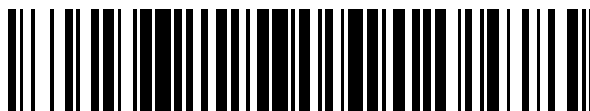


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 760 251**

51 Int. Cl.:

A61P 23/00 (2006.01)

A61K 31/135 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **14.04.2014** **PCT/US2014/033997**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.10.2014** **WO14169272**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.04.2014** **E 14783146 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **02.10.2019** **EP 2983787**

54 Título: **Método para el tratamiento de trastorno de estrés postraumático**

30 Prioridad:

12.04.2013 US 201361811681 P

13.12.2013 US 201361915947 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

13.05.2020

73 Titular/es:

**ICAHN SCHOOL OF MEDICINE AT MOUNT SINAI
(100.0%)**

**One Gustave Levy Place, P.O. Box 1030
New York, NY 10029, US**

72 Inventor/es:

**CHARNEY, DENNIS S. y
FEDER, ADRIANA**

74 Agente/Representante:

UNGRÍA LÓPEZ, Javier

ES 2 760 251 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Método para el tratamiento de trastorno de estrés postraumático

5 Solicitudes relacionadas

La presente invención reivindica prioridad para la serie de solicitudes provisionales estadounidenses No. 61/811.681, presentada el 12 de abril de 2013 y 61/915.947 presentada el 13 de diciembre de 2013.

10 Campo técnico

La presente divulgación se refiere a composiciones y a su uso para el tratamiento de trastorno de estrés postraumático.

15 Referencia al apoyo gubernamental

La presente invención se realizó con el apoyo gubernamental en virtud de la subvención W81XWH-08-1-0602, concedida por el Departamento de Actividad de Adquisición de investigación médica del ejército de Estados Unidos - USAMRAA. El gobierno de Estados Unidos tiene derechos en la invención.

20 Antecedentes

El trastorno de estrés postraumático (TEPT) es un trastorno psiquiátrico dominante y altamente debilitante que resulta notoriamente difícil de tratar. TEPT se caracteriza por rememoración, entumecimiento emocional e insomnio y está asociado con deficiencias funcionales, problemas en la salud física y comorbilidades de la salud mental como depresión, con un riesgo de suicidio seis veces mayor. TEPT puede derivarse de un evento catastrófico o amenazador, p.ej., un desastre natural, una situación en tiempo de guerra, un accidente, un maltrato doméstico o un crimen violento. Los síntomas se desarrollan normalmente en el curso de tres meses, pero pueden emerger años después del trauma inicial. En algún momento de su vida, 5-8 % de los hombres y 10-14 % de las mujeres, generalmente.

El tratamiento de TEPT es enormemente desafiante y puede incluir muchos años de terapia individual y de grupo, así como medicaciones como antidepresivos, fármacos ansiolíticos, antagonistas β -adrenérgicos, opiáceos o cortisol con resultados variables. Los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRS) se recomiendan actualmente como farmacoterapia de primera línea. Sin embargo, hasta un 40 % de los pacientes TEPT tratados con ISRS no responden y >70 % nunca consiguen una remisión completa. Los dos ISRS que están aprobados para TEPT por la Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos (FDA), paroxetina y sertralina, tienen una dimensión de efecto modesta y una eficacia limitada en las tres categorías de la enfermedad: re-experimentación, evitación e insensibilización e hiper-alerta.

TEPT es particularmente habitual entre los veteranos de combate. Se estima que un 17 % de los veteranos de la Operación Libertad Iraquí y la Operación de Libertad Duradera desarrollarán TEPT. Un reciente ensayo clínico de Asuntos de Veteranos (VA) de la sertralina, fármaco apropiado por la FDA, fracasó a la hora de demostrar la eficacia en un grupo de pacientes con TEPT relacionado con el combate predominantemente. La gravedad y la significancia de la falta de eficacia de ISRS, sobre todo a la luz de la relación observada entre la exposición al trauma y las mayores tasas de discapacidad, desempleo y asistencia social pone de relieve la urgente necesidad de intervenciones farmacológicas novedosas, dirigidas a la patopsicología nuclear de TEPT. Womble, A. L., AANA Journal, abril 2013, Vol. 81, No. 2, "Effects of Ketamina on Major Depressive Disorder in a Patient with Posttraumatic Stress Disorder" notificó la administración de varios fármacos diferentes (incluyendo midazolam, propofol, lidocaina y ketamina) a pacientes con trastorno de estrés postraumático (TEPT) por infusión intravenosa. Se consiguieron efectos por lo que respecta a la ansiedad y la depresión. McGhee, Laura L. *et al.* (2008-02-01) describen el tratamiento profiláctico con ketamina de pacientes con quemaduras. En particular, los autores de D2 investigaron los efectos de ketamina en pacientes con quemaduras en estudios comparativos, según los cuales los pacientes que recibieron una dosis reducida de ketamina perioperatoriamente presentaron una menor prevalencia de TEPT.

Ketamina es un antagonista de receptores de glutamato de tipo NMDA. Ketamina presenta propiedades anestésicas a dosis altas, p.ej., dosis de ~2 mg/kg y propiedades analgésicas en dosis subanestésicas. Ketamina se considera segura con efectos secundarios mínimos a moderados.

Existe la necesidad dentro de la técnica de métodos mejorados para el tratamiento de TEPT. La presente divulgación describe composiciones y métodos de uso de ketamina para tratar TEPT.

Sumario

La presente invención proporciona las siguientes realizaciones definidas según los artículos 1-18:

1. Una cantidad terapéuticamente eficaz de ketamina o esketamina para su uso en el tratamiento de trastorno de estrés post-traumático (TEPT) en un paciente humano que padece TEPT, donde el paciente se trata por vía intranasal con ketamina o esketamina.
- 5 2. La cantidad terapéuticamente eficaz de ketamina para su uso en el tratamiento de TEPT de acuerdo con el artículo 1, donde la cantidad eficaz de ketamina es una dosis de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 2,0 mg de ketamina por kilogramo de peso corporal del paciente (mg/kg) para tratar TEPT, preferentemente donde la dosis es aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,5 mg/kg de ketamina, menos de aproximadamente 0,5 mg/kg, menos de aproximadamente 0,4 mg/kg o menos de aproximadamente 0,3 mg/kg de ketamina.
- 10 3. La cantidad terapéuticamente eficaz de ketamina para su uso en el tratamiento de TEPT de acuerdo con el artículo 1 o 2, donde la cantidad terapéuticamente eficaz de ketamina es una cantidad sub-anestésica o una cantidad sub-analgesica de ketamina para el paciente.
- 15 4. La cantidad terapéuticamente eficaz de ketamina para su uso en el tratamiento de TEPT de acuerdo con uno cualquiera de los artículos 1-3, donde se trata al paciente con ketamina por administración intranasal, sustancialmente solamente a través del epitelio respiratorio nasal, en comparación con el tratamiento a través del epitelio olfatorio o sustancialmente solamente a través del epitelio olfatorio, en comparación con el tratamiento a través del epitelio respiratorio nasal.
- 20 5. La cantidad terapéuticamente eficaz de ketamina para su uso en el tratamiento de TEPT de acuerdo con uno cualquiera de los artículos 1-4, donde se trata al paciente con una dosis única o dosis múltiples de la cantidad terapéuticamente eficaz de ketamina, preferentemente, donde se trata al paciente con al menos una dosis de la cantidad terapéuticamente eficaz de ketamina semanalmente durante un período de dos o más semanas.
- 25 6. La cantidad terapéuticamente eficaz de ketamina para su uso en el tratamiento de TEPT de acuerdo con uno cualquiera de los artículos 1-5, que comprende además la administración de un segundo agente para tratar TEPT, preferentemente, donde el segundo agente activo es un antidepresivo, más preferentemente, donde el segundo agente activo es paroxetina, sertralina, litio, riluzol, prazosin, lamotrigina o ifenprodil.
- 30 7. La cantidad terapéuticamente eficaz de ketamina para su uso en el tratamiento de TEPT de acuerdo con el artículo 6, donde el segundo agente se utiliza como terapia adyuvante del tratamiento con ketamina.
- 35 8. La cantidad terapéuticamente eficaz de ketamina para su uso en el tratamiento de TEPT de acuerdo con el artículo 6, donde el tratamiento comprende una fase (i) donde tratamiento con el segundo agente tiene lugar después de que ha cesado el tratamiento con ketamina o (ii).
- 40 9. La cantidad terapéuticamente eficaz de ketamina para su uso en el tratamiento de TEPT de acuerdo con uno cualquiera de los artículos 6-8, donde el tratamiento comprende una fase donde se solapan el tratamiento con ketamina y el tratamiento con el segundo agente.
- 45 10. Una primera cantidad de ketamina y una segunda cantidad de ketamina, cada una de ellas entre 0,01 y 2,0 mg/kg para uso intranasal en un método de tratamiento posológico de TEPT con ketamina que comprende tratar a una persona que padece TEPT con una o más dosis que comprenden la primera cantidad de ketamina para tratar TEPT y a continuación, el tratamiento del paciente con una o más dosis que comprende la segunda cantidad de ketamina para mantener el tratamiento de TEPT, donde la segunda cantidad de ketamina es inferior que la primera cantidad de ketamina.
- 50 11. La primera cantidad de ketamina y una segunda cantidad de ketamina para su uso en un método de tratamiento posológico de TEPT de acuerdo con el artículo 10, donde la segunda cantidad de ketamina es una cantidad que es como máximo la mitad, la cuarta parte o la décima parte de la cantidad de la primera cantidad de ketamina.
- 55 12. La cantidad terapéuticamente eficaz de ketamina para su uso en el tratamiento de TEPT de acuerdo con uno cualquiera de los artículos 1-9 o la primera y la segunda cantidad de ketamina para su uso en un método de tratamiento posológico de TEPT de acuerdo con el artículo 10 u 11, que comprende además el tratamiento de un trastorno depresivo mayor que es comórbido con TEPT.
- 60 13. La cantidad terapéuticamente eficaz de ketamina para su uso en el tratamiento de TEPT de acuerdo con uno cualquiera de los artículos 1-9 y 12 o la primera y la segunda cantidad de ketamina para su uso en un método de tratamiento posológico de TEPT de acuerdo con uno cualquiera de los artículos 10-12, donde la ketamina se administra en una composición que comprende un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.
- 65 14. Una formulación de aerosol que comprende ketamina o esketamina, un agente de dispersión y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable, para uso intranasal en el tratamiento de trastorno de estrés

postraumático (TEPT).

15. La cantidad terapéuticamente eficaz de esketamina para su uso en el tratamiento de TEPT de acuerdo con el artículo 1, donde la esketamina se administra en una cantidad (i) en el intervalo de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 1,5 mg/kg, (ii) en el intervalo de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 0,75 mg/kg, (iii) en el intervalo de aproximadamente 0,05 mg/kg a aproximadamente 0,5 mg/kg, (iv) de aproximadamente 0,2 mg/kg o (v) de aproximadamente 0,4 mg/kg.

16. La composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de TEPT de acuerdo con el artículo 14 o la cantidad terapéuticamente eficaz de esketamina para su uso en el tratamiento de TEPT de acuerdo con el artículo 15, que comprende además el tratamiento de un trastorno depresivo mayor que es comórbido con TEPT.

17. La cantidad terapéuticamente eficaz de ketamina para su uso en el tratamiento de TEPT de acuerdo con uno cualquiera de los artículos 1-9, 12 y 13 o la primera y la segunda cantidad de ketamina para su uso en un método de tratamiento posológico de TEPT de acuerdo con uno cualquiera de los artículos 10-13 o la composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de TEPT de acuerdo con el artículo 14, donde la dosis total de ketamina es aproximadamente 25 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 100 mg o aproximadamente 1,1 mg/kg.

18. La cantidad terapéuticamente eficaz de ketamina para su uso en el tratamiento de TEPT de acuerdo con uno cualquiera de los artículos 1-9, 12, 13 y 17 o la primera y la segunda cantidad de ketamina para su uso en un método de tratamiento posológico de TEPT de acuerdo con uno cualquiera de los artículos 10-13 y 17 o la composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de TEPT de acuerdo con uno cualquiera de los artículos 14 o 17, donde la ketamina es esketamina.

La presente divulgación proporciona agentes terapéuticos y usos de los mismos para tratar TEPT.

En ciertos aspectos divulgados en el presente documento, el uso para tratar trastorno de estrés postraumático (TEPT) tal como se proporciona en el presente documento incluye el tratamiento de un paciente humano que padece de TEPT con una cantidad terapéuticamente eficaz de ketamina. En algunos aspectos, la cantidad eficaz de ketamina es una dosis de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 2,0 mg de ketamina por kilogramo de peso corporal del paciente (mg/kg) para tratar TEPT. En algunos aspectos, la dosis es de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,5 mg/kg de ketamina. En algunos aspectos, la dosis es menos de aproximadamente 0,5 mg/kg, menos de aproximadamente 0,4 mg/kg o menos de aproximadamente 0,3 mg/kg de ketamina. En algunos aspectos, la cantidad eficaz de ketamina es una dosis en el intervalo de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 2,0 mg/kg. En algunos aspectos, la cantidad eficaz de ketamina es una dosis en el intervalo de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 1,5 mg/kg. En algunos aspectos, la cantidad eficaz de ketamina es una dosis en el intervalo de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg. En algunos aspectos, la cantidad eficaz de ketamina es una dosis en el intervalo de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 0,75 mg/kg. En algunos aspectos, la cantidad eficaz de ketamina es una dosis en el intervalo de aproximadamente 0,75 mg/kg a aproximadamente 1,5 mg/kg. En algunos aspectos, la cantidad eficaz de ketamina es una dosis en el intervalo de aproximadamente 0,5 mg/kg a aproximadamente 1,2 mg/kg. En algunos aspectos, la cantidad eficaz de ketamina es una dosis en el intervalo de aproximadamente 0,05 mg/kg a aproximadamente 0,5 mg/kg. En algunos aspectos, la cantidad eficaz de ketamina es una dosis de aproximadamente 0,2 mg/kg o en una cantidad de aproximadamente 0,4 mg/kg.

En algunos aspectos, la dosis total de ketamina es aproximadamente 25 mg. En algunos aspectos, la dosis total de ketamina es aproximadamente 50 mg. En algunos aspectos, la dosis total de ketamina es aproximadamente 75 mg. En algunos aspectos, la dosis total de ketamina es aproximadamente 100 mg. En algunos aspectos, la dosis total de ketamina es aproximadamente 1,1 mg/kg. En algunos aspectos, la dosis total de ketamina es aproximadamente 1,2 mg/kg, 1,3 mg/kg, 1,4 mg/kg, 1,5 mg/kg, 1,6 mg/kg, 1,7 mg/kg, 1,8 mg/kg, 1,9 mg/kg o 2,0 mg/kg.

En algunos aspectos, la cantidad terapéuticamente eficaz de ketamina es una cantidad sub-anestésica de ketamina para el paciente. En algunos aspectos, la cantidad terapéuticamente eficaz de ketamina es una cantidad sub-analgésica de ketamina para el paciente. En algunos aspectos, se trata al paciente con ketamina por administración intranasal o intravenosa. En algunos aspectos, se trata al paciente por vía intranasal con ketamina, sustancialmente solamente a través del epitelio respiratorio nasal, en comparación con el tratamiento a través del epitelio olfatorio. En algunos aspectos, se trata al paciente por vía intranasal con ketamina, sustancialmente solamente a través del epitelio olfatorio, en comparación con el tratamiento a través del epitelio respiratorio nasal. En algunos aspectos, se trata al paciente con una dosis única de la cantidad terapéuticamente eficaz de ketamina. En algunos aspectos, se trata al paciente con dosis múltiples de la cantidad terapéuticamente eficaz de ketamina. En algunos aspectos, se trata al paciente con al menos una dosis de la cantidad terapéuticamente eficaz de ketamina semanalmente durante un período de dos o más semanas.

En algunos aspectos, los usos para el tratamiento de un paciente humano que padece de TEPT mencionados incluyen además la administración de un segundo agente para tratar TEPT. En algunos aspectos, el segundo agente

activo es un antidepresivo. En algunos aspectos, el segundo agente activo es paroxetina, sertralina, litio, riluzol, prazosin, lamotrigina o ifenprodil. En algunos aspectos, se utiliza el segundo agente como terapia adyuvante para el tratamiento con ketamina. En algunos aspectos, el tratamiento incluye una fase donde el tratamiento con el segundo agente tiene lugar una vez que ha cesado el tratamiento con ketamina. En algunos aspectos, el tratamiento incluye una fase donde se solapan tratamiento con ketamina y tratamiento con el segundo agente.

Asimismo, se divulga en el presente documento el uso de ketamina para tratamiento posológico de TEPT. El uso puede incluir el tratamiento de una persona que padece de TEPT con una o más dosis que comprenden una primera cantidad de ketamina para tratar TEPT y, a continuación, el tratamiento del paciente con una o más dosis que comprenden una segunda cantidad de ketamina para mantener el tratamiento de TEPT, donde la segunda cantidad de ketamina es menor que la primera cantidad de ketamina. En algunos aspectos, la segunda cantidad de ketamina es una cantidad que es como máximo la mitad, la cuarta parte o la décima parte de la cantidad de la primera cantidad de ketamina. En algunos aspectos, el uso incluye además el tratamiento de un trastorno depresivo mayor que es comórbido con TEPT. En algunos aspectos, la ketamina es para su administración en una composición que comprende un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.

Asimismo, se proporciona en el presente documento una composición farmacéutica que comprende ketamina y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable, para su uso en tratamiento de TEPT. En algunos aspectos, la composición farmacéutica es para administración intranasal o intravenosa. En algunos aspectos, la composición farmacéutica es para su uso en el tratamiento de TEPT en un paciente. En algunos aspectos, la composición farmacéutica es para su uso en el tratamiento de trastorno depresivo mayor en un paciente que es comórbido con TEPT.

En cualquiera de los aspectos mencionados, la ketamina puede ser esketamina. Por lo tanto, se proporciona también un uso de ketamina o esketamina para tratar TEPT que comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una cantidad eficaz de ketamina o esketamina para tratar TEPT.

Asimismo, se proporciona en el presente documento el uso de esketamina para tratar TEPT que incluye el tratamiento de un paciente humano que padece de TEPT. En algunos aspectos, la esketamina se administra en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 2,0 mg/kg. En algunos aspectos, la esketamina se administra en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 1,5 mg/kg. En algunos aspectos, la esketamina se administra en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 1 mg/kg. En algunos aspectos, la esketamina se administra en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 0,75 mg/kg. En algunos aspectos, la esketamina se administra en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,75 mg/kg a aproximadamente 1,5 mg/kg. En algunos aspectos, la esketamina se administra en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,5 mg/kg a aproximadamente 1,2 mg/kg. En algunos aspectos, la esketamina se administra en una cantidad en el intervalo de aproximadamente 0,05 mg/kg a aproximadamente 0,5 mg/kg. En algunos aspectos, la esketamina se administra en una cantidad de aproximadamente 0,2 mg/kg o en una cantidad de aproximadamente 0,4 mg/kg.

En algunos aspectos, la dosis total de esketamina es aproximadamente 25 mg. En algunos aspectos, la dosis total de esketamina es aproximadamente 50 mg. En algunos aspectos, la dosis total de esketamina es aproximadamente 75 mg. En algunos aspectos, la dosis total de esketamina es aproximadamente 100 mg. En algunos aspectos, la dosis total de esketamina es aproximadamente 1,1 mg/kg. En algunos aspectos, la dosis total de esketamina es aproximadamente 1,2 mg/kg, 1,3 mg/kg, 1,4 mg/kg, 1,5 mg/kg, 1,6 mg/kg, 1,7 mg/kg, 1,8 mg/kg, 1,9 mg/kg o 2,0 mg/kg.

En algunos aspectos, la esketamina se administra por vía intravenosa. En algunos aspectos, la esketamina se administra por vía intranasal. En algunos aspectos, el uso de esketamina para tratar TEPT incluye además el tratamiento de un trastorno depresivo mayor que es comórbido con TEPT.

Asimismo, se proporciona en el presente documento es una composición farmacéutica que comprende esketamina y un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable, para su uso en tratamiento de TEPT. En algunos aspectos, la composición farmacéutica es para administración intranasal o intravenosa. En algunos aspectos, la composición farmacéutica es para su uso para tratar TEPT en un paciente. En algunos aspectos, la composición farmacéutica es para su uso para el tratamiento de un trastorno depresivo mayor en un paciente que es comórbido con TEPT.

Descripción de los dibujos

Las **Figuras 1A-1C** contienen gráficos en los que se cuantifica el cambio en la puntuación total de la escala de impacto de evento revisada (IES-R) (Fig. 1A), puntuación de subescala IES-R media (Fig. 1B) y Escala de valoración de la depresión Montgomery-Asberg (MADRS) a lo largo de 1 semana tras la primera infusión de ketamina y midazolam. Las barras de error indican los errores típicos (n= 41).

Las **Figuras 2A-2C** con tienen gráficos lineales que cuantifican el cambio en la escala de valoración psiquiátrica

breve (BPRS), puntuación de subescala de síntomas positivos, puntuación de la escala de estados disociativos administrada por el médico (CADSS) y artículo 1 de la escala de valoración de manía de Young (YMRS) a lo largo de 1 semana tras la primera infusión de ketamina o midazolam (n = 41). (Las barras de error representan los errores típicos).

5

Descripción detallada

La clave de la patofisiología de TEPT es la desregulación de la respuesta al estrés como respuesta a eventos traumáticos, como puedan ser los que se encuentran en situaciones continuas de combate y desempleo prolongado.

10 El papel del sistema del estrés humano es responder a un factor estresante activando no solamente el eje hipotálamo-pituitaria-adrenal (HPA), sino también una compleja cascada de reacciones mediada por muchos otros neurotransmisores, incluyendo los neurotransmisores aminoácidos excitadores e inhibidores, como glutamato. Si bien esta respuesta ayuda a la especie a adaptarse y afrontarlo cuando el factor de estrés es agudo y transitorio, puede tener consecuencias patológicas cuando el factor de estrés es crónico y abrumador.

