



FACULTADE DE MEDICINA  
E ODONTOLOXÍA

Traballo de  
fin de grao

**Novos fármacos na abordaxe da  
depresión resistente ao tratamento.  
Revisión sistemática**

**Nuevos fármacos en el abordaje de la  
depresión resistente al tratamiento. Revisión  
sistemática**

**New drugs in the approach to treatment-  
resistant depression. Systematic review**

**Autora:** Marta Prieto Suárez  
**Titor:** Indalecio Carrera Casado  
**Cotitor:** Carlos Spuch Calvar  
**Departamento:** Psiquiatría

Xullo 2023

Traballo de Fin de Grao presentado na Facultade de Medicina e Odontoloxía da Universidade de Santiago de Compostela para a obtención do Grao en Medicina

## RESUMEN

### INTRODUCCIÓN:

A depresión é un trastorno do estado de ánimo cunha alta prevalencia na poboación. Ó redor do 58% das mulleres e do 23% dos homes en España están diagnosticados de depresión ou algún trastorno depresivo. Estímase que ata o 30% das persoas en tratamento farmacolóxico presentan resistencia, e debido á escasa variedade de dianas terapéuticas na depresión, é necesario buscar novos fármacos para un maior enfoque farmacolóxico.

### OBXECTIVO:

O obxectivo desta revisión é avaliar a evidencia existente dos ensaios publicados sobre a eficacia da esketamina e a psilocibina en pacientes con depresión resistente ao tratamento. Enténdese por eficacia a redución da puntuación na escala MADRS (escala de valoración da depresión de Montgomery Asberg) tras a intervención.

### MÉTODOS:

Segundo os criterios PRISMA, incluíronse 9 ensaios clínicos aleatorios e dobre cego, excluindo os estudos observacionais, revisións sistemáticas, e metaanálises. Os estudos obtivéronse das bases de datos Medline e Cochrane, e xestionáronse a través de Zotero.

### RESULTADOS:

En canto á eficacia a curto prazo da esketamina, dous dos 5 ensaios que intentaron atopala mostraron diferenzas significativas en comparación co placebo, aínda que a maioría atoparon significación clínica. O estudo a longo prazo mostrou a significativa eficacia da esketamina na prevención de recaídas. A dose de 25 mg de psilocibina tamén foi eficaz para reducir os síntomas depresivos.

### DISCUSIÓN E CONCLUSIÓNS:

A esketamina provoca unha mellora clínica nos pacientes nestes estudos, aínda que non hai unha significación estatística clara. Aínda así, segundo os criterios actuais, esta mellora podería considerarse clinicamente significativa.

Aínda hai poucos estudos sobre a aplicación da psilocibina na depresión resistente, con todo, a dirección dos resultados suxire a importancia de seguir investigando.

## PALABRAS CLAVE

Esketamina, psilocibina, depresión resistente, eficacia.

## INTRODUCCION:

La depresión es un trastorno del estado del ánimo con una alta prevalencia en la población. Alrededor del 58% de mujeres y 23% de hombres en España están diagnosticados de depresión o algún trastorno depresivo. Se calcula que hasta un 30% de las personas a tratamiento farmacológico presenta resistencia, y debido a la poca variedad de dianas terapéuticas en la depresión, es necesaria la búsqueda de nuevos fármacos para un mayor abordaje farmacológico.

## OBJETIVO:

El objetivo de esta revisión es valorar la evidencia existente en los ensayos publicados sobre la eficacia de la esketamina y la psilocibina en pacientes con depresión resistente al tratamiento. Se entiende como eficacia la reducción en la puntuación en la escala MADRS (Montgomery Asberg Depression rating scale) tras la intervención.

## MÉTODOS:

Siguiendo los criterios PRISMA, se incluyeron 9 ensayos clínicos aleatorizados y doble ciego, excluyendo estudios observacionales, revisiones sistemáticas, y metaanálisis. Los estudios se obtuvieron de las bases de datos Medline y Cochrane, y se gestionaron a través de Zotero.

## RESULTADOS:

En cuanto a la eficacia a corto plazo de la esketamina, dos ensayos de los 5 que trataron buscarla encontraron diferencias significativas frente al placebo, aunque la mayoría encontraron significación clínica. El estudio a largo plazo mostró la eficacia significativa de la esketamina en la prevención de recaídas. La dosis de 25mg de psilocibina también resultó eficaz en la reducción de la clínica depresiva.

## DISCUSION E CONCLUSIONES:

La esketamina provoca la mejoría en la clínica de los pacientes en estos estudios, aunque no hay una clara significación estadística. Aun así, según criterios actuales, esta mejoría podría considerarse clínicamente significativa.

Existen todavía pocos estudios sobre la aplicación de psilocibina en la depresión resistente, sin embargo, la dirección de los resultados sugiere la importancia de realizar más investigaciones

## **PALABRAS CLAVE**

Esketamina, psilocibina, depresión resistente, eficacia.

## INTRODUCTION:

Depression is a mood disorder with a high prevalence in the population. About 58% of women and 23% of men in Spain are diagnosed with depression or some depressive disorder. It is estimated that up to 30% of people on pharmacological treatment present resistance, and due to the small variety of therapeutic targets in depression, the search for new drugs for a greater pharmacological approach is necessary.

## OBJECTIVE:

The aim of this review is to assess the existing evidence in published trials on the efficacy of Sketamine and psilocybin in patients with treatment-resistant depression. Efficacy is understood as the reduction in the MADRS (Montgomery Asberg Depression rating scale) score after intervention.

## METHODS:

Following PRISMA criteria, 9 randomized, double-blind clinical trials were included, excluding observational studies, systematic reviews, and meta-analyses. Studies were obtained from Medline and Cochrane databases and managed through Zotero.

## RESULTS:

Regarding the short-term efficacy of Sketamine, 2 trials of the 5 that tried to look for it found significant differences versus placebo, although most found clinical significance. The long-term study showed significant efficacy of Sketamine in relapse prevention. The 25mg dose of psilocybin was also effective in reducing clinical depression.

## DISCUSSION AND CONCLUSIONS:

Sketamine causes improvement in the clinical condition of patients in these studies, although there is no clear statistical significance. Even so, according to current criteria, this improvement could be considered clinically significant.

There are still few studies on the application of psilocybin in resistant depression, however, the direction of the results suggests the importance of further research.

## KEY WORDS

Sketamine, psilocybin, resistant depression, efficacy.

## ABREVIATURAS:

AD: Antidepresivo  
BPRS: Brief Psychiatric Rating Scale  
CADSS: Clinician-Administered Dissociative States Scale  
CGIS-I: Clinical Global Impression Scale - Improvement  
C-SSRS: Columbia Suicide Severity Rating Scale  
DRT: Depresión Resistente al Tratamiento  
DSM-5: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5th Edition)  
DSST: Digit Symbol Substitution  
EQ-5D-3L: EuroQol-5 Dimensions-3 Levels  
EQ-5D-5L: EuroQol-5 dimension-5 5 level  
GAD-7: 7-Item Generalized Anxiety Disorder Scale  
HAM-D-17: Hamilton Depression Rating Scale  
IDS-C: Inventory of depressive symptomatology  
IN: intranasal  
MINI: Mini International Neuropsychiatric Interview  
MGH-ATRQ: *Massachusetts General Hospital Antidepressant Treatment History Questionnaire*  
MOAA/S: Modified Observer's Alertness/Sedation scale  
MSI-BPD: McLean Screening Instrument for Borderline Personality Disorder  
PANAS: Positive and Negative Affect Schedule  
PHQ-9: 9-Item Patient Health Questionnaire  
PWC: Physician Withdrawal Checklist  
QIDS-SR-16: Quick Inventory of Depressive Symptomatology-16 item  
SDS: Sheehan Disability Scale  
STAR\*D: Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression  
TCC: Terapia Cognitivo-Conductual  
TEC: Terapia Electroconvulsiva  
TOC: Trastorno Obsesivo-Compulsivo  
TDR: Trastorno Depresivo Recurrente  
WSAS: Work and Social Adjustment Scale

# ÍNDICE

<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>7</b>
DEPRESIÓN .....	7
MANEJO ACTUAL DE LA DEPRESIÓN .....	9
DEPRESIÓN RESISTENTE AL TRATAMIENTO.....	11
ESCALAS DE VALORACIÓN DE GRAVEDAD DE UN EPISODIO DEPRESIVO .....	13
EPIDEMIOLOGÍA.....	13
IMPACTO ECONÓMICO .....	14
ESKETAMINA Y PSILOCIBINA COMO NUEVAS ESTRATEGIAS EN EL TRATAMIENTO DE LA DRT.....	15
<b>OBJETIVO</b> .....	<b>15</b>
<b>MÉTODO</b> .....	<b>15</b>
CRITERIOS DE SELECCIÓN DE ESTUDIOS .....	16
CRITERIOS DE SELECCIÓN DE BÚSQUEDA.....	16
<b>EXTRACCIÓN DE DATOS DE LOS ARTÍCULOS SELECCIONADOS:</b> .....	<b>17</b>
PSILOCIBINA.....	17
<i>Metodología de los estudios seleccionados:</i> .....	17
<i>Resultados</i> .....	19
ESKETAMINA.....	20
<i>Diseño de los estudios</i> .....	20
<i>Resultados de los análisis de eficacia</i> .....	25
<b>DISCUSIÓN:</b> .....	<b>30</b>
<b>CONCLUSIONES:</b> .....	<b>33</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA:</b> .....	<b>34</b>

## INTRODUCCIÓN

### DEPRESIÓN

En la 11ª edición de la Clasificación Internacional de las Enfermedades (CIE-11)(1), la depresión se incluye entre los *trastornos depresivos*, dentro de los *trastornos del estado del ánimo* en el capítulo 6 “*Trastornos mentales, del comportamiento y del neurodesarrollo*”. Éstos se clasifican en función de si el paciente presenta episodios de tipo depresivo (trastorno depresivo simple o recurrente), o un estado de ánimo depresivo junto con síntomas de índole ansiosa (trastorno mixto de ansiedad y depresión) o con una duración mayor a dos años, tratándose en este caso de un trastorno distímico.

Un episodio depresivo se define como “período de estado de ánimo casi a diario deprimido o disminución del interés en las actividades durante al menos dos semanas, acompañado de otros síntomas como dificultad para concentrarse, sentimientos de inutilidad o culpa excesiva o inapropiada, desesperanza, pensamientos recurrentes de muerte o suicidio, cambios en el apetito o el sueño, agitación o enlentecimiento psicomotor, y energía reducida o fatiga” y se clasifica en función de la gravedad de éste y de la presencia de síntomas psicóticos. La gravedad se entiende como el grado en el que se ve afectada la capacidad del individuo para realizar las tareas cotidianas (trabajo, tareas domésticas, relaciones sociales...). Esta definición de la CIE-11 realizada la Organización Mundial de la Salud (OMS) es la más aceptada y empleada por psiquiatras y profesionales de la salud en Europa .

El DSM-5(2) (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders), elaborado por la Asociación Americana de Psiquiatría (APA) es otro de los manuales más empleados en el ámbito de la psicología y la psiquiatría, el más empleado en Estados Unidos. Presenta un punto de vista más orientado a la descripción sistemática de los criterios diagnósticos (Figura 1.) y las características de los trastornos, y en él se reflejan datos recogidos por la APA sobre otras cuestiones como la prevalencia, el curso de la enfermedad, factores de riesgo y comorbilidades...

El origen de la depresión es multifactorial y las causas son variables según cada persona. Principalmente las causas se pueden clasificar en:

- Factores personales; rasgos de personalidad del individuo, principalmente la personalidad neurótica, que se ha demostrado que aumenta la posibilidad de sufrir tanto nuevos episodios como recaídas de depresión mayor y otros trastornos relacionados con su desarrollo (distimia y trastornos de ansiedad), en respuesta a sucesos vitales estresantes; los antecedentes de acontecimientos adversos múltiples en la infancia predisponen a sufrir episodios depresivos en el futuro(2); el género, las mujeres sufren en mayor medida episodios depresivos, un 50% más (3), y tentativas de suicidio, sin embargo el suicidio consumado es más frecuente en varones (1); la salud, otros trastornos mentales no afectivos pueden desencadenar en episodios depresivos como es el caso de la esquizofrenia, del trastorno por abuso de sustancias o el trastorno límite de la personalidad, al igual que las enfermedades orgánicas crónicas como la diabetes, la patología cardiovascular y la migraña.

