integral, mejora los

síntomas depresivos de manera rápida, aunque modesta, en pacientes con depresión mayor de moderada-grave (MADRS>28) con riesgo de suicidio, pero no ha demostrado eficacia en la prevención del suicidio o en la reducción de la ideación o el comportamiento suicida. El uso de esketamina intranasal no impide la necesidad de hospitalización si está clínicamente justificado, incluso si los pacientes experimentan una mejoría después de una dosis inicial.

Esketamina no se ha comparado con otras alternativas utilizadas en estas situaciones, como la terapia electroconvulsiva.

El perfil de seguridad se caracteriza principalmente por reacciones adversas que afectan al sistema nervioso, psiquiátricas y gastrointestinales, que suelen aparecer tras la administración y se resuelven en el mismo día. Los problemas de seguridad más importantes son los trastornos disociativos, la somnolencia, la sedación y el aumento transitorio de la presión arterial (que exige controles antes y después de su administración, ya que podría producir una crisis hipertensiva), por lo que se requiere una observación del paciente. Además, para su administración en pacientes con enfermedades cardiovasculares o respiratorias clínicamente significativas o inestables se debe disponer de equipo de reanimación cardiopulmonar y de personal entrenado en ese tipo de actuaciones.

A pesar de haber demostrado una rápida pero modesta reducción de los síntomas depresivos en pacientes con TDM en situación de emergencia psiquiátrica, esketamina no ha demostrado eficacia en la prevención del suicidio o en la reducción de la ideación/comportamiento suicida. Por tanto, el beneficio clínico de esketamina en esta indicación es cuestionable.

CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

*La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de no financiación para la indicación de **SPRAVATO**[®] (esketamina) administrado de forma conjunta con terapia antidepressiva oral, en adultos con un episodio de trastorno depresivo mayor de moderado a grave, como tratamiento agudo a corto plazo, para la rápida reducción de los síntomas depresivos, los cuales de acuerdo al criterio clínico constituyen una emergencia psiquiátrica.*

REFERENCIAS

1. Kraus C, Kadriu B, Lanzenberger R, Zarate CA, Kasper S; Prognosis and improved outcomes in major depression: a review. *Transl Psychiatry*. 2019;9:1-17.
2. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-V)*, American Psychiatric Association, Arlington, VA 2013.