15

Los estudios preclínicos han descubierto que el estrés crónico está asociado con una acumulación de glutamato extracelular, que deriva en la sensibilización de las rutas glutamatérgicas corticolímicas y la potenciación de la respuesta de estrés conductual. La hiperactividad persistente de este sistema puede contribuir también a la excitotoxicidad mediada por glutamato que conlleva una atrofia del hipocampo y, en última instancia, perturbaciones de la memoria, que son comunes en TEPT y otras afecciones relacionadas con el estrés, como depresión mayor. Se ha planteado la hipótesis de que la desregulación de las rutas glutamatérgicas desempeña un papel central en la producción de los síntomas nucleares de TEPT, sensibilización realizada de estrés (sobresalto), tensión y ansiedad, perturbaciones de la memoria y disociación.

20

25 Las pruebas recientes acerca de que los antidepresivos convencionales tienen amplios efectos sobre receptores de glutamato específicos señalan también un enfoque para desarrollar una clase de fármacos novedosa que puede potenciar la plasticidad neuronal y la resiliencia celular. Los antagonistas de un receptor de NMDA glutamatérgico puede constituir dicha clase de fármacos novedosa. La ketamina, un analgésico aprobado por la FDA muy conocido y la medicación anestésica que funciona en las rutas glutamatérgicas como un antagonista de NMDA de alta afinidad. Una abundancia de datos preclínicos señala que ketamina también tiene propiedades antidepresivas y ansiolíticas.

30

Tal como se divulga en el presente documento, ketamina es útil para el tratamiento de TEPT.

35 Definiciones:

Las siguientes definiciones se proporcionan con el fin de aclarar e ilustrar únicamente.

40 La expresión “administración intranasal” en todas sus formas gramaticales se refiere a la administración de un fármaco a través de la membrana mucosa nasal y a través de la ruta naso-cerebral directamente en el líquido cefalorraquídeo.

45 El término “aerosol” se refiere a la suspensión en el aire. En particular, aerosol se refiere a una particularización o atomización de la formulación divulgada en el presente documento y su suspensión en el aire. Por tanto, una formulación de aerosol es una formulación que comprende ketamina para administración intranasal.

50 Generalmente, “tratar” o “tratamiento” de un estado, trastorno o afección, incluye (1) prevenir o retrasar la aparición de los síntomas clínicos o subclínicos del estado, trastorno o afección que se desarrolla en un mamífero que puede estar afligido o predispuesto al estado, trastorno o afección pero que aún no ha experimentado o presentado síntomas clínicos o subclínicos del estado, trastorno o afección; o 2) inhibir el estado, trastorno o afección, es decir, detención, reducción o retraso del desarrollo del trastorno o una recaída del mismo (en caso de un tratamiento de mantenimiento) o al menos un síntoma clínico o subclínico del mismo; o (3) aliviar el trastorno, es decir, causar la regresión del estado, trastorno o afección o al menos uno de sus síntomas clínicos o subclínicos. El beneficio a un sujeto en tratamiento es o estadísticamente significativo o al menos perceptible para el paciente o para el médico.

55

La expresión “farmacéuticamente aceptable” se refiere a entidades moleculares y composiciones que por lo general son consideradas como fisiológicamente toleradas y que no producen normalmente una reacción alérgica o similar, como pueda ser molestias gástricas, somnolencia y similares, cuando se administra a un ser humano. La expresión “derivado farmacéuticamente aceptable” se refiere a cualquier sal, solvato o profármaco farmacéuticamente aceptable, p.ej., éster de un compuesto que tras su administración al receptor es capaz de proporcionar (directa o indirectamente) un compuesto o un metabolito activo o un resto del mismo. Dichos derivados son reconocibles entre las personas expertas en la materia sin una indebida experimentación. Los derivados se describen por ejemplo en Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 5ª edición, Vol 1: Principles and Practice. Los derivados farmacéuticamente preferentes incluyen sales, solvatos, ésteres, carbamatos y ésteres fosfato. Los derivados particularmente preferentes son sales, solvatos y ésteres farmacéuticamente aceptables. Los derivados farmacéuticamente aceptables más preferentes son sales y ésteres.

65

Una "cantidad terapéuticamente eficaz" de un fármaco es una cantidad eficaz para demostrar una actividad deseada del fármaco. Una cantidad terapéuticamente eficaz de ketamina es una cantidad eficaz para aliviar, es decir, reducir de forma perceptible, uno o más de los síntomas que presenta un paciente de TEPT. Una "cantidad terapéuticamente eficaz" variará dependiendo del compuesto, el trastorno y su gravedad, así como la edad, el peso, el estado físico y la capacidad de respuesta del mamífero en tratamiento.

La expresión "terapia de combinación" significa el tratamiento de un paciente que necesita el tratamiento con una determinada composición o fármaco en la que se trata al paciente o se le proporciona una u otras composiciones o fármacos más para el trastorno o afección en conjunción con la primera y/o en conjunción con una u otras terapias más, como p.ej., una terapia como pueda ser una terapia que comprende la administración de un agente antidepresivo. La terapia de combinación puede ser una terapia secuencial donde se trata al paciente primero con una modalidad de tratamiento (p.ej., un fármaco o terapia) y después con la otra (p.ej., fármaco o terapia) y así sucesivamente, o se pueden administrar simultáneamente uno o más fármacos y/o terapias. En cualquiera de los casos, se dice que estos fármacos y/o terapias se "co-administran". Debe entenderse que "co-administrado" no significa necesariamente que los fármacos y/o terapias se administren en forma combinada (es decir, pueden administrarse por separado o juntos en los mismos sitios o en sitios diferentes, en momentos iguales o diferentes).

Los detalles de una o más de las realizaciones de la presente invención se establecen en la descripción y en las reivindicaciones a continuación. La presente divulgación pretende ser descriptiva e ilustrativa.

Descripción

La presente divulgación describe composiciones y su uso para el tratamiento de TEPT.

Tal como se describen en el presente documento, se puede utilizar ketamina para tratar eficazmente trastorno de estrés postraumático (TEPT). Los ejemplos de dosis de ketamina, p.ej., la entrega intravenosa o intranasal de ketamina, se describen a continuación. Las dosis de ketamina particularmente preferentes para el tratamiento de TEPT son dosis sub-anestésicas de ketamina, p.ej., un intervalo de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 2,0 mg/kg, entregado, p.ej., por vía intranasal.

Ketamina ((2-(2-clorofenil)-2-(metilamino)-ciclohexanona) es un anestésico general utilizado por los anestesiólogos, veterinarios e investigadores. Farmacológicamente, ketamina es un antagonista de receptor de NMDA no competitivo (NMDAR). Más específicamente, ketamina se une al sitio alostérico del receptor de NMDA, inhibiendo eficazmente su canal. Se ha observado también que a un nivel de dosis anestésica total alta, ketamina se une a receptores μ -opioides de tipo 2 en células de neuroblastoma humano cultivadas – si bien, sin actividad agonista – para receptores sigma en ratas. Asimismo, ketamina interactúa con receptores muscarínicos, descendiendo las rutas del dolor monoaminérgicas y los canales de calcio seleccionados por la tensión.

Ketamina es un compuesto quirál. Los estereoisómeros S(+) y R(-) se unen a receptores NMDA con diferentes afinidades: $K_i = 3200$ y 1100 nM, respectivamente. Vranken et al., han estudiado el uso de un parche iontoforético (un mecanismo de entrega en el que se transmite el fármaco cargado eléctricamente mediante pulsos de corriente galvánica) en 33 hombres y mujeres en una investigación en la que se estudió el uso de un parche iontoforético para entregar ketamina para el tratamiento de dolor neuropático central intratable. Se observó que S(+)-ketamina (también denominada "(S)-ketamina" o "esketamina") era dos veces más potente que la mezcla racémica de ketamina. La mayoría de las preparaciones farmacéuticas de ketamina son racémicas; sin embargo, aparentemente algunas marcas tienen diferencias (generalmente sin documentar) en las proporciones enantioméricas. El enantiómero (S)-ketamina más activo está disponible para uso médico con la marca Ketanest S. Su sal clorhidrato se distribuye como Ketanest, Ketaset y Ketalar. Véase, Paul et al., "Comparison of racemic ketamina and S-ketamina in treatment-resistant major depression: report of two cases", World J. of Bio. Psych., 2009, pp 241 -244, Vol. 10(3) describe dos estudios de casos en los que se trató a pacientes con una historia de depresión mayor recurrente con infusión intravenosa de ketamina y S-ketamina; Paskalis et al., "Oral Administration of the NMDA Receptor Antagonist S-Ketamine as Add-on Therapy of Depression: A Case Series", Pharmacopsychiatry, 2010, pp33-35, Vol. 40 presenta cuatro estudios de caso en los que pacientes con depresión recibieron 1,25 mg/kg por vía oral de S-ketamina como terapia antidepresiva añadida a la normal; Noppers et al., "Absence of long-term analgesic effect from a short-term S-ketamine infusion on fibromyalgia pain: A randomized, prospective, double blind, active placebo-controlled trial", Eur. J. of Pain., 2011, artículo en prensa, describe un ensayo en el que se evalúa la eficacia analgésica de S-(+)-ketamina sobre dolor de fibromialgia; Matthews et al., "Ketamine for Treatment-Resistant Unipolar Depression", CNS Drugs, 2012, pp1 -16, proporciona una revisión de la literatura emergente sobre ketamina y una revisión de la farmacología tanto de ketamina como S-ketamina; y la publicación de patente internacional No. WO2013138322. Tal como se utiliza en el presente documento, "ketamina" incluye preparaciones de ketamina que contienen una mezcla racémica de estereoisómeros S(+) y R(-) de ketamina, preparaciones que contienen diferencias en las proporciones enantioméricas de los estereoisómeros S(+) y R(-) y preparaciones que contienen solamente uno de los enantiómeros (p.ej., solamente S(+)-ketamina o solamente R(-)-ketamina).

Se ha notificado la administración intranasal de ketamina y midazolam para conseguir la sedación para cirugía

oftálmica o para inducir anestesia antes de cirugía electiva en niños sanos. Ketamina se conoce también por sus propiedades analgésicas; se puede conseguir analgesia con dosis sub-anestésicas de ketamina. El fármaco se administra a través de diversas rutas, incluyendo intravenosa (i.v. o IV), intranasal (i.n. o IN), intramuscular (i.m. o IM), caudal, intratecal o subcutánea (s.c.).

5 La administración subcutánea de ketamina se ha utilizado para tratar el dolor tras cirugía y asociado con cáncer terminal. Se ha notificado que el clorhidrato de ketamina administrado a través de una cánula subcutánea sirvió para tratar con éxito el dolor de miembro fantasma.

10 La administración intravenosa de ketamina se ha utilizado para el tratamiento rápido de depresión mayor resistente al tratamiento. Una infusión intravenosa de 0,5 mg/kg administrada durante 40 minutos tuvo como resultado mejoras en la depresión al cabo de 2 horas de la inyección; y continuó hasta 1 semana. No se apreciaron eventos adversos graves. Zarate et al., Am J Psychiatry, 2006, 163:153-5. Los niveles en plasma de ketamina intranasal (IN) utilizados para el tratamiento del dolor son 3-4 veces más bajos que los estudios de ketamina intravenosa (IV) en depresión.

15 La infusión lenta de ketamina produce gradualmente mayores niveles en plasma durante el período de infusión.

Una dosis de ketamina típica para la inducción de anestesia para procedimientos quirúrgicos es entre 1,0-2,0 mg/kg, utilizándose ketamina adicional para sostener la anestesia. En la anestesia, el nivel en sangre de ketamina diana se alcanza con dosis de bolo de ketamina de entre 0,2-0,26 mg/kg durante 1 min. La dosis para niveles en plasma de ketamina para producir respuestas antidepresivas, en oposición a los niveles necesarios para producir anestesia, se encuentra en el intervalo de 0,5 mg/kg durante 40 min. Los informes de disociación en los estudios del dolor fueron significativamente más bajos que los estudios IV en trastorno depresivo mayor ya que los niveles de ketamina alcanzados por vía intranasal en estos estudios fueron mucho menores. Las dosis intranasales utilizadas para el dolor (50 mg) son aproximadamente equivalentes a 0,1 mg/kg i.v. de ketamina.

25 La presente invención se refiere a composiciones y a su uso para tratar TEPT utilizando ketamina. La presente invención abarca también composiciones y su uso para tratar TEPT utilizando esketamina. Los tratamientos divulgados en el presente documento se pueden administrar en solitario o se pueden suplementar con otras terapias antidepresivas, tal como se describe a continuación.

30 Ketamina es un fármaco económico y asequible, con efectos secundarios adversos menores. Por lo tanto, la divulgación contempla un ahorro nacional para del sobrecargado sistema sanitario. La administración intranasal de este agente es rápida, lo cual permite una acción rápida del fármaco y puede ser realizada por un paciente que no está entrenado médicamente.

35 En algunos aspectos, la dosis de ketamina para aliviar TEPT es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 3 mg/kg de peso corporal, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 2 mg/kg de peso corporal, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1,5 mg/kg de peso corporal, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 1,4 mg/kg de peso corporal, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 1,3 mg/kg de peso corporal, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 1,2 mg/kg de peso corporal, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 1,1 mg/kg de peso corporal, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal o de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,7 mg/kg de peso corporal.

45 En algunos aspectos, la dosis para aliviar TEPT de esketamina es de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 3 mg/kg de peso corporal, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 2 mg/kg de peso corporal, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1,5 mg/kg de peso corporal, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 1,4 mg/kg de peso corporal, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 1,3 mg/kg de peso corporal, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 1,2 mg/kg de peso corporal, de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 1,1 mg/kg de peso corporal, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal o de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,7 mg/kg de peso corporal.

50 En algunos aspectos, la dosis para aliviar TEPT de ketamina es de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 1000 mg o cualquier cantidad o intervalo incluido, preferentemente de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 500 mg o cualquier cantidad o intervalo incluido, preferentemente de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 250 mg o cualquier cantidad o intervalo incluido. En otro aspecto, la dosis para aliviar TEPT de ketamina es, p.ej., 0,01 mg, 0,025 mg, 0,05 mg, 0,1 mg, 0,5 mg, 1 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 90 mg, 95 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg o 500 mg.

60 En un aspecto, la dosis para aliviar TEPT de esketamina es de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 1000 mg o cualquier cantidad o intervalo incluido, preferentemente de aproximadamente 0,01 mg a aproximadamente 500 mg o cualquier cantidad o intervalo incluido, preferentemente de aproximadamente 0,1 mg a aproximadamente 250 mg o cualquier cantidad o intervalo incluido. En otro aspecto, la dosis para aliviar TEPT de esketamina es, p.ej., 0,01 mg, 0,025 mg, 0,05 mg, 0,1 mg, 0,5 mg, 1 mg, 5 mg, 10 mg, 25 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 90 mg, 95 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 250 mg o 500 mg.

65 Se ha utilizado ketamina en el tratamiento de dolor intercurrente (BTP) en pacientes con dolor crónico. En dichos

pacientes, se han administrado 10-50 mg de ketamina a través de administración intranasal en dosis incrementadas de 10 mg cada 90 segundos. El efecto de dicha administración intranasal de ketamina fue que se produjo un menor BTP en los pacientes que recibieron la ketamina intranasal en oposición al placebo. Hubo muy pocos efectos secundarios con dicha administración.

5

Formulaciones, Formas farmacéuticas y modos de administración

Si bien es posible utilizar una composición divulgada en el presente documento (p.ej., una composición que comprende ketamina) para terapia como tal, puede ser preferente formular la composición en una formulación farmacéutica, p.ej., mezclada con un excipiente, diluyente o vehículo farmacéuticamente adecuado seleccionado considerando la ruta prevista de administración y la práctica farmacéutica normal. En Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21ª ed., 2005, Lippincott, Williams & Wilkins, Phila., PA se describen vehículos adecuados y sus formulaciones. Por consiguiente, en un aspecto, una composición farmacéutica o formulación comprende al menos una composición activa de ketamina en asociación con un excipiente, diluyente y/o vehículo farmacéuticamente aceptable. El excipiente, diluyente y/o vehículo debe ser "aceptable" en el sentido de ser compatible con los demás ingredientes de la formulación y no debe ser nocivo para su receptor.

Para la administración *in vivo* a seres humanos, se puede formular las composiciones de acuerdo con los métodos conocidos empleados para preparar composiciones farmacéuticamente útiles. Se puede diseñar las composiciones para que sean de corta actuación, liberación rápida, actuación prolongada o liberación sostenida. Por tanto, las formulaciones farmacéuticas se pueden formular también para liberación controlada y para lenta liberación.

Cuando se formula en una composición farmacéutica o formulación, se puede mezclar ketamina con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable. El término "vehículo" se refiere a un diluyente, adyuvante, excipiente o portador con el que se administra el compuesto. Dichos vehículos farmacéuticos pueden ser líquidos estériles, como agua y aceites, incluyendo los derivados de petróleo, de origen animal, vegetal o sintético, como aceite de cacahuete, aceite de soja, aceite mineral, aceite de sésamo, y similares. Preferentemente, se emplea como vehículos agua, o solución acuosa, soluciones salinas o soluciones acuosas de dextrosa y glicerol, particularmente para soluciones inyectables. Otros ejemplos de vehículos incluyen, pero sin limitación, cualquiera entre una serie de vehículos farmacéuticos convencionales, como soluciones salinas tamponadas con fosfato estériles, agua bacteriostática, y similares. Se pueden emplear diversos vehículos acuosos, p.ej., agua, agua tamponada, solución salina 0,4 %, glicina 0,3 %, y similares.

Las composiciones y formulaciones descritas en el presente documento pueden ser para administración por vía oral (sólidas o líquidas), parenteral (intramuscular, intraperitoneal, intravenosa (IV) o inyección subcutánea), transdérmica (ya sea pasiva o por iontoforesis o electroporación), transmucosa (nasal, intranasal, vaginal, rectal o sublingual) o rutas de administración por inhalación o empleando insertos bioerosionables y se puede formular en formas farmacéuticas apropiadas para cada ruta de administración. La ruta más adecuada en un caso determinado dependerá del hospedador en particular y la naturaleza y gravedad de las afecciones para los que se está administrando el principio activo. Las composiciones se pueden presentar convenientemente en formas farmacéuticas unitarias y prepararse a través de cualquiera de los métodos conocidos perfectamente en la especialidad de farmacia y utilizando vehículos y excipientes muy conocidos.

En general, las preparaciones de acuerdo con la presente invención incluyen soluciones, suspensiones o emulsiones acuosas y no acuosas estériles. Entre los ejemplos de disolventes o vehículos no acuosos se incluyen propileno glicol, polietileno glicol, aceites vegetales, como aceite de oliva y aceite de maíz, gelatina y ésteres orgánicos inyectables, como oleato de etilo. Dichas formas farmacéuticas pueden contener también opcionalmente adyuvantes, conservantes, humectantes, emulsionantes y agentes de dispersión. Las composiciones farmacéuticas se pueden esterilizar por ejemplo por filtración a través de un filtro de retención de bacterias, incorporando agentes de esterilización en las composiciones, por irradiación de las composiciones o calentando las composiciones. Se pueden fabricar utilizando agua estéril o algún medio inyectable estéril, inmediatamente antes de su uso.

Administración intravenosa

Una ruta de administración preferente de ketamina es la intravenosa (IV). Por tanto, se puede preparar también la ketamina en una formulación o composición farmacéutica apropiada para administración IV. Se puede mezclar ketamina con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable, tal como se ha descrito. A modo de ejemplo, se puede formular ketamina en una solución salina para administración intravenosa.

Administración intranasal

Un modo preferente de administración es la administración intranasal, es decir, a través de la mucosa nasal y a través de la ruta naso-cerebral directamente en el líquido cefalorraquídeo. Ming Ming Wen, Discov Med, "Olfactory Targeting Through Intranasal Delivery of Biopharmaceutical Drugs to the Brain - Current Development," 2011, 11:497-503. Tal como se explica en Wen, los fármacos administrados por vía intranasal pueden alcanzar el cerebro a través de rutas alternativas. En una de las rutas, se absorben los fármacos, p.ej., ketamina, sistémicamente tras la

absorción a través de los vasos sanguíneos del epitelio respiratorio nasal. Los fármacos entregados a través de esta ruta sistémica deben cruzar primero la barrera hematoencefálica antes de alcanzar el cerebro. En una ruta de entrega alternativa, los fármacos administrados por vía intranasal pueden ser transportados rápidamente al SNC a través de la conexión entre el epitelio olfativo en el techo de la cavidad nasal y el sistema trigeminal del cerebro. Esto permite una conexión directa sin sinapsis entre las neuronas olfativas y el cerebro. Por tanto, la ruta permite el transporte de agentes activos al cerebro sin pasar a través de la barrera hematoencefálica.

Los excipientes que pueden mejorar la administración intranasal de ketamina incluyen mucoadhesivos (p.ej., carbopol, carboximetil celulosa y hialuronano), potenciadores de la penetración que mejoran la permeabilidad y biodisponibilidad de ketamina tras el contacto de la mucosa nasal (p.ej., aceite de menta, N-tridecil-beta-D-maltosida y hexarelina). El quitosano, por ejemplo, tiene propiedades tanto mucoadhesivas como de potenciación de la penetración. Otros agentes que se pueden utilizar en las formulaciones para entrega intranasal incluyen liposomas (p.ej., liposomas catiónicos y liposomas revestidos con polietilén glicol (PEG), vasoconstrictores (p.ej., fenilefrina), para limitar la absorción a través de la ruta sistémica y aumentar la absorción a través del epitelio olfativo. Otras formulaciones y métodos adicionales para la administración intranasal se encuentran en Iium, L., J Pharm Pharmacol, 56:3-17, 2004 y Iium, L., Eur J Pharm Sci 11:1-18, 2000.

Se pueden emplear formulaciones intranasales tanto líquidas como en polvo. La ketamina, por ejemplo, se puede combinar con un agente de dispersión o dispersante y administrarse por vía intranasal en una formulación de aerosol optimizada para administración intranasal.

Una formulación de aerosol líquida intranasal contiene ketamina y un agente de dispersión en un diluyente fisiológicamente aceptable. Las formulaciones aerosolizadas se descomponen en partículas líquidas o sólidas para asegurar que la dosis aerosolizada alcanza realmente las membranas mucosas de los pasos nasales. La expresión "partícula de aerosol" se emplea para describir las partículas líquidas y sólidas adecuadas para administración intranasal, es decir, las que alcanzan las membranas mucosas. Otras consideraciones, como la construcción del dispositivo de entrega, componentes adicionales de la formulación y características de partícula son importantes. Estos aspectos de la administración intranasal de un fármaco son muy conocidos en la técnica y la manipulación de formulaciones, los medios de aerosolización y la construcción de un dispositivo de entrega requiere sobre todo una experimentación de rutina por parte de las personas expertas en la materia.

La formulación intranasal de aerosoles se puede preparar como una formulación en polvo seco que comprende una forma de ketamina en polvo finamente dividida y un dispersante. Por ejemplo, la formulación en polvo seca puede comprender un polvo seco finalmente dividido que contiene ketamina, un agente de dispersión y también un agente formador de volumen. Los agentes formadores de volumen útiles en conjunción con la presente formulación incluyen agentes como lactosa, sorbitol, sacarosa o manitol, en cantidades que faciliten la dispersión del polvo desde el dispositivo.

Las formulaciones nasales se pueden administrar con la ayuda de un dispositivo de entrega, p.ej., un dispositivo de aerosol. Se puede emplear cualquier forma de aerosolización conocida en la técnica, incluyendo, pero sin limitación, botellas con atomizador, nebulización, atomización o aerosolización con bomba de una formulación líquida y aerosolización de una formulación de polvo seco.

Las formulaciones nasales pueden administrarse, por ejemplo, utilizando una botella de plástico flexible con una apertura dimensionada para aerosolizar una formulación de aerosol formando un pulverizador cuando se aprieta. Normalmente, la apertura se encuentra en la parte superior de la botella y la parte superior está ahusada generalmente para encajar parcialmente en los pasos nasales para una administración eficiente de la formulación de aerosol.

Un dispositivo útil para la administración intranasal es una botella dura y pequeña en la que se fija un dosificador pulverizador. En una realización, la dosis dosificada se entrega retirando la solución de ketamina hacia una cámara en un volumen definido, teniendo dicha cámara una apertura dimensionada para aerosolizar y formulación de aerosol para formar una pulverización cuando se comprime el líquido en la cámara. La cámara se comprime para administrar la ketamina. En una realización específica, la cámara es una disposición de pistón. Dichos dispositivos están disponibles en el mercado.

Un dispositivo preferente para la entrega intranasal de composiciones y formulaciones es el aparato OptiNose, que está disponible en el mercado por OptiNose US Inc. (Yardley, PA).

Otros dispositivos útiles para la administración de una dosis intranasal consisten en un dispositivo automático mucoso que proporciona atomización de solución tópica a través de las membranas mucosas nasal y orofaríngea que produce un tamaño de partícula típico de 30 micrómetros. Un ejemplo de dicho dispositivo es el dispositivo LMA MAD Nasal™ (LMA Company, San Diego, CA), que produce un tamaño de partícula típico de 30 micrómetros, tiene un espacio muerto de sistema de 0,09 ml, un diámetro de punta de aproximadamente 3/16" (4 mm) y una longitud de aplicador de aproximadamente 1-3/4" (44 mm).

En otra realización, se consigue la entrega del fármaco intranasal tomando una medicación solubilizada (forma líquida) o goteando en la nariz unas gotas cada vez, lo cual permite que descienda hacia la mucosa nasal. Para ello se puede utilizar p.ej., una jeringuilla.

- 5 En ciertas realizaciones, la presente invención proporciona formulaciones de aerosol líquidas o en polvo y formas farmacéuticas para administración intranasal (p.ej., para su uso en el tratamiento de pacientes que padecen TEPT). En general, estas formas de dosis contienen ketamina en un diluyente farmacéuticamente aceptable. Entre los diluyentes farmacéuticamente aceptables de dichas formulaciones de aerosol líquidas se incluyen, sin limitación, agua estéril, solución salina, solución salina tamponada, solución de dextrosa y similares. En una realización
- 10 específica, se puede utilizar un diluyente en la presente divulgación y/o en una formulación farmacéutica de la presente divulgación es solución salina tamponada con fosfato o una solución salina tamponada generalmente en el intervalo de pH 7,0-8,0 o agua. La presente divulgación contempla el uso de cualquier diluyente adecuado conocido en la especialidad para administración intranasal.
- 15 Las formulaciones pueden incluir también otros agentes, ingredientes y/o componente, p.ej., que son útiles para mantener el pH, para la estabilización de la solución o para la regulación de la presión osmótica, incluyendo, pero sin limitación, sales, como cloruro sódico o cloruro potásico e hidratos de carbono, como glucosa, galactosa o manosa, y similares.
- 20 Las formulaciones para administración intranasal pueden incluir un “potenciador de penetración mucosa”, es decir, un reactivo que aumenta la tasa o facilidad de penetración transmucosa de ketamina, como por ejemplo, pero sin limitación, una sal biliar, un ácido graso, un tensioactivo o un alcohol. Entre los ejemplos de potenciadores de la penetración se incluyen colato sódico, dodecil sulfato sódico, desoxicolato sódico, taurodesoxicolato, glicolato sódico, dimetilsulfóxido o etanol.
- 25 Las formulaciones divulgadas en el presente documento, p.ej., formulaciones intranasales, pueden incluir un dispersante. Preferentemente, un dispersante es farmacéuticamente aceptable. Los agentes de dispersión adecuados son muy conocidos en la especialidad e incluyen, sin imitación, tensioactivos y similares. Dichos tensioactivos se utilizan generalmente para reducir la agregación superficial inducida causada por la atomización de la solución que forma un aerosol líquido. Entre los ejemplos de dichos tensioactivos se incluyen, pero sin limitación, ésteres y alcoholes de ácido graso de polioxietieno y ésteres de ácido graso de polioxietien sorbitano. Las cantidades de tensioactivos utilizadas variarán, encontrándose generalmente en el intervalo de 0,001 y 4 % en peso de la formulación. Los tensioactivos adecuados son muy conocidos dentro de la técnica y se pueden seleccionar sobre la base de las propiedades deseadas, dependiendo de la formulación específica.
- 30
- 35

Administración oral

- Se contemplan para su uso en el presente documento formas farmacéuticas sólidas orales, que se describen de manera general en Remington's Pharmaceutical Sciences, 18ª Ed. 1990 (Mack Publishing Co. Easton PA 18042) en el capítulo 89). Las formas farmacéuticas sólidas incluyen comprimidos, cápsulas, píldoras, trociscos o grageas, obleas, aglomerados, polvos o gránulos. Un ejemplo de formulación de gragea se describe en Chong et al. Clin Drug Investig. 2009; 29(5):317-24. Asimismo, se puede utilizar encapsulación liposomal y proteinoide para formular las composiciones de la presente invención (como, por ejemplo, microesferas protenoides, notificadas en la patente estadounidense No. 4.925.673). Se puede utilizar encapsulación liposomal y los liposomas pueden derivarse de diversos polímeros (p.ej., patente estadounidense No. 5.013.556). Marshall, K. In: Modern Pharmaceutics editado por G.S. Banker and C.T. Rhodes capítulo 10, 1979 proporciona una descripción de posibles formas farmacéuticas sólidas para fines terapéuticos. En general, la formulación incluye el agente terapéutico e ingredientes inertes que permiten la protección contra el entorno del estómago y la liberación de la materia biológicamente activa en el intestino.
- 40
- 45
- 50 Asimismo, se contemplan para su uso en el presente documento formas farmacéuticas líquidas para administración oral, incluyendo emulsiones, soluciones, suspensiones y jarabes farmacéuticamente aceptables, que pueden contener otros componentes, incluyendo diluyentes inertes; adyuvantes, agentes de humectación, emulsionantes y agentes de suspensión; así como agentes edulcorantes, aromatizantes, colorantes y perfumadores.
- 55
- Para las formulaciones orales, el emplazamiento de la liberación puede ser el estómago, el intestino delgado (el duodeno, el yeyuno o el íleo) o el intestino grueso. Las personas expertas en la materia disponen de formulaciones que no se disuelven en el estómago, pero que sí liberarán el material en el duodeno o en otra parte de los intestinos, p.ej., mediante el uso de un revestimiento entérico. Entre los ejemplos de ingredientes inertes más comunes que se utilizan como revestimientos entéricos se incluyen acetato y trimetato de celulosa (CAT), ftalato de hidroxipropilmetil celulosa (HPMCP), HPMCP 50, HPMCP 55, poli(ftalato acetato de vinilo) (PVAP), Eudragit L30D, Aquateric, ftalato acetato de celulosa (CAP), Eudragit L, Eudragit S y Shellac. Estos revestimientos pueden utilizarse como películas mixtas.
- 60
- 65 Se puede utilizar también un revestimiento o mezclas de revestimientos sobre los comprimidos, que no están previstos para proteger contra el estómago. Entre ellos se pueden incluir revestimientos de azúcar o revestimientos

que hacen que se puede tragar más fácilmente el comprimido. Las cápsulas pueden consistir en una cubierta dura (como por ejemplo gelatina) para entrega de terapéuticos secos (es decir, polvo), para formas líquidas se puede utilizar una cubierta de gelatina blanda. El material de cubierta de las obleas puede consistir en almidón espeso o en otro papel comestible. En cuanto a las píldoras, grageas, comprimidos moldeados o triturados de comprimido se pueden aplicar técnicas de concentración en húmedo. La formulación del material para administración de cápsula puede ser también un polvo, tapones ligeramente comprimidos o incluso comprimidos. Estos agentes terapéuticos se podrían preparar por compresión.

Se puede diluir o aumentar el volumen del agente terapéutico con un material inerte. Entre estos diluyentes se podrían incluir hidratos de carbono, especialmente, manitol, lactosa, lactosa anhidra, celulosa, sacarosa, dextranos modificados y almidón. Se pueden utilizar también ciertas sales inorgánicas como cargas, incluyendo trifosfato cálcico, carbonato de magnesio y cloruro sódico. Entre los diluyentes disponibles en el mercado se incluyen Fast-Flo, Emdex, STA-Rx 1500, Emcompress y Avicell.

Los disgregantes se pueden incluir en la formulación del agente terapéutico en una forma farmacéutica sólida. Los materiales utilizados como disgregantes incluyen, pero sin limitación, almidón, incluyendo el disgregante comercial a base de almidón Explotab. Se pueden utilizar glicolato de almidón sódico, Amberlite, carboximetil celulosa sódica, ultramilopectina, alginato sódico, gelatina, cáscara de naranja, carboximetil celulosa ácida, esponja natural y bentonita. Los disgregantes también pueden ser resinas de intercambio catiónico insolubles. Se pueden utilizar gomas en polvo como disgregantes y como aglutinantes y pueden incluir gomas en polvo, como agar, Karaya o tragacanto. Ácido alginico y su sal sódica también son útiles como disgregantes. Se pueden utilizar aglutinantes para mantener el agente terapéutico unido para formar un comprimido duro e incluyen materiales de productos naturales tal como acacia, tragacanto, almidón y gelatina. Otros incluyen metil celulosa (MC), etil celulosa (EC) y carboximetil celulosa (CMC). Se podrían utilizar tanto polivinil pirrolidona (PVP) como hidroxipropilmetil celulosa (HPMC) en soluciones alcohólicas para granular el péptido (o derivado).

Se puede incluir un agente anti-fricción en la formulación para evitar la adherencia durante el proceso de formulación. Se pueden utilizar lubricantes como una capa entre el péptido (o derivado) y la pared del troquel y, entre ellos se incluyen, pero sin limitación, ácido esteárico, incluyendo sus sales de magnesio y calcio, politetrafluoroetileno (PTFE), parafina líquida, aceites vegetales y ceras. Se pueden emplear también lubricantes solubles como lauril sulfato sódico, lauril sulfato de magnesio, polietilén glicol de varios pesos moleculares, Carbowax 4000 y 6000.

Se pueden añadir deslizantes que puedan mejorar las propiedades de flujo del fármaco durante la formulación y favorecer la reordenación durante la compresión. Los deslizantes pueden incluir almidón, talco, sílice pirogénica y silicoaluminato hidratado.

Para favorecer la disolución del agente terapéutico en el entorno acuoso se podría añadir un tensioactivo como agente humectante. Entre los tensioactivos se pueden incluir detergentes aniónicos como lauril sulfato sódico, dioctil sulfosuccinato de sodio y dioctil sulfonato de sodio. Entre los detergentes catiónicos que se podrían utilizar se incluyen cloruro de benzalconio o cloruro de bencetomio. La lista de posibles detergentes no iónicos que se podrían incluir en la formulación como tensioactivos es lauromacrogol 400, polioxil 40 estearato, aceite de ricino de polioxietileno hidrogenado 10, 50 y 60, monoestearato de glicerol, polisorbato 40, 60, 65 y 80, éster de ácido graso de sacarosa, metil celulosa y carboximetil celulosa. Estos tensioactivos podrían estar presentes en la formulación de la proteína o derivado o bien en solitario o bien como una mezcla de diferentes relaciones.

En la puesta en práctica de la presente invención se pueden utilizar formulaciones orales de liberación controlada. Se podría incorporar el agente terapéutico en una matriz inerte que permita la liberación o bien a través de un mecanismo de difusión o bien por mecanismos de lixiviación, p.ej., gomas. Se pueden incorporar asimismo en la formulación matrices de degradación lenta. Algunos revestimientos entéricos tienen también un efecto de liberación retardada. Otra forma de liberación controlada es a través de un método a base del sistema terapéutico Oros (Alza Corp.), es decir, se encierra el agente terapéutico en una membrana semipermeable que permite que el agua entre y presione el agente para que salga a través de una sola apertura pequeña debido a los efectos osmóticos.

Se pueden utilizar para la formulación otros revestimientos. Entre ellos se incluyen diversos azúcares que se podrían aplicar por revestimiento en bandeja. El agente terapéutico también puede proporcionarse como un comprimido revestido con película y los materiales utilizados en este caso se dividen en 2 grupos. Los primeros son materiales no entéricos, e incluyen metil celulosa, etil celulosa, hidroxietil celulosa, metil hidroxietil celulosa, hidroxipropil celulosa, hidroxipropil-metil celulosa, carboxi-metil celulosa sódica, providona y polietilén glicoles. El segundo grupo consiste en materiales entéricos que son por lo general ésteres de ácido ftálico. Se podría utilizar una mezcla de materiales para proporcionar el revestimiento de película óptimo. El revestimiento de película se podría llevar a cabo en un aparato de revestimiento en bandeja o en un lecho fluidizado o por revestimiento por compresión.

Administración transdérmica

En otra realización alternativa, la administración comprende administración transdérmica. Dicho tratamiento puede

administrarse en solitario o se puede suplementar con otras terapias antidepresivas, tal como se describe en el presente documento. La administración transdérmica incluye las modalidades transcutánea o transdérmica activa o pasiva, incluyendo, por ejemplo, parches y dispositivos de iontoforesis, así como aplicación tópica de pastas, ungüentos y pomadas.

Las personas expertas en la materia conocen las tecnologías generales para la entrega o administración transdérmica de un fármaco de un agente terapéutico a la piel. La entrega transdérmica de un fármaco ofrece una liberación controlada de un fármaco al paciente y los parches transdérmicos resultan cómodos para el usuario, son convenientes y no producen dolor y ofrecen una dosificación de varios días, lo cual tiene como resultado por lo general una mejor tolerancia por parte del paciente. Los usos de la invención para tratar a pacientes TEPT con una administración transdérmica de ketamina pueden incluir la administración de ketamina en la piel de la cara, la cabeza o el cuerpo. Dicha composición de ketamina puede administrarse en la piel de la cara, el cuero cabelludo, la región temporal, los brazos, el estómago, los muslos, la espalda el cuello y similares. Como piel de la cara adecuada se incluye la piel de la barbilla, el labio superior, el labio inferior, la frente, la nariz, la mejilla, la piel alrededor de los ojos, los párpados superiores, los párpados inferiores o combinaciones de los mismos. La piel adecuada del cuero cabelludo incluye la parte frontal del cuero cabelludo, el cuero cabelludo sobre la región temporal, la parte lateral del cuero cabelludo y combinaciones de ellos. La piel adecuada de la región temporal incluye las sienes y el cuero cabelludo sobre la región temporal y combinaciones de ellos. La ketamina puede formularse en un parche bioadhesivo o una tira bioadhesiva con una cubierta oclusiva. Alternativamente, la composición de ketamina transdérmica para su administración en la piel puede aplicarse como una pomada tópica, un gel tópico, una loción, una crema, una solución, un pulverizado, una pintura, una película, una hoja, un cosmético, para su aplicación sobre la piel en una capa con o sin vendaje oclusivo.

Se contempla también la administración intradérmica de composiciones que contienen ketamina. La administración intradérmica de un agente terapéutico se define como dentro o entre las capas de la piel. En contraste, la administración subcutánea se define como debajo de la capa inicial de la piel e intravenosa, es una administración sistémica en el torrente sanguíneo. La administración de agentes terapéuticos por inyección intradérmica, intravenosa o subcutánea es un medio común de entrega de fármaco y la puede realizar fácilmente el experto en la materia.

Las composiciones y la formulación descritas en el presente documento pueden ser administradas por un profesional sanitario o por el paciente. Se contempla expresamente que el paciente se auto-administre la ketamina para tratar TEPT. La administración intranasal y la administración a través de un parche transdérmica son particularmente adecuados para la auto-administración por parte del paciente.

Principios activos adicionales

Las formulaciones para su uso tal como se describe en el presente documento pueden incluir otros principios terapéuticos y farmacológicamente activos además de ketamina, tales como, pero sin limitación, agentes utilizados para terapia antidepresiva. Dichos agentes incluyen, sin limitación, antidepresivos: p.ej., inhibidores no selectivos de recaptación de amina biogénica, p.ej., antidepresivos tricíclicos como imipramina; serotonina, inhibidores selectivos de recaptación como fluoxetina (Prozac); inhibidores de monoamina oxidasa (MAO-I) como fenelzina; otros tipos de medicaciones antidepresivos, incluyendo antidepresivos atípicos. Aumento de antidepresivos con otras medicaciones, p.ej., litio, T3, T4, etc. Otras modalidades de tratamiento con efectos antidepresivos; tratamiento electro-convulsivo (ECT); terapia ligera; psicoterapia, p.ej., terapia cognitiva o interpersonal para TEPT.

Además, la administración de fármacos, notificada por mejorar o exacerbar los síntomas de un trastorno neuropsiquiátrico, incluyen pero sin limitarse a los compuestos antidepresivos como sales de litio, carbamazepina, ácido valproico, dietilamida de ácido lisérgico (LSD), p-clorofenilalanina, p-propilidopacetamida, derivados de ditiocarbamato, p.ej., FLA 63; fármacos anti-ansiedad, p.ej., diazepam; inhibidores de monoamina oxidasa (MAO), p.ej., iproniazid, clorgilina, fenelzina, tranilcipromina e isocarboxazid; bloqueadores de captación de amina biogénica; p.ej., antidepresivos tricíclicos como desipramina, imipramina y amitriptilina; antidepresivos atípicos como mirtazapina, nefazodona, bupropion; inhibidores de recaptación de serotonina p.ej., fluoxetina, venlafaxina y duloxetina; fármacos antipsicóticos como derivados de fenotiazina (p.ej., clorpromazina (torazina) y trifluopromazina), butirofenonas (p.ej., haloperidol (Haldol)), derivados de tioxanteno (p.ej., clorprotixeno), S y dibenzodiazepinas (p.ej., clozapina); benzodiazepinas; agonistas y antagonistas dopaminérgicos p.ej., L-DOPA, cocaína, anfetamina, a-metil-tirosina, reserpina, tetrabenazina, benzotropina, pargilina; agonistas y antagonistas noradrenérgicos p.ej., clonidina, fenoxibenzamina, fentolamina, tropolona.

En otra realización, las composiciones administradas comprenden compuestos, en particular, fármacos, notificados por mejorar o exacerbar los síntomas de un trastorno por estrés oxidativo. Dichos compuestos incluyen glutatona IS reducida (GSH), precursores de glutatona, p.ej., N-acetilcisteína; antioxidantes, p.ej., vitaminas E y C, beta caroteno y quinonas; inhibidores de peroxidación de membrana de lípidos, p.ej., 21-aminosteroide U74006F (mesilato de tirilazad) y lazaroides; antioxidantes como mazingol; maleato de 2c dizocilpina; selegilina; sulfhidrilos N-acetileisteína y cisteamina; dimetiltiurea; EUK-8 a sintético, un complejo de salen-manganeso de bajo peso molecular; sucedáneo de peróxido de dismutasa de metaloproteína a base de manganeso sintético SC52608; barreos o

supresores de radicales libres, p.ej., pegorgotefina, tocotrienol, tocoferal, MDL 74,18, LY231617, MCI-186, AVS (nicaraven), allopurinol, rifampicina, oxipurinol, ácido hipocloroso o Cu humano recombinante, Zn-SOD.

Dosis

Las cantidades eficaces de ketamina en las composiciones que incluyen formulaciones farmacéuticas incluyen dosis que consiguen parcial o completamente el efecto terapéutico, profiláctico y/o biológico deseado. En una realización específica, una cantidad eficaz de ketamina administrada a un paciente con TEPT es eficaz para tratar uno o más signos o síntomas de TEPT. La cantidad real eficaz para una aplicación en particular depende de la afección que se vaya a tratar y la ruta de administración.

En cierto aspecto, la presente divulgación proporciona la administración de una dosis terapéuticamente eficaz de ketamina, es decir, una dosis eficaz para tratar TEPT. Las dosis específicas pueden ajustarse dependiendo del estado de la enfermedad, es decir, la gravedad de TEPT, la edad, el peso corporal, el estado de salud en general, el sexo y la dieta del paciente, los intervalos de dosis, las rutas de administración, la velocidad de excreción y las combinaciones de fármacos. Cualquiera de las formas farmacéuticas descritas en el presente documento que contiene cantidades eficaces de ketamina, ya sea en solitario o en combinación con uno o más agentes activos, entran perfectamente en los límites de la experimentación de rutina.

Una dosis inicial puede ser mayor, seguida de dosis de mantenimiento más reducidas. La dosis se puede administrar con un espaciamiento semanal o bisemanal, o se puede fraccionar en dosis más reducidas y administrarse diariamente, varias veces al día, semi-semanalmente, dos veces semanalmente, o trimestralmente, etc., para mantener el nivel de dosis eficaz. Las dosis preliminares se pueden determinar de acuerdo con pruebas con animales y el aumento a escala las dosis para administración a seres humanos se pueden realizar de acuerdo con las prácticas aceptadas en la técnica. En ciertas realizaciones, se puede administrar a un paciente 1 dosis, 2 dosis, 3 dosis, 4 dosis, 5 dosis, 6 dosis o más de una composición que contiene ketamina. Sin embargo, son posibles otros intervalos dependiendo de la respuesta del paciente al tratamiento. Por otra parte, una dosis inicial puede ser igual o más baja o más alta que la dosis de ketamina administrada posteriormente.

El número y frecuencia de la dosis se puede determinar sobre la base de la respuesta del paciente a la administración de la composición, p.ej., si mejoran uno o más de los síntomas del paciente y/o el paciente tolera la administración de la composición sin una reacción adversa; en algunos pacientes, una dosis única es suficiente, otros pacientes pueden recibir una administración diaria, varias veces al día, en días alternos, varias veces semanalmente, semanalmente, dos veces a la semana, semi-semanalmente o mensualmente de una composición que contiene ketamina tal como se describe en el presente documento. La duración y la frecuencia de tratamiento dependerán de la respuesta del paciente al tratamiento, es decir, si mejora la afección del paciente y/o uno o más síntomas de TEPT.

En un ejemplo de pauta posológica, se utiliza una dosis inicial de ketamina para tratar TEPT, seguido de titulación a una dosis más baja de ketamina para mantener el tratamiento de TEPT. Dicho régimen puede ser útil particularmente por ejemplo para su uso como altas dosis de ketamina para tratar síntomas agudos de TEPT, seguido de titulación a una dosis más baja de ketamina, para tratar síntomas crónicos de TEPT.

En algunos aspectos, una dosis de ketamina para tratar TEPT es aproximadamente 0,001 to aproximadamente 2 mg/kg de peso corporal, de 0,01 a aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal o de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,7 mg/kg de peso corporal. Se puede administrar a una persona (p.ej., un paciente) que padece TEPT (incluyendo auto-administración) una dosis de ketamina, por ejemplo, aproximadamente 0,01 mg por kg de peso corporal (mg/kg), aproximadamente 0,05 mg/kg, 0,1 mg/kg, aproximadamente 0,2 mg/kg, aproximadamente 0,3 mg/kg, aproximadamente 0,4 mg/kg, aproximadamente 0,5 mg/kg, aproximadamente 0,6 mg/kg, aproximadamente 0,7 mg/kg, aproximadamente 0,8 mg/kg, aproximadamente 0,9 mg/kg, aproximadamente 1,0 mg/kg, aproximadamente 1,1 mg/kg, aproximadamente 1,2 mg/kg, aproximadamente 1,3 mg/kg, aproximadamente 1,4 mg/kg, aproximadamente 1,5 mg/kg, aproximadamente 1,6 mg/kg, aproximadamente 1,7 mg/kg, aproximadamente 1,8 mg/kg, aproximadamente 1,9 mg/kg, aproximadamente 2 mg/kg o aproximadamente 3 mg/kg.

En otra realización, la dosis total de ketamina por administración nasal se encuentra en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 250 mg. Según un ejemplo no exhaustivo, se contempla específicamente una dosis de ketamina de 1 mg, 2 mg, 4 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, 100 mg, 110 mg, 120 mg, 130 mg, 140 mg, 150 mg, 160 mg, 170 mg, 180 mg, 190 mg, 200 mg, 210 mg, 220 mg, 230 mg, 240 mg y 250 mg.

En ciertas realizaciones, una dosis intranasal o intravenosa de ketamina para un paciente de 80 kg peso corporal es igual o superior a aproximadamente 40 mg, por ejemplo, aproximadamente 45 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, 100 mg, 110 mg, 120 mg, 130 mg, 140 mg, 150 mg, 160 mg, 170 mg, 180 mg, 190 mg, 200 mg, 210 mg, 220 mg, 230 mg, 240 mg o 250 mg.

En ciertas realizaciones, se contempla una administración intranasal de 8-32 mg de ketamina, que corresponde a 0,13 a 0,53 mg/kg de peso corporal.

En algunos aspectos, una dosis de esketamina para tratar TEPT es de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 2 mg/kg corporal, de 0,01 a aproximadamente 1 mg/kg de peso corporal o de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,7 mg/kg de peso corporal. Se puede administrar a una persona (p.ej., paciente) que padece de TEPT (incluyendo auto-administración) una dosis de esketamina, por ejemplo, de aproximadamente 0,01 mg por kg de peso corporal (mg/kg), aproximadamente 0,05 mg/kg, 0,1 mg/kg, aproximadamente 0,2 mg/kg, aproximadamente 0,3 mg/kg, aproximadamente 0,4 mg/kg, aproximadamente 0,5 mg/kg, aproximadamente 0,6 mg/kg, aproximadamente 0,7 mg/kg, aproximadamente 0,8 mg/kg, aproximadamente 0,9 mg/kg, aproximadamente 1,0 mg/kg, aproximadamente 1,1 mg/kg, aproximadamente 1,2 mg/kg, aproximadamente 1,3 mg/kg, aproximadamente 1,4 mg/kg, aproximadamente 1,5 mg/kg, aproximadamente 1,6 mg/kg, aproximadamente 1,7 mg/kg, aproximadamente 1,8 mg/kg, aproximadamente 1,9 mg/kg, aproximadamente 2 mg/kg o aproximadamente 3 mg/kg.

En otra realización, la dosis total de esketamina por administración intranasal se encuentra en el intervalo de aproximadamente 1 a aproximadamente 250 mg. A modo de ejemplo no exhaustivo, se contempla específicamente una dosis de esketamina de 1 mg, 2 mg, 4 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg, 20 mg, 25 mg, 30 mg, 35 mg, 40 mg, 45 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, 100 mg, 110 mg, 120 mg, 130 mg, 140 mg, 150 mg, 160 mg, 170 mg, 180 mg, 190 mg, 200 mg, 210 mg, 220 mg, 230 mg, 240 mg y 250 mg.

En otra realización, la dosis total de ketamina por administración intranasal se encuentra en el intervalo de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 250 mg, de aproximadamente 10 a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 15 a aproximadamente 175 mg, de aproximadamente 20 a aproximadamente 175 mg, de aproximadamente 25 a aproximadamente 150 mg, de aproximadamente 25 a aproximadamente 125 mg, de aproximadamente 25 a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 50 a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 75 mg, de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 100 mg o de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 200 mg.

En otra realización, la dosis total de esketamina por administración intranasal se encuentra en el intervalo de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 300 mg, de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 250 mg, de aproximadamente 10 a aproximadamente 200 mg, de aproximadamente 15 a aproximadamente 175 mg, de aproximadamente 20 a aproximadamente 175 mg, de aproximadamente 25 a aproximadamente 150 mg, de aproximadamente 25 a aproximadamente 125 mg, de aproximadamente 25 a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 50 a aproximadamente 100 mg, de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 75 mg, de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 100 mg o de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 200 mg.

En ciertas realizaciones, una dosis intranasal o intravenosa de esketamina para un paciente de aproximadamente 70-80 kg peso corporal es igual o superior a aproximadamente 40 mg, por ejemplo, aproximadamente 45 mg, 50 mg, 55 mg, 60 mg, 65 mg, 70 mg, 75 mg, 80 mg, 85 mg, 90 mg, 95 mg, 100 mg, 110 mg, 120 mg, 130 mg, 140 mg, 150 mg, 160 mg, 170 mg, 180 mg, 190 mg, 200 mg, 210 mg, 220 mg, 230 mg, 240 mg o 250 mg.

En ciertas realizaciones, se contempla la administración intranasal de 8-32 mg de esketamina, que corresponde a 0,13 a 0,53 mg/kg de peso corporal. En otra realización, se contempla la administración intranasal de una dosis total de entre aproximadamente 50-75 mg de esketamina, que corresponde a entre aproximadamente 0,83 y 1,25 mg/kg de peso corporal. En otra realización, se contempla la administración intranasal de una dosis total de entre aproximadamente 50-75 mg de esketamina, que corresponde a entre aproximadamente 0,74 y 1,1 mg/kg de peso corporal.

En ciertas realizaciones, se contempla la administración intranasal de 8-32 mg de ketamina, que corresponde a 0,13 to 0,53 mg/kg de peso corporal. En otra realización, se contempla la administración intranasal de una dosis total de entre aproximadamente 50-75 mg de ketamina, que corresponde a entre aproximadamente 0,83 y 1,25 mg/kg de peso corporal. En otra realización, se contempla la administración intranasal de una dosis total de entre aproximadamente 50-75 mg de ketamina, que corresponde a entre aproximadamente 0,74 y 1,1 mg/kg de peso corporal.

Preferentemente, se titula la dosis de ketamina eficaz bajo la supervisión de un médico o un profesional sanitario, de modo que se determina de forma precisa la dosis óptima para la aplicación en particular. Por lo tanto, la presente divulgación proporciona una dosis adecuada para cada persona individual (p.ej., paciente).

Una vez establecido el intervalo de dosificación, una ventaja de las composiciones para la administración intranasal de ketamina y el tratamiento por administración intranasal es que el paciente puede administrarse (p.ej., auto-administrarse) ketamina sobre la base de dosis-efecto según sea necesario. Por lo tanto, la frecuencia de administración queda bajo el control del paciente. Otra ventaja más en particular es que la administración intranasal de ketamina no es invasiva y facilita que ketamina cruce la barrera hematoencefálica.

Es posible que se produzcan efectos adversos moderados de ketamina, p.ej., disforia y/o alucinaciones, a veces denominados "sueños de ketamina", tras la administración de una dosis superior a 50 mg de ketamina y, normalmente, se requieren dosis superiores a 100 mg de ketamina de la dosis intranasal total. Cuando se administra ketamina para tratar TEPT, preferentemente se administra una dosis que sea eficaz para tratar TEPT, pero que sea inferior al nivel que dé como resultado dichos efectos secundarios. Es posible, sin embargo, que se puedan administrar dosis más altas de ketamina, en particular, como respuesta a un episodio agudo de TEPT. Por tanto, la co-administración de ketamina con los agentes adicionales de los que se han expuesto ejemplos puede indicarse para conseguir efectos de ketamina anti-TEPT beneficiosos sin efectos secundarios de este agente.

10 *Usos para el tratamiento de Trastorno de estrés postraumático*

Los usos para tratar a un paciente humano con TEPT están dirigidos a utilizar ketamina para reducir o eliminar al menos un síntoma de TEPT en el paciente. Se puede administrar ketamina como una mezcla racémica de (S)-ketamina y (R)-ketamina o como un enantiómero de ketamina enriquecido enantioméricamente. Se puede enriquecer una composición hasta que sea por ejemplo 90 %, 95 %, 99 %, 99,9 o 99,99 % de cada uno de los enantiómeros (S)-ketamina y (R)-ketamina.

En una realización específica, un uso para el tratamiento de un paciente humano con TEPT está dirigido a utilizar esketamina para reducir o eliminar al menos un síntoma de TEPT en el paciente.

En ciertas realizaciones, una composición que comprende ketamina se administra por vía intranasal o intravenosa a una persona que padece TEPT. En algunas realizaciones, se co-administra uno o más agentes activos secundarios, como por ejemplo uno de los que se han descrito anteriormente, a un paciente, en una terapia de combinación. Tal como se ha explicado, "co-administrado" no significa necesariamente que los fármacos y/o terapias se administren en una forma combinada (es decir, se pueden administrar separadamente, es decir, como composiciones o formulaciones por separado) o juntas (la misma formulación o composición) en los mismos sitios o en sitios diferentes). En una realización, se administra a una persona que padece TEPT una terapia de combinación que comprende ketamina y un agente antidepresivo (p.ej., ISRS).

En otras realizaciones, la presente divulgación contempla también el uso profiláctico de composiciones y formulaciones que contienen ketamina divulgadas en el presente documento. Por ejemplo, en ciertas realizaciones, se proporcionan en la presente invención usos de ketamina para inhibir el desarrollo de un trastorno de estrés postraumático (TEPT) en un paciente humano que comprende la administración intranasal o intravenosa a un sujeto que necesita de dicha inhibición de una composición que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de ketamina para inhibir el desarrollo de TEPT y/o el desarrollo de uno o más síntomas de tipo TEPT, donde la cantidad terapéuticamente eficaz es un intervalo de dosis de entre aproximadamente 0,1 mg/kg al día a aproximadamente 3,0 mg/kg/día. Por lo tanto, en ciertas realizaciones, por ejemplo, se puede administrar al paciente (incluyendo auto-administración), una composición o formulación que comprende una cantidad terapéuticamente eficaz de ketamina antes de una situación en la que el paciente puede tener probabilidad de exponerse a un estrés traumático, como puedan ser personal militar o más expuesto, inmediatamente después de la exposición a un estrés traumático, y/o cuando el paciente siente que van a aparecer los síntomas TEPT.

En realizaciones específicas, se alivian los síntomas de TEPT en el curso de 2 horas tras la administración de ketamina. Tal como se divulga en el presente documento, se puede aliviar los síntomas de TEPT de forma simultánea a la administración de ketamina.

El tratamiento de TEPT puede conseguirse con la administración de una dosis única de ketamina. Alternativamente, se pueden administrar dosis múltiples de ketamina. La administración de una dosis única de ketamina puede ser suficiente para aliviar los efectos de TEPT durante 7 días, 2 semanas o en algunos casos, más tiempo.

La administración IV de ketamina puede tener lugar sobre la base de que sea necesario, p.ej., cuando aparecen los síntomas de TEPT. Para la administración IV, se puede administrar ketamina (p.ej., dosis de al menos 0,5 mg/kg) durante un período de 40 minutos. La administración IV puede continuarse durante hasta 1 semana o más. La administración IV de ketamina se puede llevar a efecto también al menos dos veces, al menos tres veces, al menos cuatro veces, al menos cinco veces, al menos seis veces, al menos siete veces semanalmente y se puede continuar durante un período de dos, tres, cuatro, cinco, seis, siete, ocho, nueve o 10 semanas o más. No se ha observado que la administración IV de ketamina cause eventos adversos graves. Los efectos secundarios observados son normalmente moderados, p.ej., euforia, BP elevado, aumento de la libido, perturbaciones en la percepción y, además, estos efectos declinan normalmente al cabo de 80 minutos tras la infusión.

La administración de ketamina intranasal puede realizarse sobre la base de que sea necesario, p.ej., cuando aparecen los síntomas de TEPT. En realizaciones específicas, se administra ketamina al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete, al menos ocho, al menos nueve veces en catorce días. En otras realizaciones, se administra la ketamina al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete, al menos ocho, al menos nueve veces en veintidós días. En otras realizaciones, se administra la ketamina intranasal, al menos una vez al día, al menos dos veces al día, al menos tres veces, al día

o más. En otras realizaciones, se administra la ketamina intranasal al menos una vez a la semana, al menos dos veces a la semana, al menos tres veces semanalmente o más frecuentemente. En otra realización, se administra la ketamina intranasal al menos dos veces al menos o al menos una vez al mes. El tratamiento se puede continuar todo el tiempo que se necesite.

Se puede utilizar la ketamina para tratar TEPT en combinación con un segundo agente. Cuando se utiliza en combinación con ketamina, se puede administrar un segundo agente como terapia adjunta de ketamina, es decir, se puede tratar simultáneamente a una persona que padece TEPT con ketamina y el segundo agente. Alternativamente, se puede tratar a una persona que padece TEPT inicialmente con ketamina, seguido del cese de tratamiento con ketamina y el inicio del tratamiento con un segundo agente. Dicho tratamiento puede garantizarse, por ejemplo, si el paciente presenta efectos secundarios no deseados o una reducida respuesta al tratamiento con ketamina. Alternativamente, en ciertas realizaciones, se utiliza ketamina para un tratamiento inicial para TEPT, p.ej., por administración de una, dos o tres dosis y se administra un segundo agente para prolongar el efecto de ketamina en la reducción de TEPT o, alternativamente, para reforzar el efecto de ketamina de reducción de TEPT. Las personas expertas en la materia reconocerán que son posibles otras variaciones de las pautas presentadas, p.ej., iniciar el tratamiento de un paciente TEPT con ketamina, seguido de un periodo donde se trata al paciente con un segundo agente, como terapia adjunta al tratamiento con ketamina, seguido del cese del tratamiento con ketamina.

Entre los ejemplos de segundos agentes para su uso con ketamina para tratar TEPT se incluyen ansiolíticos, antidepresivos, incluyendo, por ejemplo, SRI, ISRS y litio. Entre los ejemplos específicos de segundos agentes para su uso con ketamina en el tratamiento de TEPT se incluyen paroxetina, sertralina, litio, riluzol, prazosin, lamotrigina e ifenprodil.

En ciertas realizaciones, se utiliza un segundo agente en combinación con ketamina para tratar TEPT o tras una fase de tratamiento inicial de TEPT con ketamina, donde el segundo agente refuerza el efecto positivo de ketamina en el tratamiento de TEPT o sostiene el efecto positivo de ketamina en el tratamiento de TEPT.

En realizaciones alternativas, se contempla la administración intravenosa, oral y transdérmica de ketamina. En una realización alternativa, la divulgación proporciona por tanto un uso de ketamina para tratar un paciente humano para TEPT, que comprende la administración intravenosa de una composición que comprende ketamina al paciente a una dosis suficiente para reducir o eliminar los síntomas de TEPT. En otra realización alternativa, la divulgación proporciona por tanto un uso de ketamina para tratar a un paciente humano para TEPT que comprende la administración transdérmica de una composición que comprende ketamina al paciente en una dosis suficiente para reducir o eliminar los síntomas de TEPT. En otra realización alternativa, la invención proporciona por tanto un uso de ketamina para tratar a un paciente humano para TEPT, que comprende la administración oral (p.ej., una forma de dosis líquido o sólido (p.ej., grageas) de una composición que comprende ketamina al paciente en una dosis suficiente para reducir o eliminar los síntomas de TEPT. En realizaciones más específicas, la ketamina está en un vehículo farmacéuticamente aceptable y se administra en una dosis de entre aproximadamente 0,1 mg/kg al día a aproximadamente 3,0 mg/kg/día.

El uso de ketamina divulgado en el presente documento se puede conseguir por administración intravenosa, oral o transdérmica de dosis múltiples de ketamina. La administración intravenosa, oral o la administración transdérmica de ketamina se puede realizar sobre la base de que sea necesario, p.ej., cuando aparecen los síntomas de TEPT. En realizaciones específicas, se administra ketamina al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete, al menos ocho, al menos nueve veces en catorce días. En otras realizaciones, se administra la ketamina al menos dos, al menos tres, al menos cuatro, al menos cinco, al menos seis, al menos siete, al menos ocho, al menos nueve veces en veintiún días. En otras realizaciones, se administra la ketamina al menos una vez al día, al menos dos veces al día, al menos tres veces al día o más. En otras realizaciones, se administra la ketamina al menos una vez a la semana, al menos dos veces a la semana, al menos tres veces semanalmente o más frecuentemente. En otra realización, se administra la ketamina al menos dos veces al mes o al menos una vez al mes. El tratamiento puede continuar todo el tiempo que se necesite.

Normalmente, una persona que padece TEPT ha estado expuesta a un evento traumático en el que ha experimentado, ha sido testigo o ha tenido que hacer frente a un evento o a eventos que implican una amenaza real o amenaza de muerte o un daño grave o una amenaza contra la integridad física de él mismo o de otros y la respuesta de la persona implica un intenso temor, desamparo u horror. Normalmente, el evento traumático se vuelve a experimentar de forma persistente de una o más de las siguientes maneras: recuerdos angustiosos intrusivos y recurrentes del evento, incluyendo imágenes, pensamientos o percepciones, sueños angustiosos recurrentes del evento, actuar o sentir como si el evento traumático se repitiera recurrentemente (incluye una sensación de revivir la experiencia, ilusiones, alucinaciones, episodios retrospectivos disociativos, incluyendo los que tiene lugar al tomar conciencia o por intoxicación), angustia psicológica intensa al quedar expuesto a señales externas o internas que simbolizan o que se parecen a un aspecto del evento traumático, reactividad psicológica al quedar expuesto a las señales internas o externas que simbolizan o que se parecen a un aspecto del evento traumático. Una persona que padece TEPT evita de forma persistente los estímulos asociados con el trauma y adormece la alerta en general (que no estaba presente antes del trauma), tal como lo indican 3 o más de los siguientes; esfuerzo para evitar pensamientos, sentimientos o conversaciones asociadas con el trauma, esfuerzo por evitar actividades, lugares o

personas que despiertan el recuerdo del trauma, incapaz para recordar un aspecto importante del trauma, disminución significativa del interés o la participación en actividades importantes, sentimiento de desapego o extrañeza con los demás, un alcance de los afectos restringido (p.ej., incapacidad para tener sentimientos de amor), sensación de truncamiento del futuro (p.ej., no esperar que se va a tener una carrera, un matrimonio, hijos o una vida normal), síntomas persistentes de mayor nerviosismo (no estaba presente antes del trauma), tal como lo indica 2 o más de los siguientes; dificultad para caer y permanecer dormido, irritabilidad y arranques de furia, dificultad para concentrarse, hipervigilancia, respuestas sobresaltadas exageradas. La perturbación que ha durado al menos un mes causa angustia clínicamente significativa o deterioro en las áreas social, profesional y otras áreas importantes de funcionamiento. Entre los síntomas que se espera que disminuyan tras el tratamiento con ketamina incluyen re-
experimentación de la experiencia traumática en forma de memorias intrusivas, mareos, vueltas al pasado y reacciones físicas y emocionales desencadenadas por elementos que recuerdan el trauma; distanciamiento de los demás, menor interés en actividades y otras personas, abotargamiento de los sentimientos y evitación de elementos que puedan recordar al trauma; así como síntomas de hiperactivación, incluyendo interrupción del sueño, hipervigilancia, menor concentración y más reflejos de sobresalto.

En ciertas realizaciones, se puede determinar si el tratamiento de TEPT, tal como se divulga en el presente documento, es eficaz para determinar si se reduce o elimina uno o más síntomas de TEPT. Se pueden llevar a cabo evaluaciones psiquiátricas de un paciente en tratamiento con una terapia divulgada en el presente documento para determinar si es eficaz la terapia (p.ej., la administración IV o intranasal de ketamina). En ciertas realizaciones, se puede llevar a cabo la evaluación psiquiátrica antes del tratamiento, en el momento del tratamiento, durante el tratamiento y/o después del tratamiento. Cuando se lleva a cabo la evaluación psiquiátrica tanto antes del tratamiento como después (y/o durante) del tratamiento con una terapia tal como se divulga en el presente documento. Los resultados de la evaluación antes del tratamiento pueden proporcionar un valor basal para comparar los resultados de la evaluación durante y/o después del tratamiento. Sin embargo, en algunas realizaciones se lleva a cabo la evaluación psiquiátrica solamente después del tratamiento.

El uso de ketamina para tratar TEPT tal como se describe en el presente documento se utiliza también para tratar afecciones comórbidas que responden a ketamina. El trastorno depresivo mayor, por ejemplo, presenta comorbilidad con TEPT. En ciertas realizaciones, por ejemplo, los usos descritos en el presente documento pueden aplicarse por tanto para tratar TEPT y trastorno depresivo mayor comórbidos

A modo de ejemplo, se pueden realizar una o más de las siguientes evaluaciones psiquiátricas de un paciente, que son muy conocidas en la especialidad, antes y/o después de la administración de ketamina para determinar si se ha tratado TEPT. Entre los ejemplos de herramientas de evaluación psiquiátrica y cuestionarios utilizados para evaluar TEPT y síntomas de TEPT se incluyen los siguientes:

Mediciones

Se utilizan instrumentos de auto-informe validados y administrados por el médico, con el objetivo de medir el valor basal sintomatológicamente así como las acciones del fármaco sobre (1) la gravedad global del trastorno, (2) los síntomas nucleares de TEPT, y (3) el estado de ánimo deprimido. A continuación, se expone una descripción de los instrumentos utilizados. La Tabla 4 proporciona un compendio.

El **manual de diagnóstico y estadístico de enfermedades mentales (DMS-5)** incluye criterios de diagnóstico revisados para TEPT. Véase, American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5ª edición. Arlington, VA, American Psychiatric Association, 2013. Véase también ptsd.va.gov/professional/TEPT-overview/dsm5_criteria_ptsd.asp on the WorldWideWeb.

La **entrevista clínica estructurada para los trastornos del eje I de DSM-IV, edición paciente (SCID-P)** es una entrevista semi-estructurada que proporciona preguntas de sondeo así como preguntas de seguimiento que pregunta el médico para ayudar al diagnóstico. First et al., Structured Clinical Interview for DSM-IV TR Axis I Disorders, Research Version, Patient Edition (SCID-I/P). New York: New York State Psychiatric Institute, Biometrics Research; 2001. Incluye una visión global para obtener información sobre demografía, trabajo, trastornos principales, historia de enfermedades en el momento, historia pasada, historia de tratamiento y funcionamiento actual. El principal cuerpo de SCID-P incluye 9 módulos diseñados para diagnosticar 51 enfermedades mentales en total.

El **SCID-P para DSM-5** es la versión de paciente de SCID y es la siguiente edición del SCID modificada para incorporar nuevos criterios DSM-5.

La **escala TEPT administrada por el médico (CAPS)** es una entrevista clínica estructurada diseñada para evaluar las características esenciales de TEPT tal como se definen por DSM-IV. Weathers et al., Clinician Administered PTSD scale: a review of the first ten years of research. *Depress Anxiety*. 2001; 13 (3):132-156. La CAPS se puede utilizar para proporcionar valoraciones categóricas del estado de diagnóstico, así como un índice cuantitativo de la gravedad de los síntomas. Las puntuaciones de frecuencia e intensidad se derivan de cada síntoma individual. La puntuación total de CAPS se basa en una respuesta del individuo a 17 artículos con los que valora la frecuencia e

intensidad de los síntomas de TEPT en curso. Las subescalas de CAPS se utilizan para valorar las agrupaciones de síntomas específicos. El grupo de investigación de la invención tiene una extensa experiencia en el uso de CAPS a partir de estudios TEPT en curso. La puntuación total puede oscilar entre 0 y 136.

5 La **escala TEPT administrada por el médico para DSM-5 (CAPS-5)** es una entrevista estructurada de 30 artículos que se puede utilizar para hacer un diagnóstico de TEPT en curso (el último mes), para hacer un diagnóstico de TEPT del ciclo vital y para evaluar síntomas de TEPT a lo largo de la última semana. CAPS-5 es un cuestionario de 10 30 artículos que corresponde al diagnóstico de DSM-5 para TEPT. El lenguaje de CAPS-5 refleja tanto los cambios de los síntomas presentes como la adición de nuevos síntomas en DSM-5. CAPS-5 plantea preguntas pertinentes para evaluar el subtipo disociativo de TEPT (despersonalización y desrealización), pero ya no incluye otros síntomas asociados (p.ej., ausencias de la consciencia). Al igual que con las versiones anteriores de CAPS, las valoraciones de la gravedad de los síntomas de CAPS-5 se basan en la frecuencia de los síntomas y la intensidad (excepto para amnesia y menor interés, que se basan en la cantidad y la intensidad). Sin embargo, los artículos de CAPS-5 se evalúan con una sola puntuación de gravedad, en contraste con las versiones anteriores de CAPS que requerían 15 puntuaciones de frecuencia e intensidad por separado. Véase Weathers, F.W., et al (2013) The Clinician Administered PTSD scale for DSM-5 (CAPS-5). Entrevista disponible en el Centro Nacional para TEPT en ptsd.va.gov en WorldWideWeb.

20 La **escala TEPT de resultados de tratamiento (TOP-8)** es una breve escala administrada por el entrevistador diseñada específicamente para la evaluación de los signos y síntomas de TEPT que tienen lugar comúnmente que está sujeta a cambios de respuesta al tratamiento (Davidson, J. R., & Colket, J. T. (1997). The eight-item treatment-outcome post-traumatic stress disorder scale: A brief measure to assess treatment outcome in post-traumatic stress disorder. *International Clinical Psychopharmacology*, 12(1), 41-45). El TOP-8 comprende ocho artículos que miden cada uno de ellos en una escala de 0-4, con anclas definidas dadas para cada artículo. Los artículos son 25 representativos de las tres características nucleares de TEPT con una puntuación máxima posible de 32.

La **escala de valoración psiquiátrica de Hamilton para ansiedad (HAM-A)** es una medida de valoración por observación de la gravedad de la ansiedad cuyo uso está muy extendido. La escala consiste en 14 artículos. Cada artículo se valora en una escala de 0 a 4. Esta escala se administra para valorar la gravedad de la ansiedad y su mejora durante el curso de tratamiento. La puntuación total de HAM-A es la suma de 14 artículos y la puntuación oscila entre 0 y 56. Hamilton M. The Assessment of Anxiety-States by Rating. *Br J Med Psychol*. 1959; 32(1):50-55.

30 La **escala de valoración de depresión de Montgomery-Asberg (MADRS)** es un instrumento de 10 artículos para la evaluación de síntomas depresivos en adultos y para la valoración de cualquier cambio de estos síntomas. Montgomery S.A., et al. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*. 1979 abril; 134:382-389. Se valora cada uno de los 10 artículos en una escala de 0 a 6, con descripciones diferentes para cada artículo. Estas puntuaciones de los artículos individuales se suman para formar una puntuación total, que puede oscilar entre 0 y 60 puntos. El tiempo estimado para administrar esta escala es 20 minutos. La fiabilidad de la inter-valoración de la escala es alta y las puntuaciones se correlacionan significativamente con las de HAM-D. En los días 40 de infusión se utiliza MADRS modificado que excluye los artículos de sueño y apetito.

La **escala de valoración de manía de Young, 1 artículo (YMRS-1)** se utiliza para evaluar la elevación del estado de ánimo en los días de infusión. Young RC, et al. Rating-Scale for Mania - Reliability, Validity y Sensitivity. *Br J Psychiatry*. 1978; 133(NOV):429-435.

45 La **escala de valoración psiquiátrica breve (BPRS)** se utiliza para valorar los cambios de conducta agudos durante las infusiones. Overall JE et al., The Brief Psychiatric Rating-Scale. *Psychol Rep*. 1962; 10(3):799-812. Se utilizan cuatro artículos BPRS claves para los síntomas positivos (+) de psicosis: desorganización conceptual, conducta alucinatoria, suspicacia y contenido del pensamiento inusual. Se utilizarán también tres artículos que 50 representan los síntomas negativos (-) de psicosis: afectividad plana, renuncia emocional y retardación motora.

La **escala de estados disociativos administrados por el médico (CADSS)** se utiliza para medir los efectos disociativos durante las infusiones. Bremner JD, et al., Measurement of Dissociative States with the Clinician-Administered Dissociative States Scale (CADSS). *J Trauma Stress*. 1998; 11(1): 125-136. La escala incluye 19 55 preguntas y 8 puntuaciones de observación valoradas de 0 (no del todo) a 4 (extremadamente). CADSS mide el deterioro de la percepción del cuerpo, la percepción del entorno, la percepción del tiempo, el deterioro de la memoria y los sentimientos fuera de la realidad.

60 El **inventario de valoración del paciente de efectos secundarios (PRISE)** es un auto-informe del paciente que se utiliza para calificar los efectos secundarios identificando y evaluando la tolerabilidad de cada uno de los síntomas. Levine J, Schooler NR. SAFTEE: A technique for the systematic assessment of side effects in clinical trials. *Psychopharmacol Bull*. 1986; 22(2):343-381.

65 La **escala Impresión global clínica (CGI)** evalúa la respuesta al tratamiento en paciente psiquiátricos. El tiempo de administración es 2 minutos. La escala consiste en tres artículos: gravedad de la enfermedad (artículo 1); mejora global (artículo 2) e índice de eficacia (artículo 3). El artículo 1 se valora en una escala de siete puntos (1 = normal, 7

= entre los pacientes más extremadamente enfermos), al igual que el artículo 2 (1 = muy mejorado, 7 = mucho peor). Cada uno de ellos incluye una respuesta adicional de “no valorado”. El artículo 3 se valora en una escala de cuatro puntos (desde “ninguno” a “supera el efecto terapéutico”). Solamente se utilizan los artículos 1 (gravedad de CGI- o CGI S) y 2 (mejora de CGI- o CGI-I).

- 5 La **escala de impacto de eventos (IES)** es una de las medidas de reacciones de estrés a eventos traumáticos de auto-informe más ampliamente utilizadas. Horowitz M, Wilner N, Alvarez W. Impact of Event Scale: a measure of subjective stress. *Psychosom Med.* 1979 mayo; 41(3):209-218. Véase también, Weiss DS, Marmar CR. The Impact of Event Scale - Revised In: Wilson J. Keane TM, eds. *Assessing psychological trauma and TEPT.* New York: Guilford; 1996:399-411. Mide la intrusión y la evitación. Una revisión de 2002 que evaluaba sus propiedades psicométricas reveló una alta consistencia interna para ambas subescalas (intrusión: media α = 0,86; evitación: media α = 0,82), fiabilidad de prueba-repetición de prueba adecuada para intervalos de >1 año y buena validez interna y externa. Sundin EC, Horowitz MJ. Impact of Event Scale: psychometric properties. *Br J Psychiatry.* 2002 Mar; 180:205-209. Las correlaciones entre las subescalas IES y el diagnóstico TEPT valorado con CAPS son altas (>0,75). *Id.* El IES se considera particularmente útil como medida de los procesos intrusivos y de evitación que median entre la experiencia de trauma y el posterior ajuste. Joseph S. Psychometric evaluation of Horowitz's Impact of Event Scale: a review. *J Trauma Stress.* 2000 enero; 13(1):101-113. La puntuación total puede oscilar entre 0 y 75.
- 20 La **lista de trastornos de estrés postraumático (PCL-5)** es una medición de auto-informe de 17 artículos que refleja los síntomas DSM-5 de TEPT. PCL-5 mide los síntomas como respuesta a situaciones estresantes (Weathers, F., et al. (1993). The TEPT checklist (PCL): Reliability, validity and diagnostic utility. Annual Convention of the International Society for Traumatic Stress Studies, San Antonio, TX).
- 25 El **inventario rápido de sintomatología depresiva, auto-informe (QIDS-SR)** es un instrumento de auto-valoración de 16 artículos diseñado para evaluar la gravedad de síntomas depresivos presentes en los últimos siete días. Rush AJ, Trivedi MH, Ibrahim HM et al. The 16-Item quick inventory of depressive symptomatology (QIDS), clinician rating (QIDS-C) and self-report (QIDS-SR): a psychometric evaluation in subjects with chronic major depression. *Biol Psychiatry.* 2003; 54(5):573-583. Los 16 artículos cubren los nueve dominios de síntomas de la depresión mayor y se valoran en una escala de 0 a 3. La puntuación total oscila entre 0 y 27, con intervalos de 0-5 (normal), 6-10 (leve), 11-15 (moderada), 16-20 (moderada a grave) y 21+ (grave).
- 30 El **cuestionario de trauma infantil (CTQ)** es un instrumento de auto-informe de 28 artículos que evalúa el trauma infantil en las siguientes áreas: abuso físico, sexual y emocional y negligencia física y emocional. Bernstein DP, Stein JA, Newcomb MD et al. Development y validation of a brief screening version of the Childhood Trauma Questionnaire. *Child Abuse Negl.* 2003 Feb; 27(2):169-190. Se valora cada artículo en una escala de 1 (nunca es verdad) a 5 (muy a menudo es verdad). A continuación, se realiza el total de las 5 subescalas con puntuaciones que oscilan entre 5-25 para cada categoría traumática.
- 35 Las **escalas análogas visuales (VAS)** se utilizan para evaluar los cambios de estado subjetivo. Bond A, Lader M. The use of analogue scales in rating subjective feelings. *Br J Med Psychol.* 1974; 47(3):211-218. Son líneas horizontales de 100 mm marcadas proporcionalmente con la intensidad percibida de la experiencia subjetiva (0 = no del todo 10 = extremadamente) para los siguientes estados: de ansiedad, depresión, somnolencia, alto, hambriento, con náuseas.
- 40 La **escala de discapacidad de Sheehan (SDS)** es la medición de discapacidad de auto-informe utilizada con mayor frecuencia. Se ha demostrado que es sensible al deterioro y los cambios como resultado del tratamiento a lo largo de un amplio abanico de trastornos psiquiátricos. SDS pregunta solamente acerca de los niveles actuales de deterioro sin proporcionar ninguna indicación de si la persona lo ha hecho mejor o peor en el pasado, de modo que es una medición de resultados a corto plazo razonable que no se confunde con las impresiones de la historia. La variable dependiente es la puntuación total, que se basa en la suma de tres artículos de 10 puntos (trabajo, vida social y vida familiar), con puntuaciones más altas que reflejan una discapacidad mayor. Sheehan D. *The Anxiety Disease.* Nueva York, NY: Scribner; 1983.
- 45 La **escala de resiliencia de Connor-Davidson (CD-RISC)** es una escala de auto-informe de 25 artículos, cada uno de ellos valorados en una escala de 5 puntos (0-4) en la que las puntuaciones más altas reflejan una mayor resiliencia (Connor KM & Davidson, JRT. Development of a new resilience scale: the Connor-Davidson Resilience Scale (CD-RISC). *Depression and Anxiety.* 2003; 18: 71-82).
- 50 La **escala de inteligencia abreviada de Wechsler 2-prueba secundaria (WASI-2)** es una breve medición fiable del IQ para personas de 6 a 89 años de edad que tarda 15 minutos en completarse e incluye vocabulario (una estimación de las habilidades de fluidez verbal) y razonamiento de matriz (una estimación de las habilidades de la fluidez no verbal). Wechsler D. *Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence* San Antonio, TX: Psychological Corporation; 1999. Su uso está muy extendido en situaciones clínicas, educativas y de investigación. El coeficiente de fiabilidad promedio es 0,96 y la fiabilidad de prueba-prueba secundaria es 0,88.
- 55 La **escala de inteligencia abreviada de Wechsler 2-prueba secundaria (WASI-2)** es una breve medición fiable del IQ para personas de 6 a 89 años de edad que tarda 15 minutos en completarse e incluye vocabulario (una estimación de las habilidades de fluidez verbal) y razonamiento de matriz (una estimación de las habilidades de la fluidez no verbal). Wechsler D. *Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence* San Antonio, TX: Psychological Corporation; 1999. Su uso está muy extendido en situaciones clínicas, educativas y de investigación. El coeficiente de fiabilidad promedio es 0,96 y la fiabilidad de prueba-prueba secundaria es 0,88.
- 60
- 65

- La **prueba de aprendizaje verbal de Hopkins (HVLТ)** es una prueba de adquisición de memoria y recuperación retardada de palabras que se puede repetir. Se presenta a los sujetos la misma lista de 12 artículos para 3 pruebas de aprendizaje y se les pide cada vez que repitan los artículos de cada lista. A continuación, se administran las condiciones de retraso en el recuerdo y el reconocimiento. Las variables dependientes utilizadas en este estudio incluyen el aprendizaje total a lo largo de 3 pruebas (para la variable de adquisición) y la puntuación de retraso en la recuperación total (para el componente de recuperación). Brandt J, Benedict R. Hopkins Verbal Learning Test, Revisado. Odessa, FL: Psychological Assessment Resources; 1997.
- La **escala de perfil de estados de ánimo – bipolar (POMS – Bi)** mide los estados de ánimo y los sentimientos principalmente en situaciones clínicas, más que en situaciones no clínicas. Puede ayudar a determinar el estado psiquiátrico del individuo para terapia o se puede utilizar para comparar los perfiles de estado de ánimo asociados con diversos trastornos de personalidad. También es un instrumento útil para identificar los efectos de tratamientos con fármacos.
- El **inventario de cogniciones postraumáticas (PTCI)** es una escala de 33 artículos, que se valora en una escala de tipo Likert que oscila entre 1 (desacuerdo total) y 7 (totalmente de acuerdo). Las puntuaciones de la escala se forman para las tres subescalas, que presentan un alto grado de inter-correlación ($r_s = .57$ -.75).
- La escala de **cogniciones nuevas** es una escala piloto de 6 artículos, que se puntúa en una escala de tipo Likert que oscila entre 1 (nada en absoluto) a 4 (mucho). La escala se basa en el Inventario de crecimiento postraumático (PTGI) de la que se han seleccionado directamente artículos (se añadieron nuevos artículos a la escala también) y en COPE Breve (véase Carver, C.S. (1997) "You want to measure coping but your protocol's too long: Consider the brief COPE." International Journal of Behavioral Medicine 4; 92-100).
- La **encuesta de asistencia social de estudio de resultados médicos (MOS)** es una medición de auto-informe de 19 artículos diseñada para evaluar los niveles de asistencia social funcional. El MOS-SS tiene dos subescalas (asistencia social instrumental y emocional) para identificar los posibles déficits de asistencia social (Sherbourne, C.D. & Stewart, A.L. (1991). "The MOS Social Support Survey." Soc Sci Med 32(6): 705-714).
- La **prueba de propósito en la vida – formulario corto (PIL-SF)** es un formulario de 4 artículos abreviado de la prueba de propósito vital de 20 artículos. Esta escala pregunta a los entrevistados que informen acerca del grado en que han conseguido sus metas en la vida y el grado en el que perciben que su vida tiene sentido o un fin (Schulenberg et al 2010; Psychotherapy (Chic). 2008 Dic; 45(4):447-63).
- El **inventario de crecimiento postraumático (PTGI)- versión corta** es una versión abreviada de 10 artículos del cuestionario de auto-informe PTGI (ref.). Se pide a los encuestados que valoren en qué grado han cambiado como resultado del haber experimentado un evento en la vida muy estresante. Los artículos abarcan cambios positivos en cinco dominios: relación con los demás, nuevas posibilidades, fuerza personal, cambio espiritual y apreciación de la vida (Cann, A., et al. (2010). A short form of the Posttraumatic Growth Inventory. Anxiety, Stress & Coping, 23, 127-137).
- El **Cuestionario de la calidad de vida satisfacción y disfrute (Q-LES-Q)** es una medición de escala de auto-informe que mide el grado de disfrute y satisfacción que experimentan los sujetos en varias áreas del funcionamiento cotidiano. Las puntuaciones compendiadas son fiables y medidas válidas para estas dimensiones en un grupo de sujetos con depresión (Endicott J, et al. Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire: A New Measure. Psychopharmacology Bulletin; 1993; 29: 321-326).
- En otras realizaciones, la determinación de si la terapia divulgada en el presente documento es eficaz o no para tratar TEPT se puede basar en la auto-evaluación del paciente en tratamiento, p.ej., si el paciente informa que se ha tratado uno o más síntomas de su TEPT.
- Normalmente, el paciente y/o el médico del paciente, p.ej., observan los efectos de tratamiento con una composición o formulación divulgada en el presente documento dentro de un período de tiempo predeterminado desde el momento de la administración. Normalmente, el período de tiempo predeterminado comienza a las 2 horas de la administración y hasta 24 horas de la administración de la composición o formulación. En otras realizaciones, el período de tiempo predeterminado está dentro de 0,5 horas, 1 hora, 2,5 horas, 3 horas, 3,5 horas, 4 horas, 4,5 horas, 5 horas, 5,5 horas, 6 horas, 6,5 horas, 7 horas, 7,5 horas, 8 horas, 8,5 horas, 9 horas, 9,5 horas, 10 horas, 10,5 horas, 11 horas, 11,5 horas, 12 horas, 18 horas, 24 horas, 48 horas o 72 horas tras la administración de la composición o formulación.
- En otras realizaciones más, el período de tiempo predeterminado es dentro de 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, 7 días o 14 días tras la administración de la composición o formulación.
- En otras realizaciones más, el período de tiempo predeterminado está dentro de 1 minuto, 2 minutos, 3 minutos, 4 minutos, 5 minutos, 6 minutos, 7 minutos, 8 minutos, 9 minutos, 10 minutos, 15 minutos, 20 minutos, 25 minutos o 30 minutos tras la administración de la composición y formulación.

Valor predictivo deterioros de la memoria inducidos por ketamina en el resultado

Los recuerdos intrusivos repetidos de la exposición al trauma es uno de los síntomas nucleares de TEPT. Se sabe que los pacientes con TEPT presentan un deterioro de la memoria y el aprendizaje durante las pruebas neuropsicológicas. Estas perturbaciones de la memoria pueden deberse al menos parcialmente a la disregularización en las rutas glutamatérgicas. Además, los estudios experimentales han demostrado la interrupción de la memoria durante la infusión de ketamina, lo cual se cree que es resultado de la interferencia con los procesos de recuperación necesarios para recordar. Este efecto incluye probablemente la acción glutamatérgica sobre el hipocampo. Los efectos agudos de ketamina IV sobre la memoria en pacientes con TEPT bloquea sus recuerdos intrusivos angustiantes y al menos el contenido emocional asociado con ellos. El grado en que el deterioro de la memoria inducido por ketamina (medido utilizando una prueba de aprendizaje verbal de Hopkins) los días de infusión puede ser un predictor positivo del resultado.

Ejemplos

La presente divulgación se describe con más detalle a continuación en los ejemplos prácticos que tienen por objeto describir mejor la invención.

Ejemplo de referencia 1: Tratamiento de TEPT con ketamina intravenosa: Estudios de caso

En un estudio de infusión de ketamina en pacientes con tratamiento de depresión resistente (TRD), se administró ketamina (0,5 mg/kg IV) sin enmascaramiento y combinado con un tratamiento pre-infusión con una sola dosis oral de lamotrigina (300 mg) o placebo administrados en condiciones de doble ocultación. Se llevaron a cabo los análisis preliminares sobre una muestra de 16 pacientes. La ketamina redujo las puntuaciones de depresión clínica, según se midió utilizando la reducción de porcentaje en las puntuaciones de la escala de Valoración de depresión Montgomery-Asberg (MADRS) desde el valor basal a las 24 horas después de la infusión. El estado de ánimo auto-informado también mejoró, según se midió utilizando el Inventario rápido de síntomas depresivos, versión auto-informada (QIDS-SR). Una intensa correlación positiva entre el trauma infantil individual (abuso y/o negligencia) y la respuesta antidepressiva (MADRS: $r=0,55$, $p=0,03$; QIDS-SR: $r=0,59$, $p=0,02$).

Se midió el efecto de ketamina en las puntuaciones de la escala de valoración de ansiedad de Hamilton (HAM-A). Se observó una fuerte correlación positiva entre la magnitud de la reducción inducida por ketamina en las puntuaciones HAM-A y la historia personal del trauma infantil medido utilizando el Cuestionario de Trauma infantil (CTQ; $n=15$, $r=0,59$, $p=0,02$). En vista de estos resultados, se investigó un posible papel del trauma en la eficacia terapéutica de ketamina. Dos de cada cuatro pacientes TRD con CTQ máximo tuvieron el diagnóstico TEPT comórbido corriente. La paciente A sufría de recuerdos intrusivos angustiosos, pesadillas, vueltas al pasado, hipervigilancia, mala concentración y estado de ánimo depresivo. La paciente A describió su TEPT y los síntomas MDD como crónicos, pero con una intensificación con el tiempo como consecuencia de los eventos en curso en su vida. La paciente A tenía una puntuación CTQ de 81 en el momento basal. Durante la infusión de ketamina, cuando se le interrogó sobre los sentimientos de culpabilidad e indiferencia, la paciente A presentó una revisión cognitiva sorprendente y casi instantánea de eventos adversos de su vida.

Después de observar la magnitud del efecto terapéutico de ketamina en la Paciente A, se administró a pacientes TRD con un diagnóstico de TEPT comórbido actual una escala TEPT administrada por el médico (CAPS) y la escala de impacto de eventos (IES) antes y después de la infusión de ketamina. El paciente M tuvo una puntuación CTQ de 108, una puntuación CAPS de 81 (de 136) y una puntuación IES de 48 (de 75). El día después de la infusión con ketamina, el Paciente M informó que sentía una "distancia intelectual" del contenido emocional de los eventos traumáticos anteriores que le permitía sentir un mayor control. El Paciente M describió además sentirse aliviado de una compulsión a analizar continuamente su pasado, identificar maneras en las que podía haber esquivado el trauma y posteriormente castigarse a sí mismo por no haber evitado el trauma. Una semana después de la infusión, la puntuación CAPS del Paciente M había caído a 90 % y se pudo considerar una remisión (definida como CAPS < 20). Dos semanas después de la infusión, el Paciente M mantuvo su "distancia intelectual" del contenido emocional asociado con su trauma. El valor basal del Paciente M y las puntuaciones IES después de la infusión se presentan en la Tabla 1.

Tabla 1

	CAPS	IES
Valor basal (pre-ketamina)	81	48
+40 min (post-ketamina)		33
+240 min		3
+24 horas		16
+72 horas		5
+ 1 semana	8	5
+2 semanas	27	15

Los pacientes A y M fueron los dos pacientes con las reducciones en porcentaje inducidas con ketamina mayores en las puntuaciones MADRS, QIDS-SR y HAM-A en toda la muestra.

5 Ejemplo de referencia 2: Tratamiento de TEPT intravenoso con ketamina: Estudio controlado

Este ejemplo demuestra que la ketamina administrada IV inhibió los síntomas de TEPT. En pacientes con trastorno depresivo mayor comórbido, la administración IV de ketamina inhibió los síntomas tanto de TEPT como de MDD.

- 10 Se reclutó a pacientes con TEPT crónico en el estudio controlado. Los participantes candidatos fueron de edades comprendidas entre 18 y 55, tenían un diagnóstico primario de TEPT evaluado con la Encuesta Clínica estructurada para trastornos del Eje I DSM-IV-TR – Versión de paciente (SCID-I/P) (First et al., *supra*) y una puntuación de al menos 50 en la escala TEPT administrada por el médico (CAPS) (Weathers et al., *supra*). Los criterios de exclusión
- 15 incluyeron una historia durante todo el ciclo vital de trastorno psicótico o bipolar, bulimia actual o anorexia nerviosa, abuso o dependencia de alcohol en los tres meses anteriores, enfermedad médica inestable grave o apnea del sueño, ideas de suicidio u homicidas en la presentación o uso actual de medicaciones psicotrópicas. Todos los pacientes pasaron por un examen psíquico y una selección de laboratorio que incluyó análisis de rutina hematológicos, bioquímicos y toxicología de orina, así como un electrocardiograma para descartar enfermedades
- 20 médicas inestables y uso de principios activos. Para recibir la segunda infusión IV, se requirió una puntuación CAPS de al menos 50 antes de la segunda infusión. El consejo de Revisión Institucional de Mount Sinai aprobó el estudio y se obtuvo el consentimiento informado de todos los participantes del estudio.

Procedimientos

- 25 Se privó a los participantes del estudio de medicaciones psicotrópicas simultáneas durante dos semanas antes de la aleatorización y durante el período de duración del estudio. Para cada día de procedimiento, se asignó a los pacientes para que recibieran una sola infusión IV de clorhidrato de ketamina (0,5 mg/kg) o midazolam (0,045 mg/kg), administrado durante 40 minutos. El orden de las infusiones (ketamina - midazolam o midazolam - ketamina) se asignó aleatoriamente y las administraciones se separaron dos semanas. Se seleccionó midazolam
- 30 como control de placebo activo ya que sus parámetros fármaco-cinéticos y sus efectos de comportamiento no específicos son similares a los de ketamina. Únicamente la farmacia de investigación conoció la identidad del fármaco y todo el personal del estudio, incluyendo los investigadores, los anestesiólogos, los evaluadores, los pacientes, los analistas de datos tuvieron ocultación en cuanto al orden de aleatorización.
- 35 Una vez admitidos y tras un ayuno de toda la noche, se colocó un catéter permanente en la vena antecubital brazo no dominante. Se estableció el control del pulso, la presión sanguínea, el pulso-oximetría y ECG (véase Murrough J et al. Antidepressant efficacy of ketamina in treatment-resistant major depression: a two-site, randomized controlled trial. The American Journal of Psychiatry. 2013 Oct 1; 170(10):1134-42). Un evaluador entrenado administró las valoraciones durante la infusión y a los 240 minutos del inicio de la infusión. Un evaluador diferente, con ocultación
- 40 de las valoraciones durante la post-infusión en la infusión, administró valoraciones en valor de referencia pre-infusión, 24 horas (Día 1) post-infusión (antes de que salieran los pacientes del hospital), 48 horas (Día 2), 72 horas (Día 3) y 7 días (Día 7) post-infusión. Se administraron también las valoraciones a los 10 y 13 días después de la infusión, si bien los análisis de los datos se centraron en la primera semana post-infusión debido a la duración esperada de la acción de ketamina. Se dio instrucciones a los pacientes para que se abstuvieran de tomar
- 45 medicaciones psicotrópicas y de utilizar alcohol o sustancias de abuso durante el período de duración de la prueba. Tal como se ha descrito, los pacientes con una puntuación de ≥ 50 en CAPS 2 semanas tras la primera infusión recibieron una infusión del segundo fármaco de estudio. Se consideró que los pacientes cuyos síntomas permanecieron significativamente mejorados a las 2 semanas post-infusión, indicados por una puntuación de < 50 a las 2 semanas, habían completado el estudio tras una infusión.

Resultados

- El resultado principal fue la gravedad de síntoma de TEPT a las 24 horas post-infusión, evaluado con la escala de impacto de evento – Revisado (IES-R). Veinticuatro horas después de la infusión, se seleccionó como criterio de
- 55 valoración principal, ya que se esperó que la sedación aguda y otros efectos secundarios se hubieran resuelto, al mismo tiempo que se esperó que la posible mejora de los síntomas persistiera a las 24 horas. Las medidas de resultados secundarios incluyeron la escala de valoración de depresión de Montgomery-Asberg (MADRS), el Inventario rápido de sintomatología depresiva, auto-informe (QIDS-SR) y las escalas de gravedad de impresión global clínica (CGIS) y mejora (GCI-I) administradas por un médico del estudio a las 24 horas, 48 horas, 72 horas y 7
- 60 días post-infusión. Se administró también el IES-R a las 48 horas, 72 horas y 7 días post-infusión. Además, se administró CAPS 7 días post-infusión.

Se midieron los efectos secundarios generales y los posibles síntomas disociativos, psicotomiméticos y maníacos con el Inventario valorado por el paciente de efectos secundarios (PRISE), la escala de estados disociativos administrada por el médico (CADSS), escala de valoración psiquiátrico breve (BPRS) y artículo 1 de la escala de valoración de manía de Young (YMRS) (estado de ánimo elevado), respectivamente.

Análisis estadístico

Se evaluó la capacidad de ketamina para reducir síntomas de TEPT en un ensayo cruzado de activo placebo de control (midazolam), doble ciego aleatorizado prueba de concepto. Se reclutó a un total de 41 pacientes con orden de tratamiento determinada por aleatorización. El análisis primario se atuvo al principio de intención de tratamiento modificado incluyendo a los 29 pacientes con las valoraciones de los resultados de ambos períodos. Se empleó un enfoque de modelo mixto para determinar los efectos, el período y la realización del tratamiento. Se llevó a cabo un análisis de covarianza de intención de tratamiento adicional ajustando para el valor basal IES-R, con los 41 pacientes utilizando solamente los datos del primer período. Todas las pruebas estadísticas fueron pruebas de nivel 0,05 de doble cara. Los análisis secundarios de criterios de valoración adicionales siguieron el mismo enfoque de análisis que el criterio de valoración primario. No se empleó ningún ajuste de las pruebas múltiples; todos los valores p fueron notificados en su primer nivel nominal. El interés principal fue en los cambios de los resultados de los síntomas observados durante la primera semana, dada la duración especulada de los efectos de ketamina. Se estimó que un tamaño de muestra planeada de 40 pacientes asignados aleatoriamente para el orden de tratamiento proporcionaba 80 % de potencia para detectar la diferencia de tratamiento en el cambio de las puntuaciones IES-R de 0,9 unidades de desviación típica a las 24 post-infusión.

Los análisis secundarios también examinaron el efecto de la depresión en los síntomas TEPT y la interacción entre el tratamiento y la depresión. Se utilizó un enfoque de modelo máximo para examinar los efectos de tratamiento, la puntuación MADRS basal y la puntuación MADRS a las 24 horas utilizando solamente los datos del primer período. Se analizaron la seguridad y la tolerabilidad utilizando estadísticas descriptivas.

De los 57 posibles participantes que completaron los procedimientos del consentimiento informado, 41 satisficieron los criterios para ser candidatos y fueron aleatorizados para recibir ketamina o midazolam durante la primera infusión. Los 41 pacientes recibieron medicación de estudio y completaron las evaluaciones a las 24 horas; 29 de ellos completaron tanto las infusiones como las evaluaciones tras cada infusión. De los 12 participantes restantes, 6 (que habían sido todos ellos aleatorizados para recibir primero ketamina) completaron el estudio a las 2 semanas, siguiendo solamente su primera infusión y evaluaciones, ya que las puntuaciones CAPS fueron < 50 a las 2 semanas, lo cual excluye la segunda administración. Dos participantes más también tuvieron una puntuación CAPS de < 50 a las 2 semanas, uno que recibió primero ketamina y el otro primero midazolam, pero recibieron su segunda infusión una semana después. Véase las Tablas 2 y 3 a continuación.

Tabla 2: Personas que respondieron a Ketamina que permanecieron muy mejorados 2 semanas más tarde

IES-R total (momento basal)	IES-R total (Semana 1)	IES-R total (Día 10)	IES-R Total (Semana 2)	CAPS Total (momento basal)	CAPS total (Semana 1)	CAPS Total (semana 2)	CGI-I (Semana 1)	CGI-I (Semana 2)
60	18	25,14	26	97	54	44	2	
54	17	28	28	83	22	45	2	
24	3	3	2	60	13	11	2	2
15	1	4	6	52	16	11	2	2
19	8,38	3	1	71	45	25		
59	10	15	14	93	41	28	2	2
17	2	3	0	73	33	19	3	3

Tabla 3: Personas que respondieron a Midazolam que permanecieron muy mejoradas 1 semanas más tarde

43	12,57	6	5	62	50	30	4	4
----	-------	---	---	----	----	----	---	---

Características clínicas y demográficas

En la Tabla 4 se resumen las características demográficas, de exposición a trauma y clínicas de los pacientes aleatorizados para recibir ketamina y midazolam. Todos los pacientes tenían TEPT crónica, la mayoría persistente durante varios años con síntomas de moderados a graves (véase Tabla 4). Menos del 50 % de los participantes habían recibido medicación psicotrópica en el pasado, generalmente, uno o dos antidepresivos con una respuesta parcial o sin respuesta si bien ocasionalmente con una buena respuesta y algunos habían recibido medicaciones adicionales como benzodiacepina, un hipnótico sedante, prazosina o un antipsicótico atípico. Antes del inicio de los procedimientos de estudio, solamente dos pacientes requirieron mediación psicotrópica, uno con topiramato y otro con anfetamina/sales mixtas de dextroanfetamina.

Tabla 4

Característica	Ketamina ^a (n =22)	Midazolam ^b (n = 19)
Edad media en años (SD)	36,4 (10,8)	35,7 (10,0)
Sexo femenino - n (%)	13 (59,1 %)	6 (32,0 %)
Raza		
Negro - n (%)	11 (50,0 %)	12 (63,2 %)
Blanco - n (%)	5 (22,7 %)	2 (10,5 %)
Otros - n (%)	6 (27,3 %)	5 (26,3 %)
Etnia hispana - n (%)	5 (22,7 %)	0
Años de educación (SD)	4,6 (1,5)	4,3 (1,1)
Desempleado - n (%)	11 (50,0 %)	14 (73,7 %)
Casado o pareja de hecho - n (%)	5 (22,7 %)	3 (15,8 %)
Trauma primario		
Agresión o abuso sexual - n (%)	9 (40,9 %)	4 (21,1 %)
Agresión o abuso físico - n (%)	4 (18,2 %)	7 (36,8 %)
Trauma primario		
Accidente o incendio - n (%)	1 (4,5 %)	3 (15,8 %)
Exposición a combate - n (%)	2 (9,1 %)	0
Testigo de agresión violenta o muerte - n (%)	4 (18,2 %)	5 (26,3 %)
Testigo de ataques terroristas 9/11 - n (%)	2 (9,1 %)	0
Duración de TEPT en años (SD)	14,2 (12,3)	11,9 (14,0)
Historia de tratamiento con medicación psicotrópica - n (%)	11 (50,0 %)	8 (42,1 %)
Puntuación CAPS (último mes) (SD)	82,5 (14,1)	77,1 (11,8)
Puntuación QIDS-SR (SD)	12,4 (5,2)	11,3 (5,6) ^c
Leyenda: ^a Pacientes aleatorizados para recibir ketamina primero; ^b Pacientes aleatorizados para recibir midazolam primero; ^c n = 15 puntuaciones QIDS-SR faltan en 4 participantes; SD = desviación típica; TEPT = trastorno de estrés postraumático; CAPS = Escala TEPT administrada por el médico; QIDS-SR = Inventario rápido de sintomatología depresiva, versión auto-informe.		

Resultado principal

- 5 En el análisis cruzado, el total de puntuaciones IES-R 24 horas post-infusión mejoró significativamente con ketamina en comparación con midazolam [diferencia media = 12,7, 95 % intervalo de confianza (CI) = 2,5 – 22,8, p = 0,017] (Figura 1A). No hubo ninguna evidencia de ningún periodo o efectos residuales para el cruce. Adicionalmente, los 7 pacientes aleatorizados para ketamina permanecieron primero significativamente mejorados post-infusión, en comparación con un único paciente aleatorizado para midazolam primero. El análisis de las puntuaciones IES-R a las 24 horas sobre la base del primer periodo solamente, que incluyó los 41 paciente aleatorizados, coincidió estrechamente (diferencia media = 8,6, 95 % CI = 0,94 – 16,2, p = 0,029) (Figura 1A). Ni el diagnóstico MDD en la selección ni la puntuación MADRS en el valor basal pre-infusión tuvieron un significativo efecto en el cambio de la puntuación IES-R a las 24 horas (Figuras 1A, 1C).

15 *Resultados secundarios*Resultados a las veinticuatro horas adicionales y CAPS a los 7 días

- 20 En los análisis cruzados con 29 pacientes, las puntuaciones CGI-S y CGI-I a las 24 horas fueron también significativamente mejores tras la ketamina (véase Figura 1, Tabla 5).

Tabla 5: Memora clínica a las 24 horas en la puntuación IES-R y los resultados secundarios – Resultados de infusión cruzados y primeros

Medición	Cruce 24 horas n = 29			Primera infusión 24 horas n = 41		
	Diferencia media	95 % CI	valor p	Diferencia media	95 % CI	valor p
IES-R total^a	12,7	2,5-22,8	0,017	8,6	0,94-16,2	0,029
Re-experimentación	4,0	-0,26-8,3	0,065	2,6	-0,80-6,0	0,13
Evitación	4,8	0,18-9,3	0,042	3,3	-0,71-6,8	0,055
Hiperactivación	3,9	0,56-7,2	0,023	2,6	0,21-4,9	0,034
CGI-S	1,0	0,10 - 1,9	0,03	0,90	0,32 - 1,5	0,003
CGI-I	1,2	0,46 - 1,9	0,003	0,80	0,24 - 1,3	0,005
QIDS	0,17	-3,9 - 4,3	0,93	1,5	-1,1 - 4,2	0,25
MADRS	3,7	-7,5- 14,9	0,51	2,7	-1,7-7,1	0,23

Leyenda: ^a Medición del resultado primario; IES-R = Escala de impacto de evento-revisado; CGI-S = Escala de impresión global clínica - Gravedad; CGI-I = Escala de impresión global clínica - Mejora; QIDS-SR = Inventario rápido de sintomatología depresiva – Auto-informe, MADRS = Escala de Valoración de depresión de Montgomery-Asberg.

Análisis de puntuaciones CGI-S y CGI-I a las 24 horas sobre la base del primer período solamente, incluyendo los 41 pacientes aleatorizados, corroborado por los hallazgos de los análisis cruzados (véase Tabla 3). Los análisis cruzados (29 pacientes) de MADRS y QIDS-SR a las 24 horas no produjeron ningún efecto significativo del tratamiento con ketamina con respecto al control. Puntuación media CAPS a los 7 días post-infusión, no difirieron significativamente según el tratamiento (diferencia media ketamina-midazolam = 8,7, 95 % CI = -4,8 - 22,2, valor p = 0,20). Véase Tablas 6-9, a continuación.

Tabla 6: Valor basal, puntuaciones IES-R, CAPS y CGI-I Semana-1 y Semana-2, muestra completa

Variable	Etiqueta	N	Media	SD	Mínimo	Máximo
IES-R_valor basal	IES-R Total (Valor basal)	35	48,44	16,61	15	74
CAPS_valor basal	CAPS Total (Valor basal)	35	80,09	12,36	52	100
CGII_día 7	CGI-I (Semana 1)	33	3,489	0,97	2	5
IES-R_día 7	IES-R Total (Semana 1)	34	30,42	17,71	1	63
CAPS_día 7	CAPS Total (Semana 1)	35	59,34	21,18	13	94
CGII_día 13	CGI-I (Semana 2)	24	3,50	0,88	2	5
IES-R_día 13	IES-R Total (Semana 2)	32	28,66	16,32	0	61
CAPS_día 13	CAPS Total (Semana 2)	35	62,89	24,86	11	103

Leyenda: IES-R = Escala de impacto de evento - Revisado; CAPS = Escala TEPT administrada por el médico; CGI-I = Impresión global clínica- Mejora (CGI-I no se administra en el valor basal); SD = desviación típica.

Tabla 7: Valor basal, puntuaciones IES-R, CAPS y CGI-I Semana-1 y Semana-2, por grupo de tratamiento, Secuencia de aleatorización = 1 (Ketamina primero)

Variable	Etiqueta	N	Media	SD	Mínimo	Máximo
IES-R_valor basal	IES-R Total (Valor basal)	19	44,84	20,13	15	74
CAPS_valor basal	CAPS Total (Valor basal)	19	81,42	13,96	52	100
CGII_día 7	CGI-I (Semana 1)	18	3,22	1,06	2	5
IES-R_día 7	IES-R Total (Semana 1)	19	25,76	19,40	1	63
CAPS_día 7	CAPS Total (Semana 1)	19	54,00	23,63	13	90
CGII_día 13	CGI-I (Semana 2)	13	3,15	0,80	2	4
IES-R_día 13	IES-R Total (Semana 2)	18	25,67	17,77	0	61
CAPS_día 13	CAPS Total (Semana 2)	19	56,21	28,43	11	103

Leyenda: IES-R = Escala de impacto de evento - Revisado; CAPS = Escala TEPT administrada por el médico; CGI-I = Impresión global clínica- Mejora (CGI-I no se administra en valor basal); SD = desviación típica

Tabla 8: Secuencia de aleatorización = 2 (Midazolam primero)

Variable	Etiqueta	N	Media	SD	Mínimo	Máximo
IES_valor basal	IES-R Total (Valor basal)	16	52,70	10,16	32	72
CAPS_valor basal	CAPS Total (Valor basal)	16	78,50	10,36	57	95
CGII_día 7	CGI-I (Semana 1)	15	3,80	0,77	2	5
IES_día 7	IES-R Total (Semana 1)	15	36,32	13,73	11	53
CAPS_día 7	CAPS Total (Semana 1)	16	65,69	16,36	31	94
CGII_día 13	CGI-I (Semana 2)	11	3,91	0,83	2	5
IES_día 13	IES-R Total (Semana 2)	14	32,51	13,92	5	51
CAPS_día 13	CAPS Total (Semana 2)	16	70,81	17,55	30	99

Leyenda: IES-R = Escala de impacto de evento - Revisado; CAPS = Escala TEPT administrada por el médico; CGI-I = Impresión global clínica - Mejora (CGI-I no se administra en el valor basal); SD = desviación típica

Tabla 9: Tabla de frecuencia para la respuesta^a al tratamiento

Tabla de respuesta IES-R por secuencia de aleatorización			
Respuesta IES-R		Secuencia de aleatorización	
Porcentaje de frecuencia	Fila Pct Col Pct	Ketamina primero	Midazolam primero
No		9	11
		25,71	31,43
		45,00	55,00
		47,37	68,75
Sí		10	5
		28,57	14,29
		66,67	33,33
		52,63	31,25
Total		19	16
		54,29	45,71
			100,00

Leyenda: ^a Respuesta = 50 % mejora en la puntuación IES-R a las 24 horas después de la infusión; 52,63 % respondieron tras la infusión de ketamina y 31,25 % respondieron tras la infusión de midazolam.

Síntomas depresivos comórbidos

En los análisis adicionales de período -1 con los 41 pacientes, asignación de tratamiento [$\beta=6,5$, $p = 0,0496$], puntuación MADRS a las 24 horas post-infusión [$\beta=0,9$, $p = 0,0004$] y valor basal puntuación IES-R [$\beta=0,2$, $p = 0,0418$] se demostró que tenían efectos significativos en la puntuación IES-R a las 24 horas post-infusión, presentando ketamina una mejora significativamente mejor que midazolam. El valor basal MADRS y la interacción entre la puntuación MADRS a las 24 horas y el tratamiento no fueron predictores significativos de la puntuación IES-R 24 horas post-infusión.

Durabilidad del efecto del fármaco

Análisis de modelación mixtos lineales generales del primer período solamente, incluyendo los 41 pacientes aleatorizados, evaluaron las puntuaciones IES-R, MADRS y QIDS-SR a las 24, 48 y 72 horas y siete días post-infusión en función del tratamiento, el tiempo y la interacción tratamiento-por tiempo. Los análisis demostraron un efecto significativo del tratamiento en IES-R y un efecto significativo del tiempo en IES-R, MADRS y QIDS-SR. El efecto de tratamiento sobre MADRS y QIDS-SR se aproximó a significancia. No hubo interacciones significativas tratamiento por tiempo. Al colapsar a través del tiempo, los pacientes que recibieron ketamina demostraron una media significativamente menor de las puntuaciones IES-R que los que recibieron midazolam (diferencias de estimación de medias de mínimos cuadrados = $-8,32$, $p = 0,046$) y puntuaciones MADRS más bajas ($-3,99$, $p = 0,052$) y QIDS-SR ($-2,73$, $p = 0,050$) aproximándose a la significancia.

Ketamina tuvo un efecto similar en las tres agrupaciones de síntomas TEPT, medidos por las subescalas IES-R (Tabla 5 y Figura B).

Efectos adversos

Los síntomas disociativos que siguieron a la ketamina fueron de corta duración, con un máximo a los 40 minutos y se resolvieron en la siguiente evaluación 120 minutos después desde el inicio de la infusión (Figura 2A). No se observó la emergencia de síntomas psicóticos o maniáticos significativos (Figuras 2B, 2C). Uno de los participantes abandonó tras su segunda infusión (ketamina), alegando que se sentía molesto durante la infusión como consecuencia de probables efectos secundarios disociativos. Se interrumpió la infusión al cabo de 15 minutos en otro paciente que recibió una dosis más alta de ketamina por error. Tres de los pacientes requirieron un tratamiento agudo con beta-bloqueantes durante la infusión de ketamina por la elevación de la tensión sanguínea (sistólica > 180 y/o diastólica > 100). En PRISE, los efectos generales notificados con mayor frecuencia de ketamina (frente a midazolam) en las primeras 24 horas tras la infusión incluyeron visión borrosa (6436 frente a 3219 %), sequedad en la boca (3621 frente a 2616 %), intranquilidad (4123 frente a 510 %), fatiga (3621 frente a 3223 %), náusea/vómitos (3621 frente a 53 %), mala coordinación (2715 frente a 213 %) y cefalea (2313 frente a 1813 %).

Discusión

Una dosis única de ketamina estuvo asociada a una mejora rápida de los síntomas TEPT nucleares en pacientes con TEPT crónicos, en comparación con la medicación de control con placebo psicoactivo y se mantuvo el beneficio frecuentemente más allá de las 24 horas. Los síntomas continuaron mejorados significativamente en siete personas que respondieron a ketamina en comparación con las personas que respondieron a midazolam al cabo de 2 semanas, tal como lo indicó la puntuación CAPS < 50 . Estos datos proporcionan la primera prueba controlada aleatorizada de que la modulación del receptor NMDA puede conducir a una rápida mejora clínica de los síntomas TEPT nucleares en pacientes con TEPT crónica. Una mayor mejora de la gravedad de los síntomas TEPT tras la ketamina en comparación con midazolam siguió siendo significativa incluso después de ajustar el valor basal y la gravedad de los síntomas depresivos a las 24 horas, demostrándose así el efecto de ketamina en los niveles de los síntomas de TEPT con respecto y por encima de los efectos de los síntomas depresivos. Ketamina estuvo asociada asimismo con una mejora de los síntomas depresivos comórbidos, ampliando la utilidad terapéutica de la modulación de receptor NMDA para el tratamiento de síntomas depresivos en pacientes con TEPT, que presentan frecuentemente MDD comórbida. Los pacientes presentaron asimismo una mejora en las valoraciones clínicas globales tras la infusión de ketamina. Se demostró también que una sola dosis de ketamina IV es segura y una intervención perfectamente tolerada por los pacientes con TEPT crónica; ketamina se asoció solamente con síntomas disociativos transitorios, sin que apareciera ningún síntoma psicótico o maniático.

El Ejemplo 2 proporciona la primera prueba de que una sola dosis de ketamina IV estuvo asociada a una rápida mejora de los síntomas TEPT nucleares y síntomas depresivos comórbidos en pacientes con TEPT crónica y que por lo general fue tolerada perfectamente sin síntomas disociativos persistentes clínicamente significativos.

Ejemplo 3: Tratamiento intranasal de TEPT con ketamina

Se mide el efecto clínico de ketamina en TEPT en un protocolo cruzado con doble ocultación con uno o más controles (p.ej., midazolam y/o solución salina). El diagnóstico de TEPT se basa en la evaluación mediante un

estudio psiquiátrico y CAPS (puntuaciones al menos 50 en la selección y en cada tratamiento). Los pacientes con diagnóstico de TEPT recibieron una aplicación intranasal o bien de 50 mg de clorhidrato de ketamina o bien placebo vehículo. En cada uno de los dos días de tratamiento, con una distancia de dos semanas, se administró a los pacientes uno de los dos fármacos de estudio y, opcionalmente, un grupo recibió solamente solución salina intranasal, en un orden aleatorio y en condiciones de doble ocultación. Las evaluaciones clínicas incluyeron CAPS, TOP-8, HAM-A, MADRS, YMRS-1, BPRS, CADSS y CGI-S. Los cuestionarios de auto-evaluación incluyeron IES, QIDS-SR, PRISE, SDS, VAS, PTCL, cuestionario del sueño, cuestionario de expectativas, POMS-Bi y Nuevas cogniciones.

Se formula ketamina con solución salina (vehículo) en una bomba de pulverizador nasal fijada a una botella de depósito. Inmediatamente y durante 240 minutos tras la aplicación intranasal, se evalúa de forma repetida a los pacientes. Durante la administración y tras ella, se llevan a cabo evaluaciones TOP-8, HAM-A, MADRS, CADSS, BPRS+/-, IES, QIDS-SR, YMRS-1, PRISE, PTCL, POMS-Bi, Nuevas cogniciones, VAS y CGI-I. Se administra asimismo HVLTL (para evaluar la rememoración inmediata y retardada). Se obtienen muestras de sangre para la evaluación de los niveles en plasma de ketamina, norketamina, midazolam y α -hidroxi-midazolam 30 y 60 minutos después del inicio de cada infusión. Se recoge sangre y suero congelado para el posterior análisis de los niveles de ketamina. Después del período posterior a la administración agudo y la obtención de una recuperación suficiente según lo valoró el médico del estudio, se controló a los pacientes durante toda la noche y después se llevó un seguimiento hasta la mañana siguiente.

Se lleva a cabo la evaluación a las 24 horas a la mañana siguiente después de cada uno de los tratamientos. Se utilizaron las siguientes mediciones administradas por el médico o de auto-informe: TOP-8, HAM-A, MADRS, IES, PRISE, BPRS, YMRS-1, CADSS, VAS, POMS- Bi, PTCL, nuevas cogniciones y QIDS-SR.

Visitas de seguimiento (5 después de cada tratamiento):

Se evaluó a cada uno de los pacientes en los siguientes puntos temporales tras el inicio del tratamiento: 48 y 72 horas y 7, 10 y 13 días. Se utilizaron las siguientes medidas administradas por el médico y de auto-informe: TOP-8, HAM-A, BPRS, YMRS-1, CADSS, MADRS, IES, POMS- Bi, PTCL, nuevas cogniciones, VAS, PRISE y QIDS-SR. A los 7 días y 13 días del tratamiento se utilizaron cada una de las siguientes medidas: CAPS. Por otra parte, se utilizó SDS 13 días después de cada tratamiento. El médico de estudio valora su impresión global utilizando el CGI-I. La respuesta se define como una reducción de las puntuaciones IES de al menos 50 % desde la evaluación de pre-tratamiento. La recaída subsiguiente se define como el punto temporal en el que los síntomas TEPT retornan con una manifestación suficiente de los síntomas de criterio nucleares para satisfacer los criterios modificados, es decir, CAPS ≥ 50 durante ≥ 2 visitas de estudio consecutivas o CGI-S de ≥ 5 en ≥ 2 visitas consecutivas. Los encuentros se centran en la evaluación del psiquiatra. No se lleva a cabo psicoterapia.

Atención posterior:

Se ofrece a los pacientes de estudio un período de hasta 3 meses de atención psiquiátrica de seguimiento gratuita una vez que salen del protocolo. La atención de seguimiento incluye visitas con psiquiatras con una frecuencia determinada según sus necesidades clínicas y las medicaciones necesarias. Durante el período de seguimiento de tres meses, los médicos del estudio proporcionaron recomendaciones para el tratamiento de médicos colegiados y/o recomendaciones de agencias de servicios sociales.

Análisis de los datos:

Los modelos de los efectos aleatorios se utilizan para modelar las puntuaciones a lo largo de la repetición de las evaluaciones utilizando el software MIXOR o MIXREG. Antes de la modelación de los efectos aleatorios, se utiliza la prueba de Shapiro-Wilks de normalidad para examinar las distribuciones de las variables de resultados y se llevó a cabo la inspección visual de los histogramas y los gráficos de caja para identificar los posibles valores atípicos. Si no se distribuyen normalmente las variables o contienen valores atípicos, se consideran las transformaciones log. Se ponen en marcha tres modelos mixtos lineales por separado para examinar los efectos del tratamiento de ketamina en comparación con el control vehículo. El primer modelo contiene solamente participantes que completaron todo el estudio. El segundo modelo incluye todos los participantes que se reclutaron en el estudio (con la intención de tratamiento). Se pone en marcha un tercer modelo el primer día de estado de tratamiento solamente (Día de tratamiento no. 1). En este caso, el efecto del tratamiento será un factor entre sujetos en lugar de un factor dentro del sujeto. Para evaluar la proporción de personas que respondieron al tratamiento y los que recayeron en cada punto temporal, se utilizaron pruebas de McNemar más allá de las 24 horas post-infusión y se corrigieron los resultados según Bonferroni para el número de puntos examinados. Se examinan los efectos remanentes para el tratamiento el Día no. 1 a no. 2 utilizando un modelo mixto lineal con las mismas estructuras que los análisis primarios donde el fármaco es un factor dentro del sujeto, el orden de tratamiento es un factor entre sujetos y se usa solamente la medición del valor basal para cada fase.

Resultados esperados:

Se espera que la ketamina intranasal induzca una rápida mejora de los síntomas TEPT nucleares y los síntomas depresivos comórbidos en pacientes con TEPT crónica y que por lo general se tolere perfectamente sin síntomas disociativos persistentes clínicamente significativos.

5 Ejemplo 4: Ensayo controlado aleatorizado de administración de ketamina con repetición de dosificación de administración de ketamina intranasal para el tratamiento de TEPT

Descripción general:

10 La teoría predominante de TEPT postula que los pacientes TEPT tienen poca capacidad para extinguir un temor adquirido. El tratamiento más común, en consecuencia, consiste en una terapia de exposición en la que se expone a los pacientes de forma gradual y repetida a las señales que desencadenaron el temor en un entorno seguro hasta que se disipan sus respuestas de temor. Esta estrategia para controlar el temor de mala adaptación tiene por lo general una corta vigencia ya que el temor eliminado retorna normalmente con el paso del tiempo, por un cambio de lugar o tras la exposición a factores de estrés en la vida. Estos eventos son inevitables en un entorno siempre cambiante y los pacientes deben enfrentarse de forma constante a los retos de su capacidad para mantener el temor bajo control. Se ha demostrado en animales que ketamina induce una fase tardía de plasticidad neurológica (24 horas post-administración). Esto señala que al pautar la administración de ketamina de manera que sus consiguientes efectos coincidan con el aprendizaje podría proporcionar una manera novedosa de mejorar la terapia de exposición y el entrenamiento de extinción farmacológicamente.

Se analiza la eficacia de la administración intranasal de ketamina de forma repetida para proporcionar (1) un alivio rápido y (2) una mejora sostenida de los síntomas de TEPT nucleares y los síntomas depresivos comórbidos en pacientes con TEPT crónica en un ensayo clínico controlado aleatorizado con doble ocultación con brazo paralelo. Se comparan los efectos de ketamina con los de la administración intranasal repetida de la benzodiacepina anestésica midazolam, que imita algunos de los efectos subjetivos agudos de ketamina pero que, según se espera, tiene un efecto ansiolítico menor o menos sostenido y ningún efecto antidepresivo sostenido y/o con los de la administración intranasal repetida de solución salina. Se aleatorizan los pacientes con TEPT crónicos para recibir administraciones intranasales repetidas tanto de ketamina como de midazolam, administrada 3 veces a la semana durante el curso de 4 semanas consecutivas. Otro grupo de control puede incluir pacientes aleatorizados para recibir solución salina intranasal.

Resultados esperados:

- 35 **1:** Se espera que la administración intranasal repetida de ketamina sea eficaz para (1) una reducción rápida de los síntomas nucleares TEPT y (2) mantener la mejora de los síntomas TEPT nucleares, medidos a lo largo del tiempo, en comparación con la administración intranasal repetida de midazolam o la administración de solución salina intranasal.
- 40 **2:** Se espera que la administración intranasal repetida de ketamina sea eficaz para (1) reducir rápidamente los síntomas depresivos comórbidos y (2) mantener la mejora de los síntomas depresivos comórbidos, medidos a lo largo del tiempo, en comparación con la administración intranasal repetida de midazolam o la administración de solución salina intranasal
- 45 **3:** Se espera que la administración de ketamina por vía intranasal sea perfectamente tolerada, con efectos secundarios limitados incluyendo efectos disociativos breves.
- 4.** Se espera que la administración intranasal de ketamina repetida mejore el entrenamiento de extinción y prevenga el retorno de respuestas de temor aprendidas.

Protocolo de estudio:

Criterios de inclusión y exclusión:

55 INCLUSIÓN

- Hombres y mujeres, 18-65 años de edad;
- Los participantes deben tener un nivel de comprensión suficiente para dar su consentimiento a todas las pruebas y exámenes que requiere el protocolo y deben firmar un documento de consentimiento informado por escrito;
- Los participantes deben cumplir los criterios DSM-5 para TEPT para civiles corrientes o relacionados con el combate, sobre la base de la evaluación clínica de un psiquiatra de estudio y CAPS (la puntuación debe ser al menos 50 en la selección y antes de la primera administración intranasal – esto se realiza para asegurar al menos una gravedad moderada y como salvaguarda contra las altas tasas de respuesta con placebo);

- Las mujeres deben estar utilizando algún medio fiable médicamente aceptable de anticoncepción (si están utilizando una medicación anticonceptiva oral, también deben estar utilizando una barrera anticonceptiva) o no deben estar en edad fértil (es decir, quirúrgicamente estériles, post-menopáusicas durante al menos un año);
- 5 • Las mujeres en edad fértil deben dar negativo en la prueba de embarazo en la selección y antes de cada administración intranasal;
- Los participantes deben ser capaces de identificar a un miembro de la familia, un médico o un amigo (es decir, a alguien que los conoce perfectamente) para que participe en un Contrato de Tratamiento (y p.ej., entrar en
- 10 contacto con el médico de estudio para que actúe en su nombre en caso de que se desarrollen síntomas maníacos o pensamientos suicidas).
- Los pacientes con TEPT civil, así como relacionado con combate quedan incluidos. Se espera que en torno a un 50 % de la muestra consista en pacientes con TEPT relacionado con combate (reclutados a través del Centro
- 15 Médico James J. Peters VA). Esto permitirá realizar análisis de explotación sobre la eficacia de ketamina en los pacientes TEPT civiles frente a los relacionados con combate. Al igual que en el estudio completado de ketamina IV frente a midazolam o solución salina para TEPT, no se excluyen los pacientes con MDD comórbida (excepto aquellos con depresión bipolar o psicótica), ya que se cree que esto afectará a la generalización de los hallazgos. Prácticamente un 50 % de los pacientes con TEPT tendrán un diagnóstico comórbido. El hecho de permitir la
- 20 participación de pacientes con historias de MDD comórbida amplía los criterios de inclusión para aproximar más estrechamente a los pacientes de TEPT observados en situaciones del mundo real. Asimismo, da cabida a la investigación del efecto antidepressivo en pacientes TEPT con MDD comórbida. En general, los criterios de inclusión/exclusión tienen como objeto proteger el bienestar del paciente, donde, por ejemplo, la administración de ketamina en el contexto de una investigación normalizada sería desaconsejable o insegura (p.ej., por
- 25 embarazo, historia de alergias u otra intolerancia al fármaco del estudio o pensamientos de suicidio activos). Un fin adicional es limitar la variabilidad como consecuencia de factores demográfico y otros factores y para reducir las comorbilidades psiquiátricas que puedan afectar a la fenomenología clínica o la respuesta al tratamiento y oscurecer por lo tanto los hallazgos (p.ej., diagnóstico primario de trastorno bipolar o esquizofrenia, trastorno por uso de sustancias comórbido).

EXCLUSIÓN

- Mujeres que planean quedarse embarazadas, que están embarazadas o que están en el período de lactancia (ya que se desconoce el riesgo médico del uso de ketamina durante el embarazo y el periodo de lactancia);
- 35 • Enfermedades médicas graves, inestables como enfermedad hepática, renal, gastroenterológica, respiratoria, cardiovascular, endocrina, neurológica, inmunológica o hematológica, incluyendo enfermedad de reflujo gastroesofágico, apnea del sueño obstructiva, historia de insuficiencia respiratoria durante anestesia previa, enfermedad cardíaca isquémica e hipertensión controlada, así como una historia de daños en la cabeza graves.
- 40 • Hallazgos anormales clínicamente significativos de parámetros de laboratorio, examen físico o ECG;
- Pacientes con hipotiroidismo o hipertiroidismo no corregido;
- 45 • Tratamiento hormonal (p.ej., estrógenos) iniciado en los 3 meses anteriores al primer día de administración intranasal;
- Uso de psicoterapia individual basada en la evidencia (por ejemplo exposición prolongada) y otros tratamientos no farmacológicos durante el estudio;
- 50 • Historias de autismo, retraso mental, trastornos del desarrollo pervasivos o síndrome de Tourette;
- Historia de uno o más ataques sin una etiología clara ni resuelta;
- 55 • Historia de (hipo)manía;
- Presencia en el pasado o actual de síntomas psicóticos o diagnóstico de un trastorno psicótico en el ciclo de la vida incluyendo esquizofrenia o un trastorno esquizoafectivo;
- 60 • Abuso o dependencia de alcohol o drogas dentro de los 3 meses anteriores; se permitió un período de tiempo bastante estrecho, sin embargo, para permitir la participación de individuos con una historia de problemas de abuso o dependencia de sustancias que pudiera ser secundaria a su TEPT y para aproximarse más estrechamente a los pacientes observados en situaciones del mundo real;
- 65 • Uso recreacional anterior de ketamina o PCP;

- Diagnóstico actual de bulimia nerviosa o anorexia nerviosa;
- Diagnóstico de trastorno de personalidad esquizotípico o antisocial (ya que se sabe que éstos reducen la posibilidad de completar el estudio); se permitirán otros diagnósticos del Eje II;
- Pacientes que según el criterio clínico tienen un riesgo grave e inminente suicida u homicida.
- Una tensión sanguínea de una lectura de más de 160/90 o dos lecturas por separado de más de 140/90 en la selección o en las visitas basales;
- Pacientes que informan sobre un tratamiento actual con una benzodiacepina, una medicación opioide, un estabilizador del ánimo (como ácido valproico o litio) o prazosin dentro de 2 semanas antes de la aleatorización; se permitirá a pacientes que toman una dosis estable de medicación antidepresiva durante 3 meses antes de la aleatorización.

Número de sujetos:

Se estableció un tamaño de muestra de N = 40 (número total de participantes que se espera que completen los procedimientos de estudio) sobre la base de consideraciones de la dimensión del efecto estimado en brazos paralelos, repetición de dosis, diseño de control activo y viabilidad del reclutamiento del sujeto (véase el Plan de análisis de datos, a continuación).

Diseño de brazo paralelo:

Dado que se administra ketamina o midazolam 3 veces semanal mente durante 4 semanas, se emplea el siguiente diseño de brazo paralelo modificado: durante el estudio, se llevan a cabo análisis secuenciales sin ocultación parcialmente. Se mantiene una completa ocultación para otros investigadores de estudio. Si bien, en el inicio del estudio, se aleatorizan los participantes para ketamina o midazolam con una relación 50/50, si los resultados de los análisis secuenciales indican que la respuesta a un tratamiento es mayor que para el otro tratamiento, se cambia esta relación a 60/40 a favor del tratamiento con mejores resultados. Se aleatoriza opcionalmente un grupo adicional de pacientes para recibir solución salina intranasal con fines comparativos.

Criterios de valoración del estudio:

Se cambian los resultados primarios de gravedad de los síntomas TEPT medidos 24 horas después de la primera administración de fármaco según IES-R a las 1, 2, 3 y 4 semanas tras la primera administración de fármaco, medido con CAPS para DSM-5.

Resultados secundarios:

Se mide la gravedad de los síntomas TEPT cada día de administración de fármaco con IES-R. Se mide la gravedad de los síntomas depresivos con QIDS-SR y MADRS 24 horas después de la primera administración de fármaco, con QIDS-SR cada día de administración de fármaco y MADRS 1, 2, 3 y 4 semanas después del primer día de administración de fármaco.

Se miden los efectos secundarios que aparecen con el tratamiento con PRISE en cada sesión de estudio (el día de administración de fármaco). Se evalúa el deterioro funcional con SDS. Además, se miden la resiliencia, el crecimiento psicológico y la satisfacción vital con CD-RISC, la escala de propósito en la vida, la encuesta de asistencia social MOS abreviada, PTGI y Q-LES-Q. Se evalúan el condicionamiento de temor, extinción y restablecimiento midiendo la respuesta de conductancia de la piel ("SCR"): Véase, Schiller, D., & Delgado, M. R. (2010). Overlapping neural systems mediating extinction, reversal and regulation of fear. Trends in cognitive sciences, 14(6), 268-276.

Selección y período de lavado:

Una vez recibida una divulgación completa sobre la investigación y de haber tenido la oportunidad de revisar completamente el formulario de consentimiento, se da la oportunidad a los participantes de contestar preguntas. Si optan por participar en el estudio, se les pide que firmen un formulario de consentimiento informado por escrito. El investigador del estudio obtiene la historia médica y psiquiátrica y la respuesta a tratamientos anteriores y hace el diagnóstico de TEPT utilizando CAPS para DSM-5 (antes descrito, véase, Weathers, F.W., et al (2013). The Clinician Administered PTSD scale for DSM-5 (CAPS-5). Interview available from the National Center for PTSD en ptsd.va.gov on the WorldWideWeb). La presencia de cualquier diagnóstico comórbido se valora con SCID-P para DMS-5. El SCID-P para DSM-5 se denomina SCID para DSM-5, versión del paciente. Es la siguiente edición de SCID modificada para incorporar los nuevos criterios de DSM-5.

En la selección, se administra también a los participantes una batería de pruebas cognitivas para cuantificar la

función cognitiva en el momento basal, que incluye pruebas de velocidad de procesamiento, atención, memoria activa, aprendizaje y función ejecutiva (razonamiento y resolución de problemas).

Se hace a todos los pacientes un examen físico y pruebas de laboratorio específicas. Dichas pruebas incluyen: un examen físico, electrocardiograma (ECG), signos vitales en posición supina y de pie, recuento completo de glóbulos, exploración de hepatitis B y C, electrolitos, pruebas de la función tiroidea, análisis químico y de azúcar en sangre en ayunas, pruebas de la función hepática, análisis de orina y exploración toxicológica. Se realiza una prueba de embarazo en las personas pre-menopáusicas. Después de la selección (que requiere generalmente 2-3 visitas), se espera que los participantes satisfagan todos los criterios de inclusión y exclusión antes enumerados.

Se consideran para su participación a los pacientes que están tomando medicaciones psicotrópicas permitidas en la selección (p.ej., medicaciones antidepresivas) a dosis estables durante 3 meses antes de ser reclutados en el estudio (sin cambios, incluyendo la adición o la detención de cualquiera de dichas medicaciones) y se les permite continuar tomando estas medicaciones. Se les pide que no hagan ningún cambio en la dosis de estas medicaciones ni que inicien o paren ninguna medicación para síntomas emocionales o psiquiátricos durante el período que dure el estudio. Si resulta necesario cambiar, ajustar o detener su medicación psiquiátrica mientras están en el estudio, esto implicará que dejen de participar en el estudio.

Si en la selección, los pacientes están tomando una medicación psicotrópica, que no está permitida en el estudio (p.ej., una benzodiazepina), deben estar libres del fármaco durante un mínimo de 2 semanas antes de la visita 1 (la primera administración intranasal de ketamina o midazolam o solución salina). Los pacientes que se están beneficiando de medicaciones que no están permitidas en el estudio no dejarán dichas medicaciones y se excluirán del estudio. Se podrá ampliar este período libre de fármaco para los pacientes que experimentan síntomas de abstinencia de la medicación. El médico que lleva al paciente controlará la reducción o "lavado" de las medicaciones psicotrópicas, consultando a los investigadores médicos del estudio. Los investigadores médicos del estudio participarán activamente en este proceso solamente si el paciente deja de tener una relación de tratamiento activa con su médico. Tras la selección médica y psiquiátrica y si se requiere un período de 2 semanas de lavado de las medicaciones que no están permitidas en el estudio (criterios de exclusión), los pacientes candidato se aleatorizan para el tratamiento con ketamina o midazolam o solución salina. Un grupo adicional de pacientes recibe solución salina intranasal como grupo comparativo. Los pacientes que continúan satisfaciendo los umbrales sintomáticos de gravedad dentro de 24 horas antes de la primera administración ($\text{CAPS} \geq 50$) recibirán la primera administración intranasal de ketamina (5 pulverizaciones intranasales, 15 mg/pulverizado, cada 5 minutos durante 20 minutos, total hasta 75 mg) o midazolam intranasal (5 pulverizaciones intranasales, 0,75 mg/pulverizado, cada 5 minutos durante 20 minutos, total hasta 3,75 mg) o solución salina (5 pulverizaciones intranasales).

Después de la primera administración intranasal de ketamina o midazolam o solución salina (el lunes), el tratamiento consiste en 11 administraciones intranasales de ketamina o midazolam o solución salina que se realizan el miércoles, el viernes (primera semana) y el lunes, miércoles y viernes (de las semanas 2, 3 y 4), cada una de ellas precedida y seguida de evaluaciones clínicas. Cualquier participante que experimente unos efectos secundarios intolerables durante la 1ª administración intranasal, incluyendo hemodinámica (p.ej., aumento significativo de la tensión sanguínea) u otros efectos secundarios (p.ej., disociación significativa o sedación), se le administra la siguiente dosis inferior posible, que consiste en hasta 4 pulverizaciones intranasales (hasta 60 mg de ketamina y hasta 3 mg de midazolam) en el 2º día de administración. Si, en este 2º día de administración, el participante vuelve a experimentar efectos secundarios intolerables, se administra la siguiente dosis inferior posible, que consiste en hasta 3 pulverizaciones intranasales (hasta 45 mg de ketamina o hasta 2,25 mg de midazolam) el día 3º de administración. Si en este 3º día de administración, el participante vuelve a experimentar efectos secundarios intolerables a esta dosis más baja, sale del estudio. Los participantes que toleran la administración del fármaco de estudio sin efectos secundarios significativos continúan recibiendo las mismas dosis máximas totales que puedan ser capaces de tolerar, que oscilan entre 3 y 5 pulverizaciones intranasales por día de administración.

La primera medición del resultado primario es la puntuación IES-R a las 24 horas tras la primera administración IN. La segunda medición del resultado primario es la puntuación CAPS una vez transcurridas las semanas 1, 2, 3 y 4. Las mediciones de resultados secundarios incluyen IES-R, QIDS-SR, CGI-S y CGI-I, administrados en las visitas 1b (24 horas después de la primera administración intranasal), 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12 y 13 (final de la semana 4), así como MADRS, administrado al final de las semanas 1, 2, 3 y 4. Además, se administrará también MADRS a las 24 horas tras la primera administración intranasal.

Otras mediciones de resultados secundarios incluyen CD-RISC, Escala de propósito en la vida, la Encuesta de asistencia social MOS abreviada y PTGI y Q-LES-Q, administrados al final de las semanas 2 y 4 (además del momento basal).

Visita 1a: Primera administración IN de ketamina

Se extrae la sangre de los pacientes en el momento basal a las 8 de la mañana tras ayuno durante toda la noche de alimentos sólidos y líquidos no transparentes. Se procesa la sangre y se almacena para medición futura hormonal y los biomarcadores neutrófilos e inflamatorios, así como para estudios de expresión génica y epigenética, genética.

A continuación, antes de la primera administración de ketamina o imidazol o solución salina, se somete a los pacientes a un acondicionamiento en el que aprenden a asociar un estímulo con un shock eléctrico. Específicamente, se presenta un estímulo negativo o neutro al paciente en una pantalla del ordenador; de forma visual, tonal o ambos. Si el estímulo es visual es una forma con color, una figura simple, una palabra emocional o neutra, un rostro emocional o neutro o una fotografía neutra. Si es auditivo, el estímulo es un pitido o un tono. Algunos estímulos, estímulos condicionados, van seguidos a veces de un resultado adverso (p.ej., un shock no doloroso en la muñeca o el tobillo o una presentación de una imagen negativa). Otros estímulos no van seguidos nunca de un resultado y se utilizan con fines comparativos. Se mide la SCR a lo largo de todo el período.

Se somete a los pacientes a todos los procedimientos realizados en una sala tranquila y privada. El mismo evaluador continuo (CR-1) que realiza la evaluación de selección inicial realiza las evaluaciones iniciales. Se administra CAPS al cabo de 24 horas antes de la primera administración y debe mantenerse en ≥ 50 para que el participante sea candidato.

Se realiza la detección de toxicología de orina y, si es mujer, de embarazo. En las mañanas de los días de tratamiento, las evaluaciones iniciales incluyen IES-R, QIDS-SR, HAM-A, BPRS, CADSS, SDS, CGI, VAS y POMS. En la visita 1ª (y las visitas seleccionadas que se enumeran más adelante), las evaluaciones incluyen además TOP-8, MADRS y CAPS.

Se coloca un catéter permanente en la vena antecubital del brazo no dominante y se establece el control del pulso, la tensión, la oximetría de pulso digital y ECG. Todos los datos de control fisiológico se registran en un registro de anestesia normal que comienza cinco minutos antes de la administración de ketamina. A las 9 de la mañana, cada uno de los pacientes recibe una administración intranasal de hasta 75 mg de ketamina o hasta 3,75 mg de midazolam o solución salina durante un período de 20 minutos. Se disuelve la ketamina o midazolam en un volumen total de 1,5 ml para proporcionarlas en hasta 5 administraciones intranasales de 0,3 ml cada una, cada 5 minutos durante un total de 20 minutos, en una bomba de pulverización nasal fijada a una botella de depósito. Inmediatamente y durante 240 minutos tras la aplicación intranasal, se evalúa de forma repetida a los pacientes por medio de escalas de evaluación administradas por el médico y de auto-informe, incluyendo escalas para evaluar los efectos secundarios. Un evaluador distinto (CR-2) lleva a cabo las evaluaciones del estado de ánimo y los síntomas durante la administración y tras ella. Se establece la fiabilidad entre evaluadores para todas las medidas de resultado antes del estudio. Se recoge sangre y se congela el suero para posteriores análisis de los niveles de ketamina y midazolam.

Visita 1b (24 Horas tras la primera administración de ketamina)

Se extrae sangre de los pacientes a las 8:00 de la mañana. Se procesa la sangre y se almacena para la medición en futuro de la hormona neurotrófica y biomarcadores inflamatorios, así como para estudios de expresión génica y epigenética. Entre las 9 y las 10 de la mañana, a la mañana siguiente, se somete a los participantes a un entrenamiento de extinción, donde se les expone de forma repetida a los mismos estímulos pero sin los resultados adversos (p.ej., sin shocks eléctricos). Se mide SCR a lo largo de todo el período.

El mismo evaluador que llevó a cabo las valoraciones evalúa adicionalmente a los pacientes antes de la administración intranasal (CR-1) y recibe todas las escalas de evaluación administradas en la Visita 1a.

Visita 2 (48 Horas tras la primera administración de ketamina o midazolam)

En la visita 2, antes de la segunda administración de ketamina o midazolam o solución salina, los participantes son sometidos a un restablecimiento (exposición a unos cuantos shocks eléctricos sin los estímulos visuales) para restablecer el aprendizaje extinguido en la fase anterior (en la visita 1a), tras lo cual se les vuelve a presentar los estímulos (sin resultados) para medir si se ha recuperado la memoria. Se mide SCR a lo largo de todo el período.

A continuación, se evalúa a los pacientes según IES-R, QIDS-SR, HAM-A, BPRS, CADSS, SDS, CGI, VAS y POMS.

Los pacientes de este estudio reciben ketamina o midazolam o solución salina en condiciones de ocultación. Los procedimientos que se siguen antes, durante y después de cada administración son idénticos a los utilizados durante la visita 1a. El mismo evaluador que evaluó antes de la primera administración intranasal (**CR-1**) es el que obtiene las evaluaciones clínicas **antes** de cada administración intranasal. El mismo evaluador que administra las evaluaciones en todos los días de estudio tras la administración intranasal de ketamina, midazolam o solución salina (**CR-2**) lleva a cabo las evaluaciones los días de administración intranasal **durante y después** de la administración intranasal de ketamina, midazolam o solución salina. Se espera que no se produzcan efectos secundarios psicotomiméticos significativos, de modo que los pacientes puedan ser despedidos a los 240 minutos tras la administración intranasal.

Visitas 3-12

Dado que las visitas 1 a y 2 tienen lugar el lunes y el miércoles, respectivamente, las visitas 3-12 tienen lugar los siguientes viernes; lunes, miércoles, viernes, lunes, miércoles y viernes y lunes, miércoles y viernes. En el caso de que el lunes sea un día festivo, la administración de ketamina, midazolam o solución salina tendrá lugar un día después.

Los procedimientos que se sigan antes, durante y después de cada administración son idénticos a los utilizados durante la visita 1a. Los mismos evaluadores que evaluaron a los pacientes antes de la administración intranasal (CR-1) serán los que continúen las evaluaciones clínicas que se obtengan y tras la administración intranasal (CR-2), respectivamente. Si, en cualquier punto durante el tratamiento, los pacientes no presentan efectos secundarios psicotomiméticos significativos durante la administración intranasal, que deriven en la necesidad de un control adicional más allá de las 5 de la tarde el día de la administración, salen del estudio tras una observación adicional.

Además de los instrumentos de evaluación y las escalas mencionadas, el evaluador CR1 administrará CAPS una vez a la semana (antes de la primera administración intranasal y 1, 2, 3 y 4 semanas después de la primera administración intranasal, normalmente los lunes a no ser que el lunes sea un día festivo, en cuyo caso se administra al día siguiente).

En las visitas 4, 7 y 10, la lista de evaluaciones es la misma que en la visita 1a.

En la visita 7 (2 semanas después de la primera administración de fármaco), se vuelve a administrar a los pacientes la batería de pruebas cognitivas para evaluar los posibles cambios en la función cognitiva en comparación con el valor basal. Se extrae sangre a los pacientes también para determinar biomarcador en la semana 2 (2-3 cucharadas de sangre) en este punto temporal.

Visita 13 (una vez completadas todas las administraciones)

Se repiten los análisis de laboratorio tres días después de la conclusión del tratamiento con ketamina o midazolam o solución salina. Asimismo se extrae sangre a los pacientes al final de la semana 4 (2-3 cucharadas de sangre) en este punto temporal. Se procesa la sangre y se almacena para la posterior medición de hormona, biomarcadores neutrófilos e inflamatorios así como estudios de expresión génica y epigenética.

El mismo evaluador que llevo a cabo estas evaluaciones en la visita 1a antes de la primera administración (CR-1) evalúa a los pacientes con TOP-8, CAPS y MADRS. Asimismo, el médico de estudio evalúa a los pacientes con las escalas CGI-I y CGI-S y se les pide que completen IES-R, QIDS-SR, POMS y VAS.

Durante esta visita (4 semanas después de la primera administración de fármaco o solución salina), se vuelve a administrar a los pacientes la batería de pruebas cognitivas para evaluar cualquier cambio de la función cognitiva en comparación con el valor basal.

Visitas 14-18 (seguimiento semanal)

El mismo evaluador que realizó estas evaluaciones en la visita 1a antes de la primera administración intranasal evalúa a los pacientes con CAPS y MADRS y el médico del estudio administra las escalas CGI-I y CGI-S. Los pacientes completan también IES-R, QIDS-SR, POMS y VAS.

Visitas 19-22 (Seguimiento mensual)

El mismo evaluador que realizó las evaluaciones en la mañana de la visita 1a (CR-1) evalúa a los pacientes con CAPS y MADRS y el médico de estudio administra las escalas CGI-I y CGI-S. Los pacientes completan también IES-R, QIDS-SR, POMS y VAS.

Plan de análisis de los datos:

Se llevan a cabo análisis de datos secuencias sin ocultación parcialmente ("fármaco A/fármaco B") cada vez 5 participantes adicionales completan los procedimientos de estudio con un investigador. Todos los demás investigadores de estudio siguen con ocultación completa. Sobre la base de los hallazgos de estos análisis de datos, si la respuesta a un fármaco es superior a la respuesta del otro fármaco, la relación de aleatorización cambiará de 50 %-50 % a 60 %-40 % en favor del fármaco con efecto superior.

Se utilizan los resultados co-primarios para evaluar el efecto a corto plazo de la administración intranasal inicial de ketamina y los efectos a largo plazo de las administraciones intranasales repetidas de ketamina en comparación con un control activo (midazolam) o solución salina.

Se utiliza una prueba T de dos muestras apareadas para comparar las puntuaciones IES-R medias en dos grupos

de tratamiento a las 24 horas desde la primera administración del fármaco de estudio. Sobre la base de los datos del reciente estudio de una sola infusión, se espera una disminución de 30 (sd = 10) con respecto al valor basal de 45 en el brazo de ketamina y se espera una disminución de 25 (sd=10) en el brazo de midazolam. