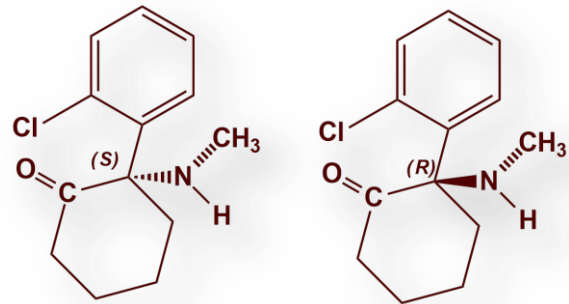
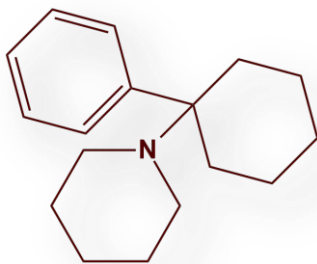


# DEPRESIÓN Y KETAMINA



KETAMINA (mezcla racémica)  
2-(2-clorofenil)-2-(metilamino)-ciclohexanona

Calvin L. Stevens, a la sazón profesor de Química en la Wayne State University, y consultor del entonces laboratorio farmacéutico Parke-Davis, hoy integrado en la multinacional [Pfizer](#), sintetizó la Ketamina (designación durante la investigación: CI-581) en el año 1962.



FENILCICLIDINA (PCP)  
1-(1-Fenilciclohexil)piperidina

En el año 1964, el C-581 fue ensayado en prisioneros, observándose su corta duración de acción y una mejor tolerancia como anestésico en relación a la Fenilciclidina (apocada como Fenciclidina, siendo más conocida por acrónimo PCP). [Fenciclidina se usaba comúnmente para anestesiar animales salvajes para su tratamiento veterinario, colocación de sensores de localización, o

traslado a parques zoológicos].

La acción farmacológica de la Ketamina se catalogó con el sintagma de «anestesia de disociación». La [Food and Drug Administration](#) (FDA) estadounidense autorizó la Ketamina como anestésico en el año 1970, empleándose de modo rutinario durante la [Guerra del Vietnam](#).

En el año 2000 se descubrieron los efectos antidepressivos de la Ketamina, abriéndose una línea de investigación sobre los *antagonistas del receptor* [NMDA](#) (N-Metil-D-Aspartato) como potenciales antidepressivos. La observación

de la acción antidepresiva de la Ketamina otorgó importancia a la [neurotransmisión glutaminérgica en la enfermedad depresiva](#). [Dhir A. Investigational drugs for treating depressive disorder. [Expert Opinion on Investigational Drugs 2017; 26\(1\): 9-24](#)].

Durante la de 1970 se usó en los ambientes contraculturales como droga de abuso con el nombre usual de *Special K*.

Durante los ensayos clínicos se observó una mejoría inmediata (sin periodo de latencia) en diversos cuadros clínicos, tales como [depresión mayor](#), [enfermedad bipolar](#), [trastorno obsesivo compulsivo](#) (TOC) y [ansiedad social](#).

Tanto en la depresión *unipolar* como *bipolar* (esta última denominada tiempo ha *enfermedad maníaco-depresiva*) se observa un incremento de la concentración del glutamato, vinculado a una menor expresión del receptor para el  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metilsoxazol-4-propionato (AMPA), alteración de la vía de señalización mTOR, y disminución del *Brain-Derived Neurotrophic Factor* (BDNF). Estas modificaciones bioquímicas dan lugar a retracción de las dendritas neuronales y alteraciones de la estructura sináptica. La Ketamina, a dosis sub-anestésicas, incrementa los niveles de AMPA, BDNF y la fosforilación de mTOR. [TOR es el acrónimo de *Target Of Rapamycin*].

Como psicofármaco, la Ketamina se puede inyectar por vía intravenosa (infusión), nebulización (aerosol nasal), o por vía oral (un comprimido 1 o 2 veces por semana durante unas 8 semanas).

El uso de Ketamina (por cualquiera de las vías de administración mencionadas) da lugar a un sentimiento de euforia y *desconexión de la realidad* que se refiere en ocasiones como *percepción extracorpórea*.

Existen reticencias en relación a la generalización de su uso como psicofármaco ante la falta de evidencias acerca de su seguridad a largo plazo, más allá del beneficio inmediato que ha demostrado en estudios clínicos en los que han participado un limitado número de pacientes.

Sin embargo la Ketamina parece no ser muy eficaz en hasta un 30% de los pacientes, dejándolos desprotegidos frente a posibles ideaciones suicidas, no siempre fáciles de descubrir durante las valoraciones psiquiátricas.

Aun cuando es relativamente nueva en el ámbito de la salud mental, la Ketamina se ha empleado asiduamente en hospitales y campos de batalla desde 1970, año de su autorización por la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense. En la actualidad cualquier médico puede prescribirla para problemas psiquiátricos aunque estas indicaciones (*off-label*) no figuren en la ficha técnica del medicamento. [Esto sucede también con cualquier otro fármaco, que puede ser prescrito para indicaciones no específicamente aprobadas bajo criterio de *uso compasivo*]. En este escenario comienzan a surgir [en Estados Unidos] las denominadas *clínicas de la Ketamina*, un próspero negocio. Según Chris Walden, cofundador de [ketamine Media](#), una empresa de relaciones públicas que trabaja con proveedores de Ketamina, las denominadas *clínicas de la Ketamina* en Estados Unidos han incrementado su número de unas pocas decenas a varios cientos, si bien no se conoce con precisión cuántas operan como tales. Mientras algunas colaboran con instituciones académicas, otras son casi centros de bienestar, en algún caso dirigidas por diseñadores. Tal es el caso de [Nushama](#), inaugurada en Park Avenue, de New York, dirigida por el diseñador de moda Jay Godfrey. Todavía más: una empresa ([Mindbloom](#)) creada en 2018 entrega a domicilio comprimidos de Ketamina, Hay también empresas ([My Ketamine Home](#), y [TrippSitter](#)) que se asocia con médicos para otorgar credibilidad al envío de Ketamina a particulares. A continuación el paciente se puede reunir (si su presupuesto se los permite) con los denominados «guías psicodélicos» para *analizar* su experiencia. ¿Qué formación se les exige a los «guías psicodélicos»? un sencillo cursillo de salud mental.