- Factores sociales: la incidencia de la depresión aumenta a medida que el nivel socioeconómico disminuye, es más frecuente la depresión en situaciones económicas desfavorables y desempleo. La soledad es otro factor de riesgo importante, la ausencia de redes de apoyo externo y el aislamiento (4). También influye el estado civil, habiendo más incidencia de depresión en personas solteras divorciadas o viudas.
- Existe además agrupación familiar, aumentando las probabilidades de sufrir depresión al doble respecto con la población general en el caso de familiares de primer grado, aunque se desconoce en qué proporción esto es debido al ambiente familiar o a factores genéticos.
- Factores genéticos: se han identificado polimorfismos en determinados genes que pueden estar implicados en la variabilidad del impacto que generan las situaciones traumáticas de la infancia en diferentes personas, a través de respuestas neurobiológicas alteradas por una afectación en el desarrollo del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, predisponiendo a tener trastornos depresivos. Esta evidencia se ha relacionado tanto con el gen que codifica para el transportador de serotonina, como para el gen que codifica para el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF)

*Ilustración 1.b Criterios diagnósticos del trastorno por depresión mayor (DSM-5).*

<p>A. Cinco (o más) de los síntomas siguientes han estado presentes durante el mismo período de dos semanas y representan un cambio de funcionamiento previo; al menos uno de los síntomas es (1) estado de ánimo depresivo o (2) pérdida de interés o de placer.</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. Estado de ánimo deprimido la mayor parte del día, casi todos los días, según se desprende de la información subjetiva o de la observación por parte de otras personas. (Nota: en niños y adolescentes, el estado de ánimo puede ser irritable).</li><li>2. Disminución importante del interés o el placer por todas o casi todas las actividades la mayor parte del día, casi todos los días (como se desprende de la información subjetiva o de la observación).</li><li>3. Pérdida importante de peso sin hacer dieta o aumento de peso, o disminución o aumento del apetito casi todos los días. (Nota: en los niños, considerar el fracaso para el aumento de peso esperado).</li><li>4. Insomnio o hipersomnia casi todos los días.</li><li>5. Agitación o enlentecimiento psicomotor casi todos los días.</li><li>6. Fatiga o pérdida de energía casi todos los días.</li><li>7. Sentimiento de inutilidad o culpabilidad excesiva o inapropiada (que puede ser delirante) casi todos los días (no simplemente el autorreproche o culpa por estar enfermo).</li><li>8. Disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o para tomar decisiones, casi todos los días (a partir de la información subjetiva o de la observación por parte de otras personas).</li><li>9. Pensamientos de muerte recurrentes (no solo miedo a morir), ideas suicidas recurrentes sin un plan determinado, intento de suicidio o un plan específico para llevarlo a cabo.</li></ol>
<p>B. Los síntomas causan malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento.</p>
<p>C. El episodio no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia o de otra afección médica.</p>
<p>D. El episodio de depresión mayor no se explica mejor por un trastorno esquizoafectivo, esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno delirante, u otro trastorno especificado o no especificado del espectro de la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos.</p>
<p>E. Nunca ha habido un episodio maniaco o hipomaniaco.</p>

Fuente: DSM-5 (72).

Algunos de estos factores pueden guardar una relación bidireccional con los trastornos depresivos, es decir que pueden ser causas o consecuencias. La depresión puede llevar al abuso del alcohol y las drogas, a un peor curso en las enfermedades físicas crónicas e incluso comportarse como factor de riesgo para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares. En función de la edad del individuo el episodio puede tener diferentes consecuencias en el ámbito

social, pudiendo afectar al aprendizaje y al desarrollo de relaciones personales en los niños, y en el adulto al ámbito laboral e interpersonal.

La depresión es la patología psiquiátrica que más se asocia con la conducta suicida. En comparación con la población general, el riesgo de suicidio entre los diagnosticados con depresión es hasta 20 veces superior. La OMS, de hecho, estima que entre un 65-90% de los suicidios e intentos de suicidio están relacionados con padecer episodios depresivos de diferente gravedad(5).

## **MANEJO ACTUAL DE LA DEPRESIÓN**

El manejo de un episodio depresivo comienza con una evaluación completa de las características, del individuo y de los síntomas. Para la elección del tratamiento se tienen en cuenta factores como los antecedentes de episodios previos y su manejo (para evaluar el fracaso o acierto previo), las preferencias del paciente, además de los datos recogidos del episodio actual: el grado de incapacidad, la coexistencia de un trastorno ansioso, y la valoración del riesgo suicida, que puede ser determinante en el manejo inicial (4). Las intervenciones pueden dividirse en no farmacológicas, farmacológicas y físicas.

Las medidas no farmacológicas están indicadas en cualquier episodio depresivo acompañando o no a las medidas farmacológicas. Estas medidas incluyen: modificaciones del estilo de vida; higiene del sueño, dieta, implementar una rutina de ejercicio físico y eliminar hábitos tóxicos; educar al individuo y a su entorno para que puedan identificar factores estresantes y factores de riesgo; monitorización continua del estado del paciente mediante consultas sucesivas y reevaluación del riesgo; intervención psicológica a través de diferentes terapias como la cognitivo-conductual (TCC) o la terapia interpersonal (TIP) (6).

En la guía española de práctica clínica sobre el manejo de la depresión en el adulto se recomienda la intervención psicoterapéutica para pacientes con depresión leve-moderada con terapia cognitivo-conductual o terapia de solución de problemas y tratamiento con TCC o TIP en caso de depresión moderada-grave(3). En el caso de la depresión leve-moderada, la TCC presenta una eficacia similar al tratamiento antidepressivo farmacológico, además de una mejor adherencia y menos tasas de recaídas a posteriori(3).

La intervención farmacológica se debe iniciar cuando la intervención no farmacológica es insuficiente para lograr la remisión, o de inicio, en el caso de personas que la necesitaron en episodios previos, o con mucha sintomatología. En cualquier caso, debe acompañarse siempre de intervenciones psicoterapéuticas dado que éstas reducen las recaídas y aumentan la adherencia terapéutica en pacientes que reciben medicación (2).

En general, los efectos terapéuticos de los antidepressivos presentan un periodo de latencia de 2-4 semanas, de tal manera que, si a las 6 semanas no se ha producido ningún efecto, se podría hablar de fracaso terapéutico. Si el fracaso es parcial, podría incrementarse la dosis (sin sobrepasar la dosis máxima) cuando hay una buena tolerancia, o probar con otro antidepressivo de la misma familia, si es total, debería plantearse añadir otro, o cambiarlo por otro fármaco de diferente familia. Durante las primeras 4 semanas debe haber un seguimiento estrecho del paciente en consulta, especialmente si presenta un episodio depresivo grave.

Los fármacos antidepresivos se pueden clasificar según su estructura química y su mecanismo de acción, en la *Figura 2*. se muestran la clasificación de los antidepresivos comercializados en España. Existen dos grandes grupos: los antidepresivos clásicos y los de nueva generación. Entre los clásicos se encuentran los tricíclicos, fármacos relacionados químicamente con los antipsicóticos, que hasta finales de los años 80 eran los más empleados en los episodios depresivos. Son fármacos con una vida media larga y con un mecanismo de acción inespecífico ya que bloquean la recaptación central y periférica de serotonina, dopamina y/o noradrenalina aumentando su disponibilidad; además de producir un bloqueo muscarínico, alfa 1 adrenérgico, y bloqueo de receptores histaminérgicos H1(7,8).

*Figura 2. Fuente: Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión en el Adulto(3)*

Antidepresivos clásicos	IMAO no selectivos	Tranilcipromina
	IMAO selectivo MAO-A	Moclobemida
	Heterocíclicos	Tricíclicos: Imipramina, Clomipramina, Trimipramina Amitriptilina, Nortriptilina, Doxepina Heterocíclicos: Amoxapina, Mianserina, Maprotilina
Nueva generación	ISRS	Citalopram, Fluoxetina, Fluvoxamina, Paroxetina, Sertralina, Escitalopram
	IRDN	Bupropion
	IRSN	Venlafaxina, Desvenlafaxina, Duloxetina
	ASIR	Trazodona
	NASSA	Mirtazapina
	IRNA	Reboxetina
	Agonista melatoninérgico	Agomelatina

Abreviaturas: IMAO: Inhibidores de la monoamino-oxidasa; ADT: Antidepresivos tricíclicos (inhibidores de la recaptación de 5-HT y NA); ISRS: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; IRDN: Inhibidores selectivos de la recaptación de dopamina y noradrenalina; IRSN: Inhibidores de la recaptación de noradrenalina y serotonina; ASIR: antagonistas de los receptores serotoninérgicos 5-HT<sub>2</sub> e inhibidores débiles de la captación de 5-HT; NASSA: antagonistas selectivos de serotonina y noradrenalina; IRNA: Inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina.

El efecto antidepresivo se logra gracias a la inhibición de la recaptación de serotonina y noradrenalina a nivel central, sin embargo, estos fármacos no actúan específicamente, lo que lleva a un mayor número de efectos secundarios como arritmias o hipotensión ortostática, y, en consecuencia, a mayores tasas de abandono y de riesgo ante una sobredosificación. En 1987 se empieza a comercializar en EEUU la fluoxetina, el primer inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS), seguido de la paroxetina, sertralina y citalopram(7). Esta familia de fármacos muestra una eficacia clínica similar a otros antidepresivos diferentes familias, pero con un perfil de seguridad mucho más alto ya que actúan exclusivamente sobre la recaptación de serotonina, por lo que presentan un riesgo bajo de sobredosificación y una mejor adherencia (2). Debido a esto, los ISRS deben considerarse como primera línea en el tratamiento farmacológico de la depresión.

Entre los diferentes fármacos ISRS no existe una diferencia en cuanto a la eficacia, pero sí en cuanto al perfil farmacológico sobre diferentes síntomas de la depresión como la ansiedad, las dificultades cognitivas, conciliación del sueño, fatiga, conductas alimentarias, o melancolía;

además de diferencias farmacocinéticas; así que se deberá valorar individualmente el fármaco que mejor se ajuste.

El resto de los fármacos de nueva generación tienen mecanismos de acción diferentes pero la misma diana terapéutica: sistema serotoninérgico o noradrenérgico central. La excepción es la Agomelatina, un nuevo antidepresivo que actúa sobre los receptores melatoninérgicos (MT<sub>1</sub> y MT<sub>2</sub>), 5-HT<sub>2B</sub> y 5-HT<sub>2C</sub> y se plantea como alternativa a los fármacos antidepresivos existentes(9).

Existe otra línea de tratamiento, las terapias físicas, entre las que destaca la terapia electroconvulsiva (TEC), plenamente establecida en la práctica clínica por ser la que ha demostrado una mayor efectividad. La TEC produce una mejoría clínica en los pacientes mediante la provocación de crisis comiciales controladas, a través de la estimulación eléctrica por electrodos uni-bilaterales; generalmente se necesitan un mínimo de 6 sesiones para observar resultados. Está indicado en pacientes con episodios depresivos que presentan enlentecimiento psicomotor o características psicóticas, como delirios y alucinaciones relacionadas con el estado de ánimo; además, es el tratamiento de elección en la catatonía asociada a trastornos del estado del ánimo, así como en pacientes con un alto riesgo de deshidratación o inanición que se niegan a ingerir alimentos y medicación. Es seguro en embarazadas por lo que puede emplearse en el caso de depresiones graves en estas pacientes(6).

A medida que se aumenta el estímulo eléctrico por encima del umbral convulsivo aumenta la eficacia, sin embargo, también aumenta el riesgo de deterioro cognitivo, especialmente en pacientes de riesgo, por ello, la potencia, la técnica y el tiempo de descarga debe valorarse de manera individualizada.

## DEPRESIÓN RESISTENTE AL TRATAMIENTO

En la Guía para la investigación de productos médicos de la Agencia Europea del medicamento se contempla la depresión resistente al tratamiento como aquella en la que no ha habido una mejora significativa de los síntomas a pesar del tratamiento con un mínimo de 2 antidepresivos a la dosis correcta, durante el tiempo adecuado, asegurando el diagnóstico y la correcta adherencia al tratamiento(10). Esta definición se basa en estudios como el STAR\*D(11) en el que se demostró que a partir del tratamiento con un segundo antidepresivo en un paciente que no responde o responde parcialmente, las probabilidades de remisión con un tercero eran mínimas. Es la definición más empleada y extendida.

No hay un criterio unificado que defina (1) si este fracaso de la medicación debe ser entre medicamentos con diferentes mecanismos de acción o no, (2) un periodo exacto a partir del cual considerar el fallo de la terapia, o si (3) el fracaso debe incluir medidas no farmacológicas. En la revisión de (Sackeim et al.) (12) los autores realizan una síntesis de varias de las definiciones que existen en la bibliografía de la DRT y las diferencias que existen entre ellas, esto queda reflejado en la **Error! Reference source not found..**

En la práctica clínica, sin embargo, existe una tendencia a huir del concepto de depresión resistente, dado el impacto que éste genera sobre los pacientes y sobre los propios sanitarios, al generar la impresión de que es un problema intrínseco a ellos sin alternativas. Su visión es que el manejo de la depresión comprende varias esferas y que el fracaso en un determinado

algoritmo farmacológico no es suficiente como para asumir un fracaso global, dado que es posible la mejoría con otro tipo de intervenciones(4,6).

Actualmente no existe un tratamiento específico para la DRT, el manejo consiste en combinar y rotar las diferentes líneas de tratamiento existentes, individualizando en función de las estrategias empleadas y el grado de respuesta en intervenciones anteriores. Se debe comprobar la adherencia terapéutica y reevaluar el diagnóstico si es necesario.

