

¿Puede establecerse un marco para el uso seguro de la ketamina?

Robert Freedman, M.D., Alan S. Brown, M.D., Tyrone D. Cannon, Ph.D., Benjamin G. Druss, M.D., Felton J. Earls, M.D., Javier Escobar, M.D., Yasmin L. Hurd, Ph.D., David A. Lewis, M.D., Carlos López-Jaramillo, M.D., Joan Luby, M.D., Helen S. Mayberg, M.D., Terrie E. Moffitt, Ph.D., Maria Oquendo, M.D., Roy H. Perlis, M.D., Daniel S. Pine, M.D., A. John Rush, M.D., Carol A. Tamminga, M.D., Mauricio Tohen, M.D., Eduard Vieta, M.D., Katherine L. Wisner, M.D., Yu Xin, M.D.

Los científicos de la industria farmacéutica han emprendido estudios para apoyar la aprobación, para su uso clínico general, de la esketamina intranasal para pacientes con depresión mayor resistente al tratamiento o con tendencias suicidas agudas. Recientemente, Canuso et al realizaron un ensayo inicial de fase 2, aleatorizado y controlado con placebo, de la esketamina intranasal para el tratamiento de pacientes con tendencias suicidas agudas, que está publicado en el presente número del *American Journal of Psychiatry* (1). Los pacientes de dicho estudio, según consideraron sus autores, estaban en riesgo inminente de suicidio y debían ser hospitalizados. Aunque por lo general la ideación suicida disminuye transitoriamente después de las intervenciones por intento de suicidio o por suicidio inminente, muchos pacientes cometen otro intento en el transcurso del año siguiente. Por este motivo, se necesitan terapias más efectivas.

En el estudio de Canuso et al, la esketamina administrada por vía intranasal dos veces por semana administrada conjuntamente con antidepresivos en dosis óptimas redujo la ideación suicida y la depresión a las 4 y a las 24 horas, pero al final del tratamiento, después de 4 semanas, su efecto no fue superior al del placebo intranasal administrado con el tratamiento con antidepresivos. Estos efectos agudos de la esketamina intranasal son similares a los que se alcanzan con ketamina intravenosa (2).

Un ensayo de fase 2 es una etapa intermedia en el desarrollo farmacéutico. La fase 1 establece que se pueden administrar niveles adecuados del medicamento a sujetos sanos de forma segura. La fase 2 identifica un rango de pacientes adecuados, así como dosis seguras y efectivas para tratar sus afecciones. La fase 3, la fase final que culmina con la aprobación de la FDA para la comercialización del medicamento, después comprueba que el medicamento sea seguro y efectivo en grupos más grandes de pacientes. Una vez obtenida la aprobación, se obtienen resultados de mayor duración para la esketamina intranasal. Es posible que este tratamiento ayude a un número significativo de pacientes que no responden adecuadamente a terapias antidepresivas existentes.

La historia de la farmacología incluye muchos medicamentos que pueden salvar vidas. Sin embargo, también está repleta de ejemplos de medicamentos cuyo abuso ha sido

mayor que el efecto terapéutico previsto. El ejemplo más reciente es la oxycodona, que se desarrolló como una alternativa a los opiáceos antiguos de los que se abusaba y posteriormente se promovió intensamente para evitar que los pacientes sintieran dolor después de procedimientos médicos y odontológicos. El abuso de la oxycodona, con generalización tanto al fentanil como a la heroína, ha resultado en una epidemia nacional de muertes causadas por opiáceos. Las etapas del desarrollo de una epidemia están claras cuando se miran retrospectivamente. Para promocionar la oxycodona, la compañía farmacéutica dedicó grandes esfuerzos de mercadeo para advertir a los médicos, enfermeras, odontólogos y hospitales, que el dolor de los pacientes era un síntoma médico al que no se le estaba prestando atención. Finalmente, el mensaje a los proveedores de salud fue que recetaran el medicamento en una dosis y con una duración que fueran más que suficientes para evitar el dolor.

Pedirles a los pacientes que aguantaran cualquier tipo de dolor se consideraba una práctica que no cumplía con los mínimos de calidad. Rara vez se planteó la prevención del abuso como una preocupación, y cuando se convirtió en un problema, fue el médico el responsable de detectarlo y tratarlo. La propagación de la epidemia fue resultado de la distribución irresponsable de grandes cantidades de oxycodona, a menudo miles de recetas a farmacias particulares que atendían áreas en las que el desvío del medicamento para su abuso se había descontrolado. La actuación del Congreso estadounidense prohibió la regulación de este flujo de medicamentos, a pesar de las advertencias del Departamento de Justicia en 2003 (3).