El envío a domicilio ha reducido los costes: un tratamiento realizado en una *clínica de Ketamina* varía entre \$400 y \$800, mientras que el envío a domicilio supone para el paciente un desembolso entre \$120 y \$180.

Los tratamientos con Ketamina no forman parte de las prestaciones de los seguros privados de salud, lo que excluye a muchos posibles usuarios por razones estrictamente económicas.

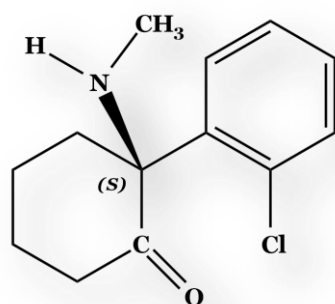
No se debe olvidar que la autoadministración de Ketamina (sobre todo a dosis elevadas) puede dar lugar a estados mentales definidos como de disociación e incluso cuadros de catatonía, paranoia e ideaciones suicidas; pero también

elevaciones importantes de la presión arterial y arritmias. Consultar este [link](#) sobre los riesgos del abuso de Ketamina.

Dado que la Ketamina puede afectar a la frecuencia cardíaca y elevar la presión arterial, es fundamental monitorizar ambas funciones durante la infusión del fármaco.

Muchas de las denominadas *clínicas de la Ketamina* declaran que rechazan muchas solicitudes de tratamiento, bien porque la depresión no es suficientemente grave o por lo contrario, su gravedad exige un tratamiento hospitalario. Por otra parte, el estudio de la función cardíaca del candidato se realiza (¿?) por vía telemática. Sin embargo, estas exigencias no son un requisito legal y, de este modo, muchos pacientes reciben *online* una prescripción clínica, solicitan la Ketamina a una farmacia que se lo envía a su domicilio (formulaciones en comprimidos) o a una de las llamadas *clínicas de la Ketamina* (si es para administración por infusión intravenosa).

Además, no se han estudiado los efectos a largo plazo, ni la frecuencia con la que han de repetirse las infusiones intravenosas del medicamento.



ESKETAMINA  
(S)-2-(2-Clorofenil)-2-(metilamino)ciclohexanona

Existe una excepción:  
en el año 2019 la [Food and Drug Administration \(FDA\) estadounidense aprobó la Esketamina](#) (comercializada como [Spravato®](#)) (uno de los dos isómeros de la

Ketamina), en formulación para administración nasal (aerosol) para el tratamiento de las depresiones refractarias a los tratamientos convencionales. La autorización se otorgó al cabo de pocos meses de la conclusión de ensayos aleatorizados y controlados. La comercialización se condicionó a estrictas y restrictivas pautas de administración llevadas a cabo en clínicas certificadas en las que el paciente debía ser monitorizado durante dos horas tras la administración del tratamiento.

No se entiende por qué no se ha seguido esta regulación con la Ketamina, sobre todo tras el [Consensus Statement on the Ketamine in the Treatment of Mood Disorders](#), firmada en 2017 por la [American Psychiatry Association](#) en la que se hace hincapié en la necesidad de administrar Ketamina y Esketamina en un entorno clínico adecuadamente equipado.

La mayoría de los expertos convienen que se necesita una investigación más exhaustiva sobre la efectividad de la Ketamina en salud mental; a tal fin hay [varios ensayos clínicos](#) con un limitado número de participantes. Sin embargo, es poco probable que los laboratorios financien los costosos estudios clínicos a gran escala (con miles de participantes) dado que el medicamento ya se puede recetar. La situación fue distinta para la Esketamina porque lo que se estudiaba no era solo un *nuevo* medicamento (en realidad un isómero de uno ya existentes), sino una novedosa técnica (nebulización) para la administración de un antidepresivo.

Se ha sugerido la creación de un registro para la Ketamina similar al [Risk Evaluation and Mitigation Strategy](#) creado por la [Food and Drug Administration](#) para evaluar los problemas de seguridad de determinados medicamentos.

Aun cuando la Ketamina se ha estudiado sobre todo en pacientes refractarios los [antidepresivos clásicos](#) (ISRR, INRS y los llamados «tricíclicos»), la inmediatez de sus efectos clínicos podría llegar a situarlo como tratamiento de primera elección.

Todavía está presente el recuerdo de la comercialización del primer antidepresivo *inhibidor de la re-captación de serotonina* (SSIR, de su acrónimo en inglés): Fluoxetina (Prozac®) que abrió un inmenso mercado farmacéutico para un conjunto de fármacos similares (*me too*, en la jerga) y la [promoción interesada](#) que lograron tras la publicación del libro [Listen To Prozac](#) de Peter D. Kramer. Otra cuestión es la [problemática que para millones de personas ha tenido \(y tiene\) la interrupción de los tratamientos](#), información que los laboratorios [ocultaron deliberadamente](#).

Zaragoza, a 13 de noviembre de 2021

Dr. José Manuel López Tricas  
Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria

Farmacia Las Fuentes.  
Zaragoza