*Tabla 1. Criterios en las definiciones de Depresión Resistente al Tratamiento (Sackeim et. Al) (13)*

	Criterios de actuación explícitos	Incluye intervenciones no farmacológicas	Separación por subgrupos	Criterios para ensayos de combinación y/o potenciación	Información adicional para la clasificación de DRT
Antidepressant Treatment History Form (ATHF) (Sackeim, 2001; Sackeim et al., 1990)	Si	TEC	Depresión; Unipolar vs. Bipolar; Psicótica vs. No psicótica	Si	No
Thase and Rush Staging Model (Thase and Rush, 1995, 1997)	No	TEC	No	No	No
European Staging Model (European Medicines Agency, 2013; Souery et al., 1999)	No	No	No	Si	Duración del tratamiento
Massachusetts General Hospital Staging Model (MGH-s) (Fava, 2003) and the Antidepressant Treatment Response Questionnaire [ATRQ] (Desseilles et al., 2011)	Si	TEC	No	Si	No
Maudsley Staging Model (Fekadu et al., 2009; van Belkum et al. (2018))	Si	TEC	No	Si	Duración del episodio; Gravedad de los síntomas iniciales
Conway et al. Staging Model (Conway et al., 2017)	No	Estimulación cerebral y psicoterapias no especificadas	No	No	No
Antidepressant Treatment History Form: Short Form (ATHF-SF)	Si	Múltiples intervenciones de estimulación cerebral y psicoterapia	Depresión; Unipolar vs. Bipolar; Psicótica vs. No psicótica	Si	No

*TEC: Terapia Electroconvulsiva; DRT: Depresión Resistente al Tratamiento.*

## ESCALAS DE VALORACIÓN DE GRAVEDAD DE UN EPISODIO DEPRESIVO

Entrevista neuropsiquiátrica internacional (MINI)(13): Es un instrumento de detección y orientación diagnóstica que consiste en una entrevista diagnóstica estructurada de unos 15 minutos de duración para los principales trastornos psiquiátricos incluidos en el DSM y el CIE. Fue diseñada para utilizarse en ensayos clínicos multicéntricos y estudios epidemiológicos, y presenta una buena validez y confiabilidad. El módulo A del cuestionario es el referido al episodio depresivo mayor

Tanto la Inventory of depressive symptomatology (IDS)(14), la Montgomery-Asberg Depression Rating Scale [MADRS](15), como la Clinical Global Impressions severity scale (CGI-S) son escalas que pueden emplearse en la valoración clínica de la gravedad de un episodio depresivo. La CGI-S valora la gravedad desde el punto de vista del clínico y se emplea en ensayos clínicos para valorar la mejoría de la sintomatología tras un determinado tratamiento a estudio, sin embargo, la más empleada en los estudios para cuantificar la mejoría en los estudios clínicos es la escala MADRS, que evalúa la gravedad en función de cada uno de los síntomas principales de los episodios depresivos, en la entrevista con el paciente. Consta de 10 ítems; tristeza aparente, tristeza referida, tensión interna, disminución de sueño, disminución de apetito, dificultades de concentración y laxitud; que se valoran independientemente con una puntuación que oscila del 0-6, siendo la puntuación máxima 60. En la escala se considera no depresión (0-6); depresión leve (7-19) moderada (20-34) y grave (35-60)

También son utilizadas:

- SDS: Se emplea para medir el impacto funcional e incapacidad asociada a una patología. Es una medida de resultado auto medida que consiste en un cuestionario de 5 ítems: afectación de la vida laboral/escolar, de la vida social y de las responsabilidades familiares/casa en una escala del 1-10 además de días de absentismo laboral o escolar y días de bajo rendimiento laboral.

- PHQ-9(17): es una medida de resultado informada por el sujeto de 9 ítems que se utilizó para evaluar síntomas depresivos (Spitzer et al., 1999). La escala puntúa cada uno de los 9 síntomas clave de los criterios DSM-5, y se utiliza tanto como herramienta de detección, como para medir la respuesta a tratamientos. Cada elemento se puntúa como: 0=nada, 1=varios días, 2=más de la mitad de los días y 3=casi todos los días. Las respuestas por cada ítem se suman para proporcionar una puntuación total de 0 a 27, siendo 27 la puntuación que indica una mayor gravedad de los síntomas depresivos. El período de recuperación es de 2 semanas.

- El cuestionario EQ-5D-5L(18) es un cuestionario autoadministrado con dos partes, el sistema descriptivo y la Escala Visual Analógica (EVA),y se emplea para valorar el estado de salud general percibido.

## EPIDEMIOLOGÍA

La depresión se encuentra entre los trastornos mentales más frecuentes en la actualidad por detrás solo de los trastornos de ansiedad. En 2019 se estimaba que aproximadamente 280 millones de personas padecían trastornos depresivos a nivel mundial, de los cuales 167 millones

presentaban trastorno de depresión mayor (TDM) (16). Además la OMS sugiere que con la pandemia de COVID-19 estos datos podrían haber aumentado hasta un 28%(17).

En España se calcula que en 2019 más de 2 millones de personas sufrían TDM, con una prevalencia del 4,7% (6). La tendencia ascendente tras la pandemia y la estrecha relación que guarda este trastorno con las conductas suicidas pueden explicar los últimos datos de suicidios en España. Se estima que la prevalencia de la ideación suicida en pacientes con trastorno depresivo mayor es de un 7,4% y la prevalencia en 12 meses es de intentos de suicidio de 1,5%(18). Los datos publicados en 2022 por el Instituto Nacional de Estadística (INE)(19) ponen en manifiesto que 2021 fue el año con un mayor número de suicidios registrados en la historia de España desde que se hay registro, con un total de 4003 personas fallecidas (una media de 11 personas al día). El 75% eran varones y el 25% mujeres. También se ha alcanzado el máximo histórico registrado de suicidios en menores de 15 años, siendo el número de fallecimientos de chicos menores 15 años el doble respecto al año anterior. Entre los 15 y los 29 años el suicidio es la principal causa absoluta de muerte y en el global de edades es la primera causa de muerte no natural, “multiplicando por 2,5 a las provocadas por accidentes de tráfico por 14 los homicidios (283) o por 93 las producidas por la violencia de género”(19).

En general, sobre un 50% de las personas con episodios depresivos se recuperan a los 6 meses, aumentando al 75% al año(6). Del total de personas que consumen antidepresivos se calcula que un 70% de los pacientes responden al primer antidepresivo si este se utiliza a dosis correctas(20), sin embargo el resto necesitan potenciar o modificar el tratamiento antidepresivo. Aproximadamente un 16% del total de personas diagnosticadas con un episodio depresivo se clasifican como resistentes al tratamiento (según la definición de la EMA)(18), variando este porcentaje en función de la definición que se emplee de un 9% hasta un 50 %(21). Este tipo de episodios tienen un gran impacto en quienes la sufren, se calcula que las personas con depresión resistente al tratamiento presentan con mayor frecuencia tabaquismo, abuso del alcohol y ansiedad; además, la mortalidad y los comportamientos suicidas es mayor.

## IMPACTO ECONÓMICO

Tabla 2. Impacto económico de la depresión resistente al tratamiento (Pérez Solá et al.)

	Total TD N= 21,630 (100%)	Sin DRT N= 18,071 (83.5%)	DRT N= 3539 (16.5%)
Número de pacientes, %			
Consultas en atención primaria	335.9 (307.7)	303.0 (275.2)	503.3 (396.7)
Atención en urgencias hospitalarias	45.3 (119.0)	41.8 (116.7)	63.1 (128.7)
Consultas a especialistas	72.1 (233.8)	49.0 (174.4)	189.0 (401.7)
Ingreso hospitalario	75.4 (878.1)	62.5 (801.9)	140.9 (1190.3)
Pruebas de laboratorio	52.6 (75.3)	51.1 (74.9)	60.3 (76.7)
Pruebas radiológicas convencionales	10.9 (40.5)	10.7 (40.7)	11.7 (39)
Tomografía Axial	0.9 (10.3)	0.8 (9.8)	1.5 (12.6)
Resonancia Magnética Nuclear	2.5 (23.4)	2.3 (22.7)	3.2 (26.7)
Otras pruebas complementarias	3.5 (82.6)	3.2 (79.1)	5.1 (92.3)
Terapia electroconvulsiva	5.9 (92.1)	5.4 (92.3)	8.2 (90.9)
Antidepresivos	136.0 (382.7)	95.6 (222.3)	340.9 (767.4)
Gastos Sanitarios	741.0 (1186.0)	625.5 (985.3)	1327.2 (1791.3)
Pérdida de productividad ocupacional	819.6 (2670.2)	745.8 (2537.1)	1148.5 (3247.5)
Incapacidad permanente	2587.3 (4119.5)	2421.5 (3686.6)	3403.1 (4607.4)
Gastos totales	4147.9 (3199.3)	3801.8 (2985.5)	5878.8 (3228.3)

En 2021 se publicó el primer estudio observacional sobre el impacto económico de la depresión resistente al tratamiento en España (Pérez-Sola et al.)(18). En él se recogen los gastos directos e indirectos promedios por paciente durante 18 meses del total de personas con trastornos depresivos (TD), separando los gastos en función de si respondieron al tratamiento a los 12 meses o no (DRT). El total de los gastos se dividió en; gastos directos sanitarios que suponen el 17.9% e indirectos (ocupacionales), el 82.1%, que en gran medida se deben a incapacidad permanente (62.4%). Estas proporciones se repiten en ambos grupos, siendo el gasto total mayor en personas con DRT. Todo esto se refleja en (Tabla 2).

## **ESKETAMINA Y PSILOCIBINA COMO NUEVAS ESTRATEGIAS EN EL TRATAMIENTO DE LA DRT**

Debido a la ausencia de un tratamiento específico en el abordaje de la DRT se están planteando nuevas estrategias, especialmente buscando dianas terapéuticas diferentes a las clásicas. Existen líneas de investigación tanto en terapias físicas (estimulación vagal o estimulación magnética transcraneal) como farmacológicas, entre las que se encuentra la esketamina y la psilocibina.

La esketamina, enantiómero S de la ketamina racémica, es un antagonista no selectivo y no competitivo del receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), un receptor ionotrópico del glutamato. Podría tener acción antidepresiva mediante el incremento transitorio de la liberación de glutamato, lo que aumentaría la estimulación del receptor de ácido  $\alpha$ amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico (AMPA). Esta estimulación potencia la señalización neurotrófica, por lo que podría conllevar a reestablecer funciones sinápticas en las regiones cerebrales implicadas en la clínica depresiva del TDM. Desde febrero de 2020 se encuentra autorizado su uso para el trastorno depresivo mayor resistente al tratamiento, en combinación con un ISRS o un IRSN y se comercializa bajo el nombre de spravato(22).

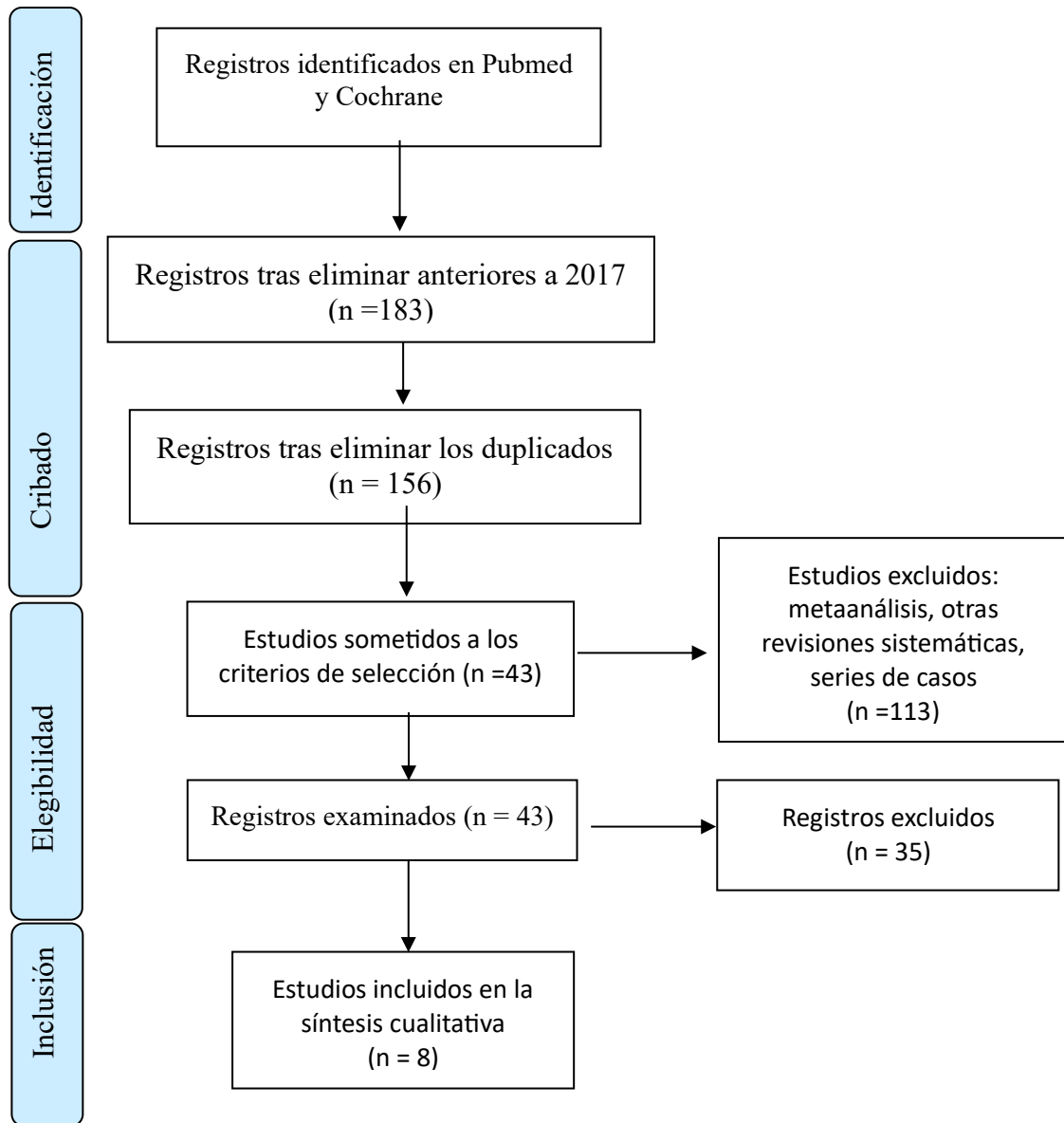
La psilocibina se plantea como un potencial adyuvante a las terapias psicológicas en personas con DRT ya que genera un estado sugestivo en las personas que la consumen que mejora el abordaje interpersonal en un ambiente controlado. Es una sustancia natural presente en alrededor de 200 especies de hongos basidiomicetos, principalmente entre el género *Psilocibe*, que actúa como profármaco. Al entrar en nuestro organismo se desfosforila y se convierte en psilocina, un compuesto activo con una estructura química similar a la serotonina, que actúa como agonistas de los receptores 5-HT<sub>2A</sub> y 5-HT<sub>2C</sub>. Esto podría concebirle propiedades antidepresivas, sin embargo, el beneficio terapéutico se obtiene de sus efectos sobre la alteración de la consciencia. Se ha observado también que disminuye el flujo cerebral en la amígdala, área hiperreactiva en sujetos con depresión, y en la corteza cingular posterior, que regula la emoción, memoria y consciencia(23).