La conducta de querer obtener ketamina ya se considera un tema clínico, ya que algunos pacientes acuden a las clínicas para obtener varias inyecciones para mejorar su estado de ánimo. Algunos pacientes utilizan la formulación intravenosa de forma intranasal repetidamente sin supervisión (4). La utilización de la ketamina para fines diferentes a la anestesia

La protección de la salud del público también es parte de nuestra responsabilidad y, como médicos, somos responsables de prevenir nuevas epidemias de medicamentos.

sia pediátrica y veterinaria, usos para los que actualmente está aprobada, ya es una realidad. Sin embargo, es responsabilidad de cada médico asesorar el uso adecuado y evitar la generación de dependencia y abuso. El consenso actual de la *American Psychiatric Association* (5) es un ejemplo “Considerando el conocido potencial de abuso de la ketamina y los recientes informes de abuso de ketamina prescrita para el tratamiento de la depresión, los clínicos deben estar atentos y asesorar el potencial que los pacientes tienen de desarrollar trastorno por consumo de ketamina”. La preocupación acerca de los efectos nocivos del abuso de ketamina es especialmente importante, puesto que la mayoría de los ensayos clínicos solamente han examinado la seguridad y la eficacia agudas. Canuso et al observaron una atenuación, a lo largo del tiempo, de la respuesta clínica específicamente a la ketamina; el hecho de no poder demostrar beneficios a más largo plazo cuestiona el riesgo versus el beneficio del consumo a largo plazo.

El derecho y la responsabilidad de los médicos de administrar la mejor atención a cada uno de sus pacientes es un principio fundamental de la ética de la atención sanitaria. Del mismo modo que se considera irresponsable pedirles a los pacientes que toleren el dolor, es igualmente irresponsable negarle a un paciente con tendencias suicidas la gama completa de intervenciones efectivas existentes. Ante una situación clínica difícil, los médicos pueden tomar la decisión de ignorar los límites recomendados en relación a la dosificación y frecuencia de un medicamento o a la duración del tratamiento con el mismo. Sin embargo, la protección de la salud del público también es parte de nuestra responsabilidad y, como médicos, somos responsables de prevenir nuevas epidemias de medicamentos. Ha quedado demostrado que el mandato de los médicos de prevenir el abuso es insuficiente como única medida de seguridad para evitar la epidemia de opiáceos, que ha causado mayor morbilidad y mortalidad que el dolor que estos medicamentos evitan después de un procedimiento médico. Paradójicamente, la metadona y la clozapina, medicamentos con un valor terapéutico único demostrado, están sujetas a restricciones legales muy estrictas en cuanto a su uso. Más que esperar hasta que la ketamina alcance un uso clínico generalizado para ver si se debería regular de forma similar, sería mejor que los médicos, las agencias reguladoras y la industria farmacéutica trabajaran unidos de manera preventiva para establecer un marco adecuado para su uso terapéutico.

La ketamina tiene un reconocido potencial de tolerancia y auto-administración en modelos animales de comportamiento adictivo (6). Para obtener la aprobación de la FDA para su comercialización, los ensayos de fase 3 deben incluir un monitoreo riguroso de las ansias de seguir consumiendo ketamina que sienten los pacientes después de su administración y un monitoreo de la orina antes de cada administración posterior, para detectar pruebas de que intentan conseguir la ketamina de otras fuentes. En los ensayos de fase 2 reportados hasta el momento no se ha hecho ningún seguimiento de este tipo. La incidencia de los primeros indi-

cios de abuso, aunque se espera que sean bajos dentro del marco de un ensayo clínico controlado, es un punto de partida necesario para después poder con el que se podrá comparar una administración menos controlada en la práctica clínica. Los ensayos de fase 3 también deben hacer seguimiento de los pacientes por lo menos durante 8 semanas después de la fase activa de administración del medicamento para detectar el posible inicio de una nueva conducta de conseguir la medicación.

Ya se ha demostrado que la administración de ketamina dos veces por semana es igual de efectiva que la administración más frecuente (5). Dado que la excreción urinaria de ketamina y su metabolito prácticamente se ha completado 48 horas después de la administración del medicamento, sería conveniente establecer un sistema similar al que actualmente se utiliza para el control que hacen los laboratorios de la neutropenia de la clozapina. En dicho sistema, para la prescripción y el despacho del medicamento se exigiría evidencia documentada por el laboratorio de un nivel de orina inferior a cierto umbral, establecido en los ensayos de fase 3, que indique que no ha habido abuso recientemente.

Un sistema similar al que se utiliza para la metadona ofrecería un nivel adicional de protección. Limitar su entrega a las farmacias de hospitales autorizadas para pacientes hospitalizados y a las clínicas autorizadas para los demás pacientes ayudaría a prevenir el abuso de la ketamina, favorecido por los médicos y las instalaciones incapaces de controlar su uso. En este modelo, la ketamina intranasal nunca se les daría a los pacientes fuera de la clínica; en lugar de eso, el medicamento permanecería en posesión del médico y solamente se administraría al paciente en la clínica como parte de la atención a pacientes con depresión severa. Un registro nacional permitiría a los médicos detectar a los pacientes que intentan obtener ketamina en diferentes fuentes y también podría servir como base para la investigación sobre la evaluación de la efectividad (7).