3. Depression and Other Common Mental Disorders: Global Health Estimates. Geneva: World Health Organization; 2017. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
4. Haro JM, Palacín C, Vilagut G, Martínez M, Bernal M, Luque I et al. Prevalencia de los trastornos mentales y factores asociados: resultados del estudio ESEMed-España. *Med Clin*. 2006;126(12):445-51.
5. Cuijpers P, Weitz E, Twisk J, Kuehner C, Cristea I, David D et al. Gender as predictor and moderator of outcome in cognitive behavior therapy and pharmacotherapy for adult depression: an "individual patient data" meta-analysis. *Depress Anxiety*. 2014 Nov;31(11):941-51.
6. Laursen TM, Musliner KL, Benros ME, Vestergaard M, Munk-Olsen T. Mortality and life expectancy in persons with severe unipolar depression. *J Affect Disord*. 2016 Mar 15;193:203-7. doi: 10.1016/j.jad.2015.12.067.
7. Madsen KB, Plana-Ripoll O, Musliner KL, Debost JP, Petersen LV, Munk-Olsen T. Cause-specific life years lost in individuals with treatment-resistant depression: A Danish nationwide register-based cohort study. *J Affect Disord*. 2021.
8. Culpepper L, Muskin P, Stahl S. Major Depressive Disorder: Understanding the Significance of Residual Symptoms and Balancing Efficacy with Tolerability. *Am J Med*. 2015;128:S1-S15.
9. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión en el Adulto. Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión en el Adulto. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia (avalía-t); 2014. Guías de Práctica Clínica en el SNS: Avalía-t 2013/06.
10. National Institute for Health and Clinical Excellence. Depression in adults: recognition and management. London: NICE; 2009 (última actualización febrero 2020). CG90. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg90>
11. Informe de evaluación de la variación de Spravato® (esketamina) EMEA/H/C/004535/II/0001/G. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/variation-report/spravato-h-c-4535-ii-0001-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf
12. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica de Prevención y Tratamiento de la Conducta Suicida. Guía de Práctica Clínica de Prevención y Tratamiento de la Conducta Suicida. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia (avalía-t); 2012. Guías de Práctica Clínica en el SNS: Avalía-t 2010/02.
13. Ficha Técnica de Spravato® (esketamina). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/spravato-epar-product-information_es.pdf
14. Fu DJ, Ionescu DF, Li X, Lane R, Lim P, Sanacora G et al. Esketamine Nasal Spray for Rapid Reduction of Major Depressive Disorder Symptoms in Patients Who Have Active Suicidal Ideation With Intent: Double-Blind, Randomized Study (ASPIRE I). *J Clin Psychiatry*. 2020;12;81(3):19m13191.
15. Ionescu DF, Fu DJ, Lane R, Lim P, Kasper S, Hough D et al. Esketamine Nasal Spray for Rapid Reduction of Depressive Symptoms in Patients With Major Depressive Disorder Who Have Active Suicide Ideation With Intent: Results of a Phase 3, Double-Blind, Randomized Study (ASPIRE II). *Int J Neuropsychopharmacol*. 2021;24(1): 22–31.
16. Dossier de evaluación del Instituto de Calidad y Eficiencia en la Atención de la Salud de Alemania para esketamina en depresión, tratamiento agudo. IQWiG Reports –Commission No. A21-25. Esketamine (major depressive disorder, psychiatric emergency). Disponible en: <https://www.iqwig.de/en/projects/a21-25.html>
17. Decisión del Comité Federal Conjunto de Alemania para esketamina en depresión, tratamiento agudo a corto plazo. Disponible en: <https://www.g-ba.de/beschluesse/4983/>
18. Opinión desfavorable al reembolso de esketamina en la nueva indicación (SPRAVATO_22092021_AVIS_CT19265). Disponible en: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3298608/en/spravato-28-mg-episode-depressif-caracterise-moderate-a-severe#smr
19. Melhem NM, et al., Severity and Variability of Depression Symptoms Predicting Suicide Attempt in High-Risk Individuals. *JAMA Psychiatry*. 2019 Jun 1;76(6):603-613.
20. Zalsman G. et al Evidence-based national suicide prevention taskforce in Europe: A consensus position paper. *Eur Neuropsychopharmacol* 2017 Apr;27(4):418-421.
21. Zalsman G. et al. Suicide prevention strategies revisited: 10-year systematic review. *Lancet Psychiatry*. 2016 Jul;3(7):646-59.
22. Su L, Jia Y, Liang S, Shi S, Mellor D, Xu Y. Multicenter randomized controlled trial of bifrontal, bitemporal, and right unilateral electroconvulsive therapy in major depressive disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2019;73: 636–641.
23. Vera I, Sanz-Fuentenebro J, Urretavizcaya M, Verdura E, Soria V, Martínez-Amorós E et al. Electroconvulsive Therapy Practice in Spain: A National Survey. *J ECT*. 2016 Mar;32(1):55-61. doi: 10.1097/YCT.0000000000000270. PMID: 26332499.
24. Montgomery SA, Moller HJ. Is the significant superiority of escitalopram compared with other antidepressants clinically relevant? *Int. Clin. Psychopharmacol*. 2009;24:111-118.
25. Kennedy SH, Andersen HF, Lam RW. Efficacy of escitalopram in the treatment of major depressive disorder compared with conventional selective reuptake inhibitors and venlafaxine XR: a meta-analysis. *J Psychiatry Neurosci*. 2006;31:122-31.
26. Duru G, Fantino B. The clinical relevance of changes in the Montgomery–Asberg Depression Rating Scale



using the minimum clinically important difference approach. *Curr Med Res Op.* 2008;24:1329-1335.

27. Leucht S, Fennema H, Engel RR, Kaspers-Janssen M, Lepping P, Szegedi A. What does the MADRS mean? Equipercentile linking with the CGI using a company database of mirtazapine studies. *J Affect Disord.* 2017;210:287-293. doi: 10.1016/j.jad.2016.12.041
28. Hengartner M, Jakobsen J, Sørensen A; Plöderl M. Efficacy of new-generation antidepressants assessed with the Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, the gold standard clinician rating scale: A meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *PLoS ONE.* 15(2): e0229381
29. Moncrieff J, Kirsch I. Empirically derived criteria cast doubt on the clinical significance of antidepressant-placebo differences. *Contemp Clin Trials.* 2015;43:60-62. doi: 10.1016/j.cct.2015.05.005.
30. Committee for Medicinal Products for human use (CHMP). Guideline on clinical investigation of medicinal products in the treatment of depression. European Medicines Agency. 2013. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-products-treatment-depression_en.pdf

GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Nodos de la red REvalMed: Sistema Nervioso Central.

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Psiquiatría, la Sociedad Española de Psiquiatría Biológica, el Foro Español de Pacientes, la Alianza General de Pacientes, la Fundación ANAED (Asistencia Nacional para la Ayuda al Enferm@ de Depresión) y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes, han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GC REvalMed SNS.