## **OBJETIVO**

A continuación, realizaré una revisión sistemática cualitativa de la información existente sobre la eficacia de la esketamina y de la psicoterapia con psilocibina en sujetos con depresión resistente al tratamiento.

## **MÉTODO**

**Diagrama de Flujo PRISMA 2009**



From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(6): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

**CRITERIOS DE SELECCIÓN DE ESTUDIOS**

En esta revisión se incluirán exclusivamente estudios de naturaleza empírica de tipo ensayo clínico aleatorizado y doble ciego publicados a partir de 2017 en Pubmed y Cochrane en los que se busque la eficacia.

**CRITERIOS DE SELECCIÓN DE BÚSQUEDA**

Para la búsqueda emplee los descriptores (esketamine or psilocybin) AND resistant depression AND efficacy de la que se obtuvieron:

1. Búsqueda: en Cochrane se obtuvieron un total de 66 estudios los cuales eran exclusivamente ensayos clínicos. Se excluyeron aquellos previos a 2017 (24) y los incluidos en Pubmed (27) quedando un total de 15 publicaciones.
2. Búsqueda Pubmed: (esketamine or psilocybin) AND resistant depression AND efficacy 144. Se eliminaron los anteriores a 2017 (3). Se excluyeron series de casos, revisiones sistemáticas y metaanálisis (113) quedando un total de 28.

Del total de 43 publicaciones se realizó una selección en función de los criterios previamente establecidos. Se eliminaron 7 por encontrarse aún en desarrollo, 15 no eran ensayos clínicos aleatorizados doble-ciego, 10 no medían eficacia y 2 no se ajustaban al tema. En total se encontraron 9 ensayos; 7 sobre la eficacia del tratamiento de la DRT con esketamina más antidepresivos orales (ADO) en comparación con placebo y 2 sobre la eficacia de la psilocibina en la psicoterapia, tanto en TDM como en DRT.

## **EXTRACCIÓN DE DATOS DE LOS ARTÍCULOS SELECCIONADOS:**

### **PSILOCIBINA**

#### **METODOLOGÍA DE LOS ESTUDIOS SELECCIONADOS:**

Los dos ensayos seleccionados, Goodwin et al. (2022)(24) y Goodwin et al. (2023)(25) cuentan con la misma metodología, criterios de selección y muestra, pero analizan diferentes criterios de eficacia de la psilocibina. Ambos se encuentran en fase 2.

#### **DISEÑO DE LOS ESTUDIOS**

Comienzan con la selección de los profesionales encargados de asistir en las sesiones de terapia: incluyendo psicólogos clínicos, psiquiatras, enfermeras, especialistas en terapia cognitivo-conductual y demás especialistas profesionales de la salud mental. Tras la selección los profesionales tuvieron un periodo formativo obligatorio tanto teórico como presencial para intentar uniformizar el abordaje de los pacientes. A los profesionales que guiaron las sesiones no se les informó de las dosis de tratamiento administradas, ni de las medidas de eficacia objeto de estudio. La evaluación de las medidas la realizaron profesionales ajenos a este proceso.

Una vez completado el equipo asistencial, se les indicó a los pacientes seleccionados en una reducción progresiva de la terapia antidepresiva y de cualquier sustancia que afectara al sistema nervioso central, con el fin de suprimirla 2 semanas antes de la visita inicial. Aquellos que cumplieron con los criterios de selección fueron aleatorizados para recibir una única dosis de 25mg, 10mg o 1mg (control) de COMP360, un análogo sintético de la psilocibina. El día anterior a la administración se evaluó su situación basal mediante las escalas recogidas en la Tabla 4.

El día de la administración de psilocibina prepararon a los pacientes para la experiencia, y tras la administración del fármaco, los psicólogos se reunieron con los pacientes para la sesión de TCC (Terapia cognitivo conductual), en un ambiente específico, con privación visual. Tras la sesión los pacientes permanecieron de 6 a 8 horas bajo supervisión hasta el cese de los efectos psicodélicos.

Realizaron revisiones presenciales con los psicólogos, la primera al día siguiente para valorar signos de alarma, y a continuación de control (semanas 1, 2 y 3). Durante el periodo de control se recomendó a los pacientes no retomar el antidepresivo, con la opción de iniciarlo si era clínicamente necesario. En la semana 3 recogieron los datos de las escalas clínicas y a partir de ahí se les pautó seguimiento telefónico las semanas 6 y 9, hasta la última revisión, en la 12 (presencial).

### POBLACIÓN A ESTUDIO

El estudio está orientado a individuos mayores de edad con episodios de depresión moderada-grave resistente al tratamiento antidepresivo que cumplen los siguientes criterios:

Tabla 3: Población de estudio en los estudios con psilocibina

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Firma del consentimiento informado</li> <li>• &gt;18 años</li> <li>• Episodio depresivo actual moderado-grave único (DSM-5)</li> <li>• Confirmación diagnóstica a través del MINI</li> <li>• Puntuación <math>\geq 18</math> en la escala HAM-D-17 (17-item) durante el screening y al inicio del estudio</li> <li>• Ausencia de respuesta a 2-4 tratamientos antidepresivos en el episodio actual (MGH-ATRQ)</li> <li>• MSI-BPD &lt; 7 en el cribado</li> <li>• Cese de la terapia AD 2 semanas antes del inicio</li> <li>• Asistencia a los todos los controles</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Historial de esquizofrenia, trastorno psicótico no inducido por sustancias, trastorno bipolar, trastornos delirantes o comorbilidades psiquiátricas graves.</li> <li>• Tratamiento previo con TEC o esketamina</li> <li>• Asistencia irregular a la TCC</li> <li>• Historial de abuso de sustancias o alcohol en el último año (criterios DSM-5)</li> <li>• Riesgo suicida definido por: indicios en la escala C-SSRS, historial de comportamiento suicida el último año o sospecha clínica.</li> <li>• Depresión secundaria a patología orgánica grave</li> <li>• Consumo de psilocibina en el último año o historial de abuso de psicodélicos durante el episodio depresivo</li> <li>• Deseo de embarazo o prueba de embarazo positiva</li> <li>• Patología cardiovascular importante</li> <li>• Diabetes insulino dependiente no controlada</li> <li>• Trastornos convulsivos</li> <li>• Test de orina para tóxicos</li> <li>• Participación en otro ensayo clínico 30 días antes del cribado</li> <li>• Alteraciones en el examen médico inicial (ECG, sinus vitales...)</li> </ul>

AD: antidepresiva C-SSRS: *Columbia-Suicide Severity Rating Scale* DSM-5: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5th Edition)* ECG: electrocardiograma HAM-D-17: *Hamilton Depression Rating Scale* MINI: *Mini International Neuropsychiatric Interview(14)* MGH-ATRQ: *Massachusetts General Hospital Antidepressant Treatment History Questionnaire(29)* MSI-BPD: *McLean Screening Instrument for Borderline Personality Disorder* TCC: *Terapia Cognitivo-Conductual* TEC: *Terapia Electro-Convulsiva*.

### CRITERIOS DE VALORACIÓN DE EFICACIA

Las dos publicaciones seleccionadas son parte de un mismo trabajo y se diferencian en el objeto de análisis. El principal criterio de valoración de la eficacia, enfocado en la disminución de la gravedad del episodio depresivo, se desarrolla en el trabajo publicado en el *New England Journal of Medicine* (NEJM) en 2022. El resto de las medidas se desarrollan en la publicación del *Journal of Affective Disorders* (2023) (Tabla 4.), y están más orientadas a evaluar a la

eficacia del tratamiento con psilocibina en otras esferas, como la ansiedad, la calidad de vida, la función cognitiva...

Tabla 4. Criterios de eficacia en los estudios con psilocibina

Goodwin (2022)	Goodwin (2023)
Criterios secundarios de eficacia	Criterios alternativos de eficacia*
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tasa de respuesta la 3<sup>o</sup> semana tras la psilocibina</li> <li>• Tasa de remisión la 3<sup>o</sup> semana tras la psilocibina</li> <li>• Tasa de participantes con respuesta mantenida a los 3 meses (criterios de respuesta en todas las evaluaciones durante el seguimiento)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Calidad de vida del paciente y del cuidador (opcional): EQ-5D-3L</li> <li>• Severidad de la dependencia: SDS</li> <li>• Función cognitiva: DSST</li> <li>• Niveles de ansiedad: GAD-7</li> <li>• Grado de depresión auto percibida: QIDS-SR-16</li> <li>• Funcionamiento psicosocial y predictor de la duración de la respuesta: WSAS</li> <li>• Estado emocional: PANAS</li> </ul>

EQ-5D-3L, EuroQol-5 Dimensions-3 Levels; DSST, Digit Symbol Substitution; GAD-7, Generalized Anxiety Disorder-7 item; PANAS, Positive and Negative Affect Schedule; QIDS-SR-16, Quick Inventory of Depressive Symptomatology-16 item; SDS, Sheehan Disability Scale; WSAS, Work and Social Adjustment Scale.

\*Cambio de la puntuación desde el inicio hasta la 3<sup>o</sup> semana, también valoradas la 12<sup>o</sup> semana.

#### REMISIÓN Y RESPUESTA

Se considera que hay remisión cuando la puntuación en la escala MADRS(15) igual o menor a 10 mantenida en el tiempo. La respuesta se considera una disminución  $\geq 50\%$  de la puntuación basal en la escala MADRS(15).

#### RESULTADOS

Al igual que en los estudios con esketamina, los autores siguen un modelo estadístico jerarquizado, por lo que antes de analizar los resultados establecen un orden en los criterios, de modo que en el momento en el que no se alcance la significación estadística el análisis de los criterios restantes se detendrá. En el ensayo de Goodwin (2022), se obtiene una mejoría significativa en los pacientes que recibieron la dosis de 25mg de COMP360 ( $p < 0.001$ ), no siendo así para la dosis de 10mg. Debido a esto el resto de las medidas no se analizaron formalmente. Los resultados que obtuvieron se muestran en la (Tabla 5).

En cuanto al segundo estudio cabe destacar el carácter descriptivo de los resultados, dado que el estudio no alcanzó el poder estadístico necesario para evaluar la importancia de las diferencias descritas. Los resultados más importantes se muestran en la Tabla 6.

Tabla 5. Resultados del criterio principal y de los criterios secundarios de eficacia para la psilocibina.

	Objetivos	Psilocibina 25mg (n=79)	Psilocibina 10mg (n=75)	Psilocibina 1mg (n=79)
Goodwin (2022)	Cambio en la escala MADRS la 3 <sup>o</sup> semana*	-12.0±1.3 P=<0.001	-7.9±1.4 P=0.18	-5.4±1.4
	Respuesta la 3 <sup>o</sup> semana <sup>a</sup>	37%	19%	18%
	Remisión la 3 <sup>o</sup> semana <sup>a</sup>	29%	9%	8%
	Respuesta mantenida a las 12 semanas <sup>a</sup>	20%	5%	10%

\*Media de mínimos cuadrados <sup>a</sup>Incidencia

Aunque los datos no fueran evaluados formalmente, puede verse en los resultados una diferencia notable entre las puntuaciones en el grupo con 25mg de psilocibina y el de 1mg (control). En cuanto a la seguridad, existe una relación cuantitativa entre el número de efectos adversos y su gravedad, y el aumento de dosis. Sesenta y seis participantes (84%) en el grupo con 25mg, 56 (75%) en el grupo con 10mg y 57 (72%) en grupo control experimentaron efectos adversos durante el estudio. Los principales efectos adversos asociados al tratamiento fueron dolor de cabeza (24%), náuseas (22%), mareos y fatiga (6% cada uno). En la siguiente se reflejan los efectos adversos graves relacionados con el tratamiento:

El empeoramiento de la ideación suicida en la 3<sup>o</sup> semana ocurrió en 11 personas (14%) en el grupo con 25mg, 13 (17%) en el grupo con 10 mg y 7 (9%) en el grupo con 1mg. Esto pudo deberse a que un mayor número de pacientes con 1mg necesitaran retomar antes el tratamiento antidepressivo.

Tabla 6. Resultados de medidas alternativas de eficacia para la psilocibina.

	Objetivos	Psilocibina 25mg (n=79)*	Psilocibina 10mg (n=75)*	Psilocibina 1mg (n=79)*
Goodwin (2023)	DSST	6.4 (0.84)	5.4 (0.87)	4.8 (0.84)
	EQ-5D-3L	0.20 (0.033)	0.14 (0.035)	0.14 (0.034)
	GAD-7	-5.1 (0.57)	-3.8 (0.60)	-3.3 (0.59)
	PANAS (afecto positivo)	5.9 (0.96)	1.3 (1.02)	-0.3 (0.99)
	PANAS (afecto negativo)	-6.7 (0.87)	-5.1 (0.92)	-3.5 (0.89)
	SDS	-8.8 (1.05)	-6.3 (1.12)	-2.3 (1.19)
	QIDS-SR-16	6.3 (0.66)	5.2 (0.68)	3.6 (0.67)
	WSAS	-9.2 (1.20)	-7.2 (1.28)	-4.1 (1.24)

EQ-5D-3L, EuroQol-5 Dimensions-3 Levels; DSST, Digit Symbol Substitution; GAD-7, Generalized Anxiety Disorder-7 item; PANAS, Positive and Negative Affect Schedule; QIDS-SR-16, Quick Inventory of Depressive Symptomatology-16 item; SDS, Sheehan Disability Scale; WSAS, Work and Social Adjustment Scale \*Media de mínimos cuadrados (error estándar)

## ESKETAMINA

### DISEÑO DE LOS ESTUDIOS

Los ensayos sobre la eficacia a corto plazo emplean un diseño muy semejante. En concreto, los estudios TRANSFORM (1, 2 y 3)(26–28) emplean, de hecho, un diseño idéntico que presenta tres fases. La primera fase es el cribado, donde se seleccionan a los participantes que

cumplen con los criterios de inclusión y que no presentan ningún criterio de exclusión. Además, en esta fase se les añade un antidepresivo ISRS o IRNS nuevo en ensayo abierto. El objetivo es valorar la respuesta a antidepresivos en el episodio actual, de modo que aquellos que responden son excluidos del estudio. El cribado dura 4 semanas y una vez finalizado se procede a aleatorizar y crear los grupos de tratamiento para iniciar la fase de inducción/tratamiento. Esta fase de cribado también está presente en los ensayos en fase 2, el japonés (29) y el americano (30), solo que el primero divide el cribado y el ensayo abierto con el AD oral en dos periodos de 4 y 6 semanas respectivamente, y el segundo no realiza el ensayo abierto con un antidepresivo nuevo.

La segunda fase es de inducción con esketamina. Para ello, se aleatoriza a los participantes que llegan al final de la fase de cribado en diferentes grupos de tratamiento. En la Tabla 7. se resumen los utilizados en los estudios revisados. Una parte de los estudios compara la eficacia del AD con dosis flexibles de Esketamina frente AD y placebo (TRANSFORM 2 y 3). Por dosis flexible se entiende que durante la etapa de inducción se pueden ir ajustando individualizadamente, en función de la tolerancia al tratamiento o por motivos clínicos. El resto de estudios analiza la eficacia de diferentes dosis fijas de esketamina (generalmente de 28, 56 y 84 mg.).El nivel de respuesta ante el tratamiento se valora mediante la puntuación en el cuestionario MADRS, que se cumplimenta al inicio y al final del tratamiento, trascurridas las 4 semanas de inducción.

En el estudio en fase 2b (30) sin embargo, utilizan un diseño diferente, una variante del diseño de comparación paralela, en el que la inducción dura dos semanas, y al final de la primera se evalúa a los sujetos que están con placebo con la escala QIDS-SR16(31), de tal manera que a aquellos que presentan una sintomatología moderada-grave, se les vuelve a aleatorizar en diferentes grupos de tratamiento para la 2ª semana de inducción. Por último, a los participantes que terminan la fase de inducción, y de manera independiente a la respuesta al tratamiento, se les propone participar en una fase de ensayo abierto, que consiste en la administración de dosis (entre 28mg y 84 mg a criterio clínico) a una frecuencia decreciente de manera progresiva durante 8 semanas. De esta manera se pretende valorar el efecto de este espaciamiento en la dosificación sobre el mantenimiento de la eficacia.

Todos los ensayos revisados realizan una fase de seguimiento, que fluctúa desde las 2 (26), 8 (30), a 24 semanas para valorar la seguridad, tolerabilidad y los posibles efectos adversos, como la abstinencia. Durante esta fase de seguimiento los autores del estudio japonés proponen un ensayo abierto paralelo para aquellos sujetos que respondieron en la fase de inducción, y que durante las siguientes 20 semanas de seguimiento presentaron recaídas. En este nuevo ensayo se administra a los participantes dosis flexibles de esketamina a lo largo de 4 semanas, a modo de inducción. A estos participantes se les hace un seguimiento adicional de 4 semanas.

En el ensayo SUSTAIN-1 (32) sobre eficacia en la prevención de recaídas, los participantes se reclutan mediante dos procedimientos distintos. Una parte son participantes transferidos desde los estudios TRANSFORM 1 y 2 que pasaron por la fase de inducción y un seguimiento de 4 semanas. El resto se recluta a partir de un proceso de screening, y un ensayo abierto con dosis flexibles de esketamina. Ambas fases se extienden durante cuatro semanas. Tras esta primera fase, ambos grupos entran en una fase de optimización, en la que se va reduciendo progresivamente la frecuencia de las dosis a lo largo de 12 semanas, hasta llegar a una toma semanal o cada dos semanas en función de la sintomatología del paciente.

Posteriormente pasan a la fase de mantenimiento, en la que se aleatorizó continuar con el tratamiento o el cambio por un inhalador de placebo, y tras finalizar, entraron en una fase de seguimiento post-tratamiento de 2 semanas.

#### POBLACIÓN A ESTUDIO

La población a estudio son adultos de entre 18 y 64 años, excepto en el TRANSFORM-3 que se centra en adultos mayores de 65 años, con trastorno depresivo recurrente o único de duración mayor a dos años (ver Tabla 7).

Los criterios de inclusión más frecuentes en los estudios revisados son:

- Diagnóstico de Trastorno por Depresión Mayor, según los criterios del DSM-5(2) durante, al menos, dos años. Algunos estudios requieren adicionalmente la confirmación del mismo mediante la entrevista MINI (Mini International Neuropsychiatric Interview)(13).
- El episodio actual ha de ser de naturaleza moderada a grave, determinado por la escala IDS (14), o la escala MADRS(15)
- Trastorno resistente al tratamiento: historia de fallo de al menos un antidepresivo en el episodio actual, a dosis y tiempo adecuado, y prospectivamente el fallo de otro antidepresivo de nuevo inicio en condiciones adecuadas.

Algunos estudios añadieron algún criterio de inclusión adicional. Por ejemplo, en el estudio TRANSFORM-3 era necesario que los pacientes presentaran una puntuación  $\geq 25$  o  $\geq 22$  (en el caso de personas de bajo nivel cultural) en el MMSE (Mini-Mental State Examination).

Respecto a los criterios de exclusión, son casi uniformes en todos los estudios:

- El episodio depresivo actual no debe presentar rasgos psicóticos o manifestarse en el contexto de otra patología psiquiátrica (trastorno bipolar, trastorno obsesivo-compulsivo)
- Presencia de ideación, intencionalidad o comportamiento suicida, por ejemplo, con un intento en los últimos 6 meses.
- Trastorno por abuso de sustancias, o evidencias de uso de drogas o alcohol. Algunos estudios incluyen test específicos para detectar consumo.
- Discapacidad intelectual o algún trastorno del espectro autista.
- En los estudios TRANSFORM se excluyeron a personas con comorbilidades como enfermedad tiroidea no controlada, alteraciones en alguna derivación del ECG, o insuficiencia renal (FG <30).

El estudio SUSTAIN-1 contó con pacientes provenientes de un cribado a través de los criterios expuestos previamente, además de aquellos pacientes derivados de los estudios TRANSFORM 1 Y 2 que tras las 4 semanas de la fase de inducción alcanzaron respuesta o remisión clínica, los cuales pasaron directamente a la fase de optimización.

Tabla 7. Aspectos generales de los ensayos sobre la eficacia de la esketamina.

	Muestra	Criterios inclusión	Criterios exclusión	Diseño del estudio	Grupos de tratamiento
Fedgchin et al. (2019) TRANSFORM-1	346	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adultos</li> <li>• Criterios DRT</li> <li>• Trastorno depresivo mayor recurrente</li> <li>• Episodio de 2 o más años</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ideación intencionalidad suicida</li> <li>• Trastorno psicótico o bipolar</li> <li>• Trastorno por uso de sustancias</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Screening (4 semanas)</li> <li>• Inducción (4 semanas)</li> <li>• Seguimiento</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AD oral nuevo</li> <li>• Esketamina IN 56/84 mg</li> <li>• Placebo IN</li> </ul>
Popova et al. (2019) TRANSFORM-2	227	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adultos</li> <li>• Trastorno depresivo mayor recurrente</li> <li>• Confirmación diagnóstica con MINI)</li> <li>• Episodio de 2 o más años</li> <li>• Puntuación <math>\geq 34</math> en IDS-C</li> <li>• Criterios DRT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ideación suicida en 6 meses</li> <li>• Intención o intento de suicidio</li> <li>• Depresión con rasgos psicóticos</li> <li>• Discapacidad intelectual o autismo</li> <li>• Uso de sustancias</li> <li>• Hipertensión no controlada</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Screening (4 semanas)</li> <li>• Inducción (4 semanas)</li> <li>• Seguimiento (24 semanas)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AD oral nuevo</li> <li>• Esketamina IN 56/84 mg</li> <li>• Placebo IN</li> </ul>
Och-Ross et al. (2020) TRANSFORM-3	138	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mayores de 65 años</li> <li>• Trastorno depresivo mayor recurrente</li> <li>• Confirmación diagnóstica MINI)</li> <li>• Puntuación <math>\geq 31</math> en IDS-C</li> <li>• Puntuación total en MMSE <math>\geq 25</math></li> <li>• Criterios DRT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnóstico de trastorno psicótico</li> <li>• Depresión con rasgos psicóticos</li> <li>• Diagnóstico de TOC</li> <li>• Discapacidad intelectual</li> <li>• Ideación o intencionalidad suicida</li> <li>• Hipertensión no controlada</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Screening (4 semanas)</li> <li>• Inducción (4 semanas)</li> <li>• Seguimiento (2 semanas)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AD oral nuevo</li> <li>• Esketamina IN dosis flexible 28/56/84 mg</li> <li>• Placebo IN</li> </ul>
Takahashi et al. (2021)	202	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adultos</li> <li>• Trastorno depresivo mayor recurrente</li> <li>• Episodio único de más de dos años.</li> <li>• Confirmación de diagnóstica (MINI)</li> <li>• Criterios DRT</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trastorno psicótico o TOC</li> <li>• Depresión con rasgos psicóticos</li> <li>• Discapacidad intelectual</li> <li>• Deterioro cognitivo</li> <li>• Ideación o intencionalidad suicida</li> <li>• Hipertensión no controlada</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Screening (4 semanas)</li> <li>• Inducción AD (6 semanas)</li> <li>• Inducción (4 semanas)</li> <li>• Seguimiento (24 semanas)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AD oral nuevo</li> <li>• Esketamina IN dosis flexible 28/56/84 mg</li> <li>• Placebo IN</li> </ul>
Daly et al. (2017)	67	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adultos</li> <li>• Trastorno depresivo mayor recurrente</li> <li>• Criterios DRT</li> <li>• Puntuación <math>\geq 34</math> en IDS-C</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trastorno psicótico, TOC, PTSD</li> <li>• Depresión con rasgos psicóticos</li> <li>• Discapacidad intelectual</li> <li>• Ideación o intencionalidad suicida</li> <li>• Consumo de sustancias o alcohol</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Screening (4 semanas)</li> <li>• Inducción (2 semanas)</li> <li>• Seguimiento (8 semanas)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AD oral nuevo</li> <li>• Esketamina IN dosis flexible 56/84 mg</li> <li>• Placebo IN</li> </ul>
Daly et al. (2019) SUSTAIN-1	455	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Adultos</li> <li>• Trastorno depresivo mayor recurrente</li> <li>• Diagnóstico DRT</li> <li>• Puntuación <math>\geq 34</math> en IDS-C</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diagnóstico de trastorno psicótico</li> <li>• Ideación o intencionalidad suicida</li> <li>• Consumo de sustancias o alcohol</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Screening (4 semanas)</li> <li>• Inducción (4 semanas)</li> <li>• Optimización (12 semanas)</li> <li>• Seguimiento (5 semanas)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AD oral nuevo</li> <li>• Esketamina IN 56/84 mg</li> <li>• Placebo IN</li> </ul>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• 16 semanas tratamiento esketamina IN</li> <li>• Remisión estable (puntuación MADRS igual o menor a 12 durante 3 semanas</li> <li>• Respuesta estable: 50% de reducción en MADRS durante 2 semanas</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inducción (4 semanas)</li> <li>• Optimización (12 semanas)</li> <li>• Seguimiento (5 semanas)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AD oral nuevo</li> <li>• Esketamina IN 56/84 mg reduciendo frecuencia</li> <li>• Placebo IN</li> </ul>

## RESPUESTA, NO RESPUESTA, REMISIÓN Y RECAÍDA

Los estudios revisados coinciden al definir por respuesta una reducción mayor o igual al 50% de la puntuación basal en la escala MADRS. En consecuencia, la no respuesta se entiende como un beneficio mínimo o clínicamente no significativo del tratamiento antidepresivo,

Tabla 8. Otras medidas empleadas en los estudios.

	Medidas de eficacia secundaria		Seguridad
	Cualitativas	Cuantitativas	
Fedgchin et al. (2019) TRANSFORM-1	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tasa de respuesta</li> <li>Tasa de remisión</li> <li>Respuesta clínica establecida el 2º día</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gravedad de síntomas depresivos (CGI-SI)</li> <li>Salud general (EQ-5D-5L)</li> <li>Síntomas de ansiedad (GAD-7)</li> <li>Impacto sobre la discapacidad sociolaboral (SDS)</li> <li>Síntomas depresivos (PHQ-9)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Eventos adversos</li> <li>Signos vitales</li> <li>Estados disociativos (CADSS)</li> <li>Síntomas psiquiátricos (MOAA/S)</li> <li>Síntomas de abstinencia (PWC)</li> </ul>
Popova et al. (2019) TRANSFORM-2	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tasa de respuesta</li> <li>Tasa de remisión</li> <li>Respuesta clínica establecida el 2º día</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gravedad de síntomas depresivos (CGI-SI)</li> <li>Salud general (EQ-5D-5L)</li> <li>Síntomas de ansiedad (GAD-7)</li> <li>Impacto sobre la discapacidad sociolaboral (SDS)</li> <li>Síntomas depresivos (PHQ-9)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Eventos adversos</li> <li>Signos vitales</li> <li>Estados disociativos (CADSS)</li> <li>Síntomas positivos (BPRS)</li> <li>Síntomas psiquiátricos (MOAA/S)</li> <li>Síntomas de abstinencia (PWC)</li> </ul>
Och-Ross et al. (2020) TRANSFORM-3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tasa de respuesta</li> <li>Tasa de remisión</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gravedad de síntomas depresivos (CGI-SI)</li> <li>Impacto sobre la discapacidad sociolaboral (SDS)</li> <li>Síntomas depresivos (PHQ-9)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Eventos adversos</li> <li>Signos vitales</li> <li>Ideación suicida (C-SSRS)</li> <li>Estados disociativos (CADSS)</li> <li>Síntomas positivos (BPRS)</li> <li>Síntomas psiquiátricos (MOAA/S)</li> <li>Dominios cognitivos (Cogstate)</li> <li>Síntomas de abstinencia (PWC)</li> </ul>
Takahashi et al. (2021)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tasa de respuesta</li> <li>Tasa de remisión</li> <li>Tiempo de recaída durante la fase de seguimiento</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gravedad de síntomas depresivos (CGI-SI)</li> <li>Impacto sobre la discapacidad sociolaboral (SDS)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Eventos adversos</li> <li>Signos vitales</li> <li>Estados disociativos (CADSS)</li> <li>Síntomas positivos (BPRS)</li> <li>Síntomas psiquiátricos (MOAA/S)</li> <li>Síntomas de abstinencia (PWC)</li> </ul>
Daly et al. (2017)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Respuesta clínica establecida a las 2 y a las 24 horas (2º día)</li> <li>Tasa de respuesta</li> <li>Tasa de remisión</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Gravedad de los síntomas depresivos (GCI-SI)</li> <li>Síntomas de ansiedad (GAD-7)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Eventos adversos</li> </ul>
Daly et al. (2019) SUSTAIN-1	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tiempo hasta la recaída en pacientes con respuesta estable</li> </ul>	No	<ul style="list-style-type: none"> <li>Signos vitales</li> <li>Ideación suicida (C-SSRS)</li> <li>Comportamiento suicida</li> <li>Estados disociativos (CADSS)</li> <li>Síntomas positivos (BPRS)</li> <li>Síntomas de abstinencia (PWC)</li> </ul>

BPRS: Brief Psychiatric Rating Scale CADSS: Clinician-Administered Dissociative States Scale CGI-SI: Clinical Global Impression C-SSRS: Columbia Suicide Severity Rating Scale EQ-5D-5L: EuroQol-5 dimension-5 level GAD-7: 7-Item Generalized Anxiety Disorder Scale MOAA/S: Modified Observer's Alertness/Sedation scale PHQ-9: 9-Item Patient Health Questionnaire. PWC: Physician Withdrawal Checklist. SDS: Sheehan Disability Score.

definido por un incremento  $\leq 25\%$  en la puntuación de la escala MADRS o una puntuación total  $\geq 24$  en la 2ª y la 4ª semana. La remisión se considera cuando se consigue una puntuación  $\leq 12$  en la escala MADRS a los 28 días. Finalmente, se considera que hay recaída cuando se encuentra una puntuación en la escala MADRS igual o mayor a 22 en dos valoraciones consecutivas.

#### CRITERIOS DE VALORACIÓN DE LA EFICACIA

En la Tabla 8 se resumen los objetivos primarios y secundarios de los estudios revisados. En la mayoría de los estudios es la mejoría clínica, entendida por el cambio en la puntuación basal en la escala MADRS tras el período de inducción. En el estudio en fase 2b(30), realizaron la determinación de la puntuación en la escala MADRS al final de los 2 períodos en los que dividieron la inducción (días 8 y 15). En el estudio a largo plazo SUSTAIN-1, el objetivo primario fue determinar distribución acumulativa del tiempo de recaída en aquellos pacientes que alcanzaron una remisión estable durante las fases previas.

#### RESULTADOS DE LOS ANÁLISIS DE EFICACIA

##### *TRANSFORM-1:*

En los análisis se incluyeron 342 pacientes, aleatorizados de tal manera que se obtuvieron 3 grupos con 115, 114 y 113 pacientes para los tratamientos con esketamina 56mg, 84mg y placebo respectivamente. 315 completaron la fase de doble-ciego (91%). No reportaron una asociación entre el mayor abandono en los grupos de tratamiento (19/31 pertenecían al grupo de esketamina 84mg) con efectos secundarios derivados de las dosis.

El diseño empleado en estos estudios requiere un análisis jerarquizado de los datos, de tal manera que los datos de la dosis menor solo se analizan si los resultados con la dosis máxima resultan significativos. Debido a esto, dado que la diferencia entre el grupo de esketamina 84 mg /antidepresivo y placebo/antidepresivo en el cambio de la puntuación en la escala MADRS no resultó estadísticamente significativa ( $p=0.088$ ), no se pudo completar el análisis para la dosis de 56 mg/antidepresivo, ni el análisis formal para los objetivos secundarios. Con todo, los autores informan que realizaron análisis estadísticos para obtener datos de eficacia de la dosis menor y analizar los objetivos secundarios.

La reducción media en la puntuación en la escala MADRS el día 28 fue de -19, -18.8 y de -14.8 para las dosis de esketamina 56mg, 84mg y placebo respectivamente, de modo que los resultados favorecen numéricamente al grupo de los tratados con esketamina. Tras el análisis mediante el modelo de efectos mixtos se encontraron diferencias significativas a favor del tratamiento con esketamina 56mg ( $p=0.027$ ) ajustando por otros factores, aunque este dato es meramente descriptivo.

En cuanto a los objetivos secundarios, el tanto el porcentaje de pacientes que responden como los que entran en remisión es mayor en los grupos con esketamina, aunque en el caso de la remisión de forma leve. También la variación de puntuación media en el resto de las escalas de valoración funcional favorece a los grupos con esketamina numéricamente (Tabla 6.) aunque no aportan datos sobre la significación estadística.

Tabla 9. Resumen de los resultados.

	Medida primaria eficacia	Medidas adicionales	Seguridad
Fedgchin et al. (2019) TRANSFORM-1	<ul style="list-style-type: none"> <li>No diferencia estadísticamente significativa entre esketamina 84 mg + AD y placebo + AD</li> <li>Dirección de las diferencias favorable a esketamina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>No fueron analizadas</li> <li>Dirección de las diferencias favorable a esketamina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Esketamina 84mg provoca más episodios disociativos</li> <li>Pequeños aumentos de la presión arterial</li> <li>Nivel medio de sedación</li> </ul>
Popova et al. (2019) TRANSFORM-2	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mayor descenso en MADRS del grupo de esketamina en comparación con el grupo AD+ placebo (<math>p &lt; .02</math>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Diferencia en la respuesta establecida el 2º día no significativa (<math>p &gt; 0.05</math>)</li> <li>SDS y PHQ-9 no fueron analizadas</li> <li>Dirección de las diferencias favorable a esketamina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Incidencia mareos, disociación, disgeusia, vértigo y náuseas 10 veces superior a placebo más AD</li> <li>Aumentos de la presión arterial</li> <li>Somnolencia</li> </ul>
Och-Ross et al. (2020) TRANSFORM-3	<ul style="list-style-type: none"> <li>No encuentran diferencias estadísticamente significativas (<math>p = 0.059</math>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>No fueron analizadas</li> <li>Pacientes con depresión de inicio más temprano muestran mayor mejora (<math>p &lt; 0.006</math>)</li> <li>Ventaja numérica para esketamina en los objetivos secundarios</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Más eventos adversos asociados a esketamina (70.8%)</li> <li>Mareos (20,8%)</li> <li>Náuseas (18,1%)</li> <li>Elevación tensión arterial (80%)</li> <li>Fatiga, disociación, dolor de cabeza (12%)</li> <li>Sedación (3,4%)</li> </ul>
Takahashi et al. (2021)	<ul style="list-style-type: none"> <li>No diferencias significativas de los grupos con esketamina frente a AD + placebo</li> <li>No diferencias entre dosis.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>No diferencias en tasa de respuesta</li> <li>No diferencias en tasa de remisión.</li> <li>No diferencias en la reducción de gravedad de síntomas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tasa de eventos adversos superior con esketamina</li> <li>Presión arterial elevada, disociación, mareos, náuseas, hipoestesia, vértigo y dolor de cabeza (incidencias entre el 12,3% y el 41%)</li> </ul>
Daly et al. (2017)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reducción estadísticamente significativa MADRS en 8 y 15 días frente a placebo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Diferencias significativas a favor de los grupos con esketamina en la escala CGI-S</li> <li>Mejora significativa en la escala GAD-7 en el grupo con esketamina 84mg + AD</li> <li>Respuesta y remisión mayores con tratamiento activo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mareos (36%)</li> <li>Dolor de cabeza (21%)</li> <li>Disociación (20%)</li> <li>Disgeusia (18%)</li> <li>Náuseas (18%)</li> <li>Elevación de la presión arterial</li> <li>Elevación de la frecuencia cardíaca</li> </ul>
Daly et al. (2019) SUSTAIN-1	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reducción significativa de las recaídas en pacientes con tratamiento con esketamina (<math>p = 0.03</math>)</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>Disgeusia (27%)</li> <li>Vértigo (25%)</li> <li>Disociación (23%)</li> <li>Somnolencia (21%)</li> <li>Mareos (20%)</li> </ul>

AD: Antidepresivo CGI-SI: Clinical Global Impression GAD-7: 7-Item Generalized Anxiety Disorder Scale PHQ-9: 9-Item Patient Health Questionnaire SDS: Sheehan Disability Score.

A los pacientes que alcanzaron respuesta se les ofreció derivarlos al finalizar la fase de inducción al estudio SUSTAIN-1 de eficacia a largo plazo. El seguimiento durante 24 semanas para evaluar la seguridad se realizó inicialmente en 168 pacientes

*TRANSFORM-2*

Se analizaron los datos de 223 pacientes que fueron aleatorizados en 2 grupos de tal forma que se incluyeron 114 pacientes en el grupo con esketamina/AD y 109 en el grupo con placebo/AD. Completaron el estudio 197(86.6%). Los grupos se aleatorizaron de forma homogénea teniendo en cuenta el tipo de antidepresivo, el sexo, la raza y el número de fracasos farmacológicos previos.

La dosis al inicio del estudio para el grupo de esketamina fue de 56 mg y a partir del día 4 se incrementó la dosis en el 45% de los pacientes para aumentar la eficacia en pacientes con una buena tolerancia. Un 66.7% de los pacientes completó la fase de tratamiento con la dosis de 84mg de esketamina. El día 28 el descenso en la puntuación en la escala MADRS fue significativamente mayor para el grupo con esketamina/antidepresivo ( $p=0.02$ ) con una reducción media de 21.4 respecto la reducción de 17 del grupo con placebo/antidepresivo.

Para los objetivos secundarios, establecieron un modelo jerárquico similar al que se empleó en el TRANSFORM-1 de modo que solo considerarían significativos los tres objetivos secundarios clave (respuesta clínica establecida el 2º día y el cambio en la puntuación en las escalas SDS y PHQ-9) si, además de alcanzar significación estadística individualmente, los puntos previos en la jerarquía establecida también la alcanzarán. Para el primer objetivo clave, la respuesta clínica establecida el 2º día (disminución de  $\geq 50\%$  24 horas después de la primera dosis) no encontraron diferencias estadísticamente significativas ( $p=0.321$ ), por lo que el resto de los objetivos secundarios no se analizaron formalmente. El resto de los parámetros de los que obtuvieron datos favorecieron numéricamente a la esketamina (Tabla 6.).

A los pacientes que alcanzaron respuesta se les ofreció derivarlos al finalizar la fase de inducción al estudio SUSTAIN-1 de eficacia a largo plazo. El seguimiento durante 24 semanas para evaluar la seguridad se realizó inicialmente en 86 pacientes.

*TRANSFORM-3*

138 pacientes fueron aleatorizados en este estudio, 72 se asignaron al grupo de esketamina/antidepresivo y 66 al de placebo. No completaron la fase de doble ciego 16 pacientes. De los 137 pacientes que incluyeron en los análisis 16 no completaron la fase de doble ciego, 6 pacientes abandonaron debido a efectos adversos 4 en el grupo de tratamiento activo y 2 en el de placebo. Al final del estudio reportaron efectos adversos graves en 5 pacientes, 3 en el grupo de esketamina + AD y 2 en el de placebo + AD pero ninguna muerte.

El cambio en la puntuación en la escala MADRS el día 28 fue de -10 en el grupo de esketamina/antidepresivo y -6.3 en el grupo de placebo/antidepresivo, una diferencia no significativa tras el análisis mediante el modelo mixto de medidas repetidas (MMRM) ( $p=0.059$ ).

Las medidas de eficacia secundaria no se analizaron formalmente, los datos obtenidos se presentan en la Tabla 6. Tras un análisis a posteriori encontraron diferencias significativas al separar por rangos de edad en el grupo de pacientes de entre 65-74 (81.9%) ( $p=0.017$ ), además encontraron una mayor respuesta al tratamiento en aquellos pacientes con  $<55$  al inicio de la depresión. También refieren que las dosis empleadas en este estudio fueron menores que en otros estudios, ya que comenzaron con dosis de 28mg de esketamina para mejorar la tolerabilidad. A los pacientes que alcanzaron respuesta se les ofreció derivarlos al finalizar la

fase de inducción al estudio SUSTAIN-2 de eficacia a largo plazo. Los pacientes que finalizaron el tratamiento (15) fueron valorados durante 2 semanas posteriormente, en la fase de seguimiento.

*ESTUDIO DE EFICACIA A CORTO PLAZO EN FASE 2 EN PACIENTES JAPONESES (29):*

A diferencia del resto de estudios, que contaron población de diferentes países, en este contaron con pacientes japoneses exclusivamente. 202 pacientes fueron aleatorizados en 4 grupos, con antidepresivo más placebo (80), esketamina 28mg (41), esketamina 56 mg (40), y esketamina 84mg (41). Diecinueve pacientes no completaron la fase de doble ciego, siendo la causa más frecuente los efectos adversos en pacientes con tratamiento activo (10/19).

La mejoría en la escala MADRS fue numéricamente similar en todos los grupos, y tras el análisis estadístico la diferencia entre los diferentes grupos con esketamina (28mg, 56mg, 84mg) y placebo no alcanzó significación estadística ( $p=0.47$ ), ( $p=0.504$ ) y ( $p=0.482$ ). Los resultados de los objetivos secundarios fueron similares o ligeramente superiores en el global de pacientes tratados con esketamina (Tabla 6.) sin que los autores reportaran significación estadística.

En este estudio plantearon como objetivo secundario el análisis del tiempo de recaída en los pacientes en los que se observaron remisión y respuesta, que en este caso fue de 34 días en general y de 44 días en el grupo de esketamina.

*ESTUDIO DE EFICACIA A CORTO PLAZO EN FASE 2B (2018)(30)*

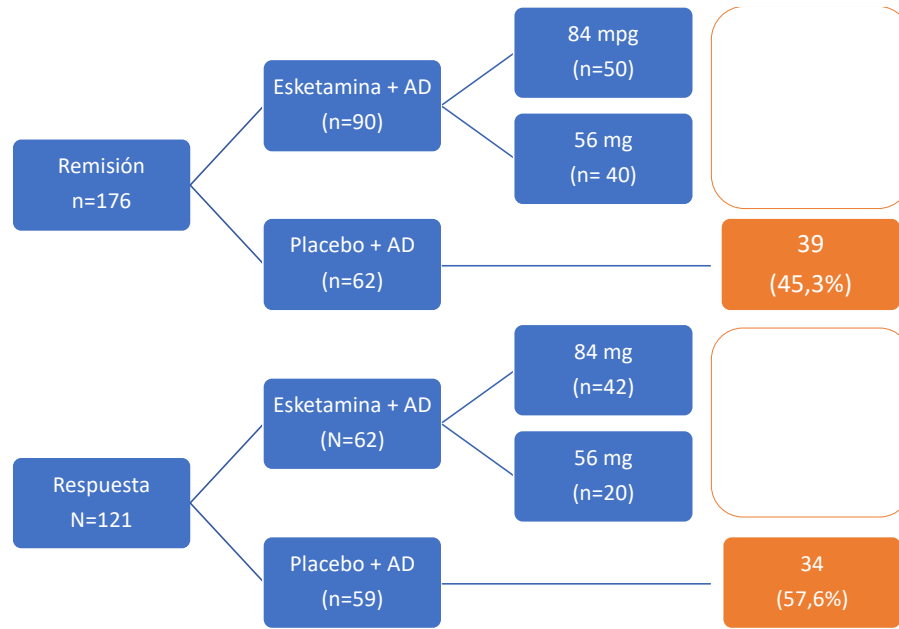
Este ensayo emplea una metodología diferente al resto de estudios, emplearon un número menor de pacientes (67 fueron aleatorizados) y el período de tratamiento además de ser menor (15 días) fue dividido en dos fases durante las que se movilizaron pacientes del grupo placebo al grupo de tratamiento, resultando en un grupo numéricamente inferior. Además, fue el único ensayo en el que no se probó prospectivamente el fallo del tratamiento antidepresivo en el propio episodio.

De los pacientes aleatorizados finalizaron la fase de doble ciego 60 pacientes, de los cuales 57 entraron la fase de ensayo abierto. Tras los abandonos en esta última fase se realizó el seguimiento durante 8 semanas en los 41 pacientes restantes.

Los resultados hallaron diferencias significativas en el cambio en la escala MADRS a favor de los grupos a tratamiento con esketamina, encontrando una relación dosis-respuesta directa también significativa. Los autores no muestran los resultados como la media del cambio al final del doble ciego en la escala MADRS por grupos, si no que los expresan directamente mediante la disminución en la escala respecto al placebo, debido a la estructura del estudio.

También encuentran diferencias significativas en cuanto a la respuesta y la remisión (en este estudio entendida por la puntuación  $\leq 10$  en la escala MADRS al final del tratamiento) en los pacientes que completaron 2 semanas de tratamiento, además de en el cambio en las escalas CGI-SI y GAD-7 (sólo en el grupo de esketamina 84mg).

*SUSTAIN-1*



En naranja el número de pacientes por grupo que experimentaron recaída durante la fase de mantenimiento.

Ilustración 2. Grupos de tratamiento en el estudio SUSTAIN-1 (Daly et al. 2019) y número de individuos por grupo.

Éste es el único ensayo aleatorizado doble ciego publicado sobre la eficacia a largo plazo de la esketamina en la prevención de recaídas. Contaron con 1097 pacientes inicialmente, entre los que se encuentran los pacientes que participaron en la inducción y los pacientes en respuesta y remisión de los estudios TRANSFORM-1 y TRANSFORM-2. Completaron la fase de optimización 297 pacientes. De los pacientes excluidos 378 fueron durante la fase de screening (mejoría con el antidepresivo oral de nuevo inicio o criterios de exclusión), y 322 durante la fase de inducción/optimización; 221 de estos no cumplieron los criterios necesarios para entrar en la fase de mantenimiento (remisión o respuesta estables). Antes de realizar la aleatorización separaron a los pacientes en función de su situación basal y de la dosis con la que alcanzaron la estabilidad:

Al 68.9% de los pacientes en remisión estable se les administró el tratamiento cada 2 semanas, mientras que, en el grupo de pacientes con respuesta, el 54.8% de los pacientes necesitaron administración semanal. Sólo se excluyó de los análisis un paciente con respuesta estable y tratamiento con esketamina por pérdida de seguimiento.

Tras el análisis de los datos los autores encontraron que el número de recaídas fue significativamente menor en el grupo con tratamiento de mantenimiento con esketamina + AD ( $p=0.003$ ) respecto al placebo + AD, afirmando así que la esketamina ayuda al retraso de las recaídas en pacientes en remisión/respuesta. El mantenimiento con esketamina redujo el riesgo de recaídas un 50% en los pacientes con remisión estable y un 70 % en aquellos con respuesta estable. Casi la mitad de las recaídas en el grupo con placebo fueron dentro de las primeras 4 semanas.

Tabla 10.

		MADRS a día 28	Respuesta	Remisión	Respuesta a las 24 h	SDS *	PHQ -9*	GAD -7*
TRANSFORM -1	Esketamina 84mg + AD (n=114)	-18.8	53.1%	38.8%	8.8%	-11.1	-11.7	-7.7
	Esketamina 56mg + AD (n=115)	-19	54.1%	36%	10.4%	-11	-11	-7.4
	Placebo + AD (n=113)	-14.8	38.9%	30.6%	1.8%	-8.4	-9.1	-6
TRANSFORM -2	Esketamina (56mg,84mg) + AD (n=114)	-21.4	69.3%	52.5%	7.9%	-13.6	-13	-7.9
	Placebo + AD (n=109)	-17	52%	31%	4.6%	-9.4	-10.2	-6.8
TRANSFORM -3	Esketamina(28, 56,84mg) + AD (n=72)	-10	27%	17.5%	-	-6.1	-6	-
	Placebo + AD (n=66)	-6.3	13.3%	6.7%	-	-3.8	-3.3	-
Takahashi et al. (2021)	Esketamina 84mg + AD (n=41)	-15.1	43.6%	23.1%	-	-9.5	-	-
	Esketamina 56mg + AD (n=40)	-14.5	35.3%	11.8%	-	-7.9	-	-
	Esketamina 28mg + AD (n=41)	-15.2	33.3%	23.1%	-	-8.6	-	-
	Placebo + AD (n=80)	-15.3	37.5%	20.8%	-	-7	-	-
Daly et al. (2017) N=67	Esketamina 84mg + AD	-	-	-	42%	-	-	-
	Esketamina 56mg + AD	-	-	-	27.3%	-	-	-
	Esketamina 28mg + AD	-	-	-	36%	-	-	-
	Placebo + AD	-	-	-	3%	-	-	-

\*Promedio de la variación sobre la puntuación basal al finalizar la fase de inducción

## DISCUSIÓN:

De los 6 estudios sobre la eficacia de la esketamina que se han añadido a esta revisión sistemática, 5 están relacionados entre ellos. El primer ensayo clínico aleatorizado y doble ciego que evalúa la eficacia de la esketamina intranasal para la DRT parece ser el ensayo en fase 2b de 2018 (30). Este estudio mide eficacia y seguridad, mediante un diseño de inicio retardado. Fue planteado para demostrar la eficacia del formato intranasal de la esketamina frente a placebo además de para valorar las dosis y las tomas necesarias (Fase 2). Debido a los buenos resultados de este estudio, el ensayo pasó a fase 3 a través de los estudios TRANSFER-1, 2, 3 (dosis fijas, dosis variables y eficacia en  $\geq 65$ ), SUSTAIN-1 (eficacia a largo plazo) y SUSTAIN-2 (ensayo abierto sobre la eficacia a largo plazo en  $\geq 65$ ). Todos los estudios en fase 3 contaron con comparador activo, un ISRS o IRSN de nuevo inicio, más placebo. A partir del primer estudio (30) los estudios TRANSFER estimaron la magnitud de la respuesta y valoraron el tamaño muestral. A continuación, elaboraron un esquema predefinido de análisis secuencial jerarquizado (para aumentar la potencia estadística) según el cual, de no alcanzar significación con los criterios que consideraron previamente más probables, detendrían el

análisis estadístico. Debido a esto el único estudio en fase 3 que demostró a priori la eficacia a corto plazo de la esketamina fue el TRANSFER-2(28).

Tras el análisis primario, el resto de los estudios realizan un segundo análisis, ajustando por variables, de forma que obtienen significación estadística tanto la eficacia de la dosis de 56mg + AD en el estudio TRANSFER-1 como el tratamiento en el rango de edad de 65-74 en el TRANSFER-3. Ellos mismos manifiestan la ausencia del valor de esos hallazgos derivado del diseño de los estudios. La tendencia del conjunto de valores obtenidos favorece a la esketamina, tanto en el cambio en la puntuación en la escala MADRS, como en el resto de las escalas de valoración psicosocial. Sin embargo, al no poder demostrar que esos datos no son debidos al azar mediante un análisis estadístico no se puede afirmar su superioridad.

Por otro lado, la diferencia entre la eficacia clínica de la esketamina y el placebo, demostrada en el estudio TRANSFORM-2, es superior a la del actual tratamiento de elección para la DRT en EE. UU., la combinación de olanzapina y fluoxetina. Para comparar la eficacia clínica se basan en la diferencia de la puntuación media de MADRS entre tratamiento activo y el placebo, y el NNT. Esta comparación favorece en gran medida a los estudios con esketamina, y en concreto al TRANSFORM-2, que obtuvo un NNT de 6 respuesta para la respuesta y 5 para la remisión, frente a los 8 y 13 respectivamente para la combinación gold estándar. En cuanto a las diferencias en la puntuación MADRS con placebo, aunque ninguno de los estudios TRANSFORM alcanzó la puntuación estimada en base al estudio en fase 2, todos ellos superaron los 2 puntos, valor a partir del cual se consideran clínicamente significativas según Montgomery y Möller, 2019(33), una diferencia de 2 puntos. Esta conclusión aun así es dudosa, ya que no existe un consenso en cuanto a lo que se considera clínicamente significativo(34).

El estudio de Takahashi et al., con población japonesa, es el estudio a corto plazo que peores resultados obtuvo, tanto que, en algunos criterios de eficacia, el placebo presenta valores más favorables que la esketamina. Estos resultados llaman la atención, teniendo en cuenta que tanto la metodología como las características de la población eran similares al resto de estudios, y que algunas diferencias en estas características podrían parecer favorecedoras a priori (menor duración de los episodios y menor número de tratamientos previos).

En cuanto a la eficacia a largo plazo, el único ensayo clínico aleatorizado y doble ciego hasta la fecha es el SUSTAIN-1, que demuestra la eficacia significativa de la esketamina en la prevención de recaídas en pacientes con respuesta o remisión estable. Un punto para destacar es la rapidez de la recaída en aquellos pacientes que durante la aleatorización fueron asignados al grupo de control. Los autores niegan que este hallazgo se deba a un fenómeno de abstinencia, argumentando que las recaídas precoces tras abandonar los tratamientos antidepresivos, son características en las personas con DRT, basándose en los datos de estudios con TEC o ISRS (STAR\*D) (29). Estos argumentos deberían validarse formalmente por lo que no puede afirmarse que la rápida recaída en los pacientes no se deba a dependencia de la esketamina. Por el reconocido uso de la ketamina como sustancia de abuso (35), y dado que ninguno de los estudios reportó síntomas de dependencia, es necesario el control de la administración para mantener las condiciones de seguridad, una vez comercializada, como ya se está haciendo en España (22).

Los análisis de seguridad encontraron resultados comparables con los estudios con ketamina i.v, no encontrando nuevos efectos adversos en los ensayos a corto o largo plazo, incluso en los pacientes  $\geq 65$  años. Los efectos más conocidos de la esketamina son el aumento

transitorio de la presión arterial y la frecuencia cardíaca, y los efectos disociativos. En los diseños en fase 3 se llevó a cabo un protocolo para mitigar los efectos sobre la PAS, disminuyendo la magnitud de su efecto. Es necesario valorar el impacto de los efectos secundarios sobre la adherencia al tratamiento en la práctica clínica, dado el elevado número de abandonos en los ensayos clínicos en los grupos con esketamina, siendo más notable en el TRANSFORM-1, con el doble de abandonos en los grupos con tratamiento.

Los únicos ensayos clínicos, aleatorizados y doble ciego que responden a la búsqueda realizada en esta revisión sobre psilocibina son los que han sido mostrados. Estos ensayos, siguen una metodología muy parecida a la de los ensayos con esketamina, con criterios de inclusión y exclusión similares, y una metodología estadística parecida. Con la misma muestra y criterios de análisis preestablecidos, Goodwin et al. plantean la valoración en 2 ensayos diferentes de diferentes objetivos de eficacia. El trabajo de 2022 (24) se centra en la mejoría de la gravedad de la depresión a través de diferentes criterios, siendo el principal el cambio en la escala MADRS la 3ª semana. Tras el análisis del objetivo principal, se demostró una eficacia significativamente mayor de la dosis de 25mg de psilocibina frente placebo, no siendo así con la dosis de 10mg, con lo que éste fue el último dato analizado. El estudio de 2023 en consecuencia es un análisis descriptivo del impacto en diferentes esferas psicosociales del tratamiento con psilocibina para la DRT. Los autores refieren que, comparativamente, la eficacia de la psilocibina es mayor que la lograda en la fase 2 del estudio STAR\*D(11). El valor gran parte de la evidencia se limitó a su carácter descriptivo, por lo que es necesario realizar más estudios para lograr significación estadística.

En estos estudios se logra identificar la dosis terapéutica de este fármaco, con lo que se abren las puertas a más investigaciones sobre su eficacia.

En cuanto a la seguridad, existe relación entre la dosis más eficaz y efectos adversos graves (ideación suicida, autolesiones...), por lo que los autores recomiendan el seguimiento estrecho de los pacientes en futuros estudio. Cabe destacar el marco ético en este estudio y su reproducibilidad, dado que un requisito para entrar fue el abandono de los fármacos antidepresivos, lo que, en el contexto de una persona con depresión moderada-grave, es peligroso, y más aun teniendo en cuenta los efectos adversos del fármaco.

Se puede destacar una observación, y es que todos los pacientes diagnosticados con DRT (Depresión Resistente al Tratamiento) a los que se les administró placebo más un nuevo antidepresivo oral, a dosis y duración correcta, presentaron tasas de respuesta y remisión superiores a las logradas en el paso 3 del estudio STAR\*D de 2006 (tasa de respuesta, 16.8%; tasa de remisión, 13.7%), en el que se basa la definición DRT. En algunos casos multiplicándolas por 3 (respuesta del 52% en placebo + AD). Esto apoya la tendencia actual en las guías ((4,6)) a escapar del concepto de depresión resistente como entidad fija en el ámbito clínico, si bien es necesario establecer condiciones precisas para el desarrollo de ensayos clínicos estandarizados.

#### LIMITACIONES:

En algunos estudios los autores refieren una serie de limitaciones a la hora de sacar conclusiones, como es el caso del TRANSFER-3 en el que indican que la dosis de inducción menor (28 mg) que emplearon para mejorar la tolerancia en los pacientes ( $\geq 65$  años) pudo retrasar el efecto terapéutico, explicando así los resultados comparativamente más bajos. Un tema al que aluden la mayoría de los estudios para explicar los buenos resultados del

comparador respecto al tratamiento es el efecto placebo, que según ellos se ve aumentado por la atención que reciben en el centro donde se administran la medicación o por el formato de administración. Considero que estos argumentos son un intento de infraestimar el efecto del nuevo antidepresivo oral sobre los pacientes ya que todos los pacientes recibieron la misma atención independientemente del grupo de tratamiento. Un efecto placebo elevado es, aun así, inherente a los estudios sobre fármacos para la depresión(36), cuyo objetivo es encontrar un fármaco lo suficientemente eficaz. Otro argumento que emplean para sobreestimar el impacto del efecto placebo es el número de pacientes en el grupo control que puntuaron para la puntuación CADSS (*Clinician-Assessed Dissociative Symptom Scale*), es decir el efecto nocebo, que en estos ensayos fue mínimo.

En los estudios existen ciertas limitaciones a la hora de generalizar los resultados en la población real, como la exclusión de pacientes con comorbilidades psiquiátricas y médicas graves, abuso de sustancias, y riesgo suicida elevado. Además de la poca diversidad étnica, la mayoría de los participantes son de raza blanca o asiáticos, en el caso del estudio de Takahashi et al. Por último, es necesario comentar la limitación a la hora de generalizar los resultados del estudio en fase 2b (30) debido al pequeño tamaño muestral y al diseño empleado, además de ser el único que no incluye un componente activo (nuevo antidepresivo oral) en la rama de placebo.

Es posible que ciego de los pacientes se alterara debido a los cuestionarios asistidos sobre síntomas asociados a esketamina.

## CONCLUSIONES:

1. Eficacia de la esketamina en comparación con el tratamiento actual de la DRT: Se concluye que la evidencia muestra que la esketamina es más eficaz que los tratamientos existentes para la depresión resistente al tratamiento (DRT). Sin embargo, se destaca que este beneficio no conlleva un cambio significativo en el pronóstico de estos individuos.
2. Los ensayos sobre la psilocibina proporcionan información sobre la dosis terapéutica y sugieren que puede ser eficaz en el tratamiento de la DRT. Sin embargo, se requieren más estudios para obtener resultados estadísticamente significativos y se debe prestar atención a la seguridad y al seguimiento de los pacientes en futuras investigaciones.
3. Consideraciones sobre el concepto de DRT: Se identifica que el concepto de DRT se considera obsoleto en la práctica clínica. A pesar de ello, se reconoce la necesidad de utilizarlo para estandarizar los ensayos clínicos de fármacos en casos de depresiones persistentes tras múltiples tratamientos. Se sugiere que estos ensayos deberían estar correlacionados con los criterios diagnósticos y los perfiles clínicos de los pacientes.
4. Conflicto de intereses en los estudios: Es importante señalar el conflicto de intereses en todos los estudios revisados sobre la esketamina, patrocinados por Janssen, la empresa que actualmente la comercializa. Esto es relevante para una evaluación completa y objetiva de los resultados obtenidos.

## BIBLIOGRAFÍA:

1. Organización Mundial de la Salud. Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud (CIE-11). Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 2019. En.
2. Asociación Americana de Psiquiatría, Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM 5. Arlington, VA, Asociación Americana de Psiquiatría, 2013.
3. González-Blanch, C., Pérez-Rodríguez, M. M., Menchón, J. M., Serrano-Blanco, A., Peri, J. M., & Baca-García, E. (2014). Guía Española de Depresión en Adultos. Actas Españolas de Psiquiatría, 42(Supl. 1), 1-18.
4. National Institute for Health and Care Excellence. Depression: The NICE Guideline on the Treatment and Management of Depression in Adults. London: NICE; 2023.
5. 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. [Internet]. Disponible en: [https://www.sanidad.gob.es/profesionales/excelencia/docs/GPC\\_Conducta\\_Suicida.pdf](https://www.sanidad.gob.es/profesionales/excelencia/docs/GPC_Conducta_Suicida.pdf)
6. Malhi GS, Bell E, Singh AB, Bassett D, Berk M, Boyce P, et al. The 2020 Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists clinical practice guidelines for mood disorders: Major depression summary. Bipolar Disord. diciembre de 2020;22(8):788-804.
7. Heerlein A. Tratamientos farmacológicos antidepresivos. Rev Chil Neuro-Psiquiatr. octubre de 2002;40:21-45.
8. Vilella CT, Ambròs RD, Llobet SE. Antidepresivos tricíclicos: efectos adversos y ventajas de la monitorización terapéutica. Med Clínica. 2002;119(16):620-6.
9. Guaiana G, Gupta S, Chiodo D, Davies SJ, Haederle K, Koesters M. Agomelatine versus other antidepressive agents for major depression. Cochrane Common Mental Disorders Group, editor. Cochrane Database Syst Rev [Internet]. 17 de diciembre de 2013 [citado 9 de mayo de 2023]; Disponible en: <https://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD008851.pub2>
10. 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/scientificguideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-product-treatment-depression\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/scientificguideline/guideline-clinical-investigation-medicinal-product-treatment-depression_en.pdf).
11. Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, et al. Acute and Longer-Term Outcomes in Depressed Outpatients Requiring One or Several Treatment Steps: A STAR\*D Report. Am J Psychiatry. noviembre de 2006;163(11):1905-17.

12. Sackeim HA, Aaronson ST, Bunker MT, Conway CR, Demitrack MA, George MS, et al. The assessment of resistance to antidepressant treatment: Rationale for the Antidepressant Treatment History Form: Short Form (ATHF-SF). *J Psychiatr Res.* junio de 2019;113:125-36.
13. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry.* 1998;59 Suppl 20:22-33;quiz 34-57.
14. Rush AJ, Gullion CM, Basco MR, Jarrett RB, Trivedi MH. The Inventory of Depressive Symptomatology (IDS): psychometric properties. *Psychol Med.* mayo de 1996;26(3):477-86.
15. Montgomery SA, Åsberg M. A New Depression Scale Designed to be Sensitive to Change. *Br J Psychiatry.* abril de 1979;134(4):382-9.
16. Organización Mundial de la Salud. (2021). Depresión. Recuperado de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/depression>.
17. Organización Mundial de la Salud. (2021). Trastornos Mentales. Recuperado de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/mental-disorders>. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/mental-disorders>
18. Pérez-Sola V, Roca M, Alonso J, Gabilondo A, Hernando T, Sicras-Mainar A, et al. Economic impact of treatment-resistant depression: A retrospective observational study. *J Affect Disord.* diciembre de 2021;295:578-86.
19. Observatorio del suicidio, Fundación Española para la prevención del suicidio. Disponible en: <https://www.fsme.es/observatorio-del-suicidio-2021/>
20. BENEDÍ J, ROMERO C. Antidepresivos. *Farm Prof.* 2005;19(10):76-81.
21. Cepeda MS, Reys J, Fife D, Blacketer C, Stang P, Ryan P. Finding treatment-resistant depression in real-world data: How a data-driven approach compares with expert-based heuristics. *Depress Anxiety.* marzo de 2018;35(3):220-8.
22. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe público de evaluación de medicamentos de uso humano: Spravato. 2022. Citado el 15 de Abril 2023. [Internet]. Disponible en: [https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2022/IPT\\_17-2022-Spravato.pdf](https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2022/IPT_17-2022-Spravato.pdf)
23. Psiuk D, Nowak EM, Dycha N, Lopuszanska U, Kurzepa J, Samardakiewicz M. Esketamine and Psilocybin-The Comparison of Two Mind-Altering Agents in Depression Treatment: Systematic Review. *Int J Mol Sci.* 28 de septiembre de 2022;23(19).
24. Goodwin GM, Aaronson ST, Alvarez O, Arden PC, Baker A, Bennett JC, et al. Single-Dose Psilocybin for a Treatment-Resistant Episode of Major Depression. *N Engl J Med.* 3 de noviembre de 2022;387(18):1637-48.

25. Goodwin GM, Aaronson ST, Alvarez O, Atli M, Bennett JC, Croal M, et al. Single-dose psilocybin for a treatment-resistant episode of major depression: Impact on patient-reported depression severity, anxiety, function, and quality of life. *J Affect Disord*. 14 de abril de 2023;327:120-7.
26. Ochs-Ross R, Daly EJ, Zhang Y, Lane R, Lim P, Morrison RL, et al. Efficacy and Safety of Esketamine Nasal Spray Plus an Oral Antidepressant in Elderly Patients With Treatment-Resistant Depression-TRANSFORM-3. *Am J Geriatr Psychiatry Off J Am Assoc Geriatr Psychiatry*. febrero de 2020;28(2):121-41.
27. Fedgchin M, Trivedi M, Daly EJ, Melkote R, Lane R, Lim P, et al. 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*. 1 de octubre de 2019;22(10):616-30.
28. Popova V, Daly EJ, Trivedi M, Cooper K, Lane R, Lim P, et al. 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*. 1 de junio de 2019;176(6):428-38.
29. Takahashi N, Yamada A, Shiraishi A, Shimizu H, Goto R, Tominaga Y. Efficacy and safety of fixed doses of intranasal Esketamine as an add-on therapy to Oral antidepressants in Japanese patients with treatment-resistant depression: a phase 2b randomized clinical study. *BMC Psychiatry*. 25 de octubre de 2021;21(1):526.
30. Daly EJ, Singh JB, Fedgchin M, Cooper K, Lim P, Shelton RC, et al. Efficacy and Safety of Intranasal Esketamine Adjunctive to Oral Antidepressant Therapy in Treatment-Resistant Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 1 de febrero de 2018;75(2):139-48.
31. Rush AJ, Trivedi MH, Ibrahim HM, Carmody TJ, Arnow B, Klein DN, et al. The 16-Item quick inventory of depressive symptomatology (QIDS), clinician rating (QIDS-C), and self-report (QIDS-SR): a psychometric evaluation in patients with chronic major depression. *Biol Psychiatry*. septiembre de 2003;54(5):573-83.
32. Daly EJ, Trivedi MH, Janik A, Li H, Zhang Y, Li X, et al. Efficacy of Esketamine Nasal Spray Plus Oral Antidepressant Treatment for Relapse Prevention in Patients With Treatment-Resistant Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 1 de septiembre de 2019;76(9):893-903.
33. Montgomery SA, Möller HJ. Is the significant superiority of escitalopram compared with other antidepressants clinically relevant?: *Int Clin Psychopharmacol*. mayo de 2009;24(3):111-8.
34. Gastaldon C, Papola D, Ostuzzi G, Barbui C. Esketamine for treatment resistant depression: a trick of smoke and mirrors? *Epidemiol Psychiatr Sci*. 16 de diciembre de 2019;29:e79.
35. Liu Y, Lin D, Wu B, Zhou W. Ketamine abuse potential and use disorder. *Brain*

Res Bull. septiembre de 2016;126:68-73.

36. Mendoza Rodríguez Y, Valle Cabrera R, Pascual López MA, Sotolongo García Y, Nacional para la investigación de nuevos fármacos en depresión\* G. Efecto placebo en depresión. Resultados de un ensayo clínico en Cuba. *Psiquiatr Biológica*. 2007;14(1):24-30.