Los colegas de la medicina de urgencias, que en cierto momento fueron los que más frecuentemente recetaron oxycodona, han creado programas que han reducido su uso de manera significativa. Su actual declaración sobre el uso de la ketamina no hace referencia a su uso para tendencias suicidas (8). Sería oportuno que los psiquiatras de urgencias ayudaran a determinar hasta qué punto, si es posible, la ketamina debería usarse para pacientes con tendencias suicidas para que pudieran ser dados de alta directamente de urgencias y recibir tratamiento ambulatorio, o si los pacientes para los que se justifica el tratamiento con ketamina, debido a sus tendencias suicidas, también deben ser hospitalizados y recibir tratamiento en el hospital. Dentro del grupo de los pacientes con suicidio, las mujeres jóvenes pobres, que posiblemente no pueden permitirse continuar el tratamiento de salud mental, están representadas de manera desproporcionada. El uso no aprobado (*off-label*) de la ketamina en adolescentes debería ser restringido hasta que se tengan datos adecuados sobre los efectos del medicamento en el desarrollo, incluyendo el desarrollo de la conducta adictiva. Muchos

pacientes deprimidos resistentes al tratamiento ya están abusando de sustancias que pueden interactuar con la ketamina, incluyendo estimulantes, opiáceos y alcohol. Dichos pacientes fueron excluidos del ensayo de Canuso et al. Sin embargo, es preciso evaluar los potenciales efectos adictivos que pueden interactuar con la ketamina.

La FDA y las compañías farmacéuticas que comercializan la ketamina tienen la capacidad primaria de controlar cómo se distribuye el medicamento y en qué circunstancias se puede usar, pero la información que pueden aportar los psiquiatras y otros grupos profesionales interesados, y los Centros de Prevención y Control de Enfermedades y el Instituto Estadounidense de Abuso de Drogas, debería informar el desarrollo de controles efectivos. La educación del público y de los médicos debe equilibrar los beneficios como los riesgos del abuso. Debido a la distribución mundial de productos farmacéuticos, la coordinación con agencias reguladoras de otros países es clave para evitar el desvío a nivel global. Estos pasos, implementados desde temprano en el desarrollo de la ketamina y otros medicamentos cuyo potencial terapéutico es complicado por su potencial de abuso, no tendrían como objetivo negarles ayuda terapéutica a los pacientes que la necesitan de manera significativa. Todo lo contrario, el objetivo es determinar el riesgo de abuso y el marco en el que ese tratamiento continuará estando disponible para aquellos que lo necesiten, al mismo tiempo que se protege a la población en riesgo de abuso de una epidemia de mal uso de la ketamina.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO Y LOS AUTORES

Los autores son miembros del Comité Editorial de la revista.

Dirigir la correspondencia al Dr. Freedman (ajp@psych.org).

Aceptado en marzo de 2018.

Am J Psychiatry 2018; 175:1–3; doi: 10.1176/appi.ajp.2018.18030290

REFERENCIAS

1. Canuso CM, Singh JB, Fedgchin M, et al: Efficacy and safety of intranasal esketamine for the rapid reduction of symptoms of depression and suicidality in patients at imminent risk for suicide: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2018; 175:620–630
2. Grunebaum MF, Galfalvy HC, Choo TH, et al: Ketamine for rapid reduction of suicidal thoughts in major depression: a midazolam-controlled randomized clinical trial. *Am J Psychiatry* 2018; 175:327–335
3. National Drug Intelligence Center: West Virginia drug threat assessment: diverted pharmaceuticals. Aug 2003. <https://www.justice.gov/archive/ndic/pubs5/5266/index.htm>
4. Schak KM, Vande Voort JL, Johnson EK, et al: Potential risks of poorly monitored ketamine use in depression treatment. *Am J Psychiatry* 2016; 173:215–218
5. Sanacora G, Frye MA, McDonald W, et al: A consensus statement on the use of ketamine in the treatment of mood disorders. *JAMA Psychiatry* 2017; 74:399–405
6. Rocha BA, Ward AS, Egilmez Y, et al: Tolerance to the discriminative stimulus and reinforcing effects of ketamine. *Behav Pharmacol* 1996; 7:160–168
7. Aaronson ST, Sears P, Ruvuna F, et al: A 5-year observational study of patients with treatment-resistant depression treated with vagus nerve stimulation or treatment as usual: comparison of response, remission, and suicidality. *Am J Psychiatry* 2017; 174: 640–648
8. Nazarian DJ, Broder JS, Thiessen MEW, et al: Clinical policy: critical issues in the diagnosis and management of the adult psychiatric patient in the emergency department. *Ann Emerg Med* 2017; 69: 480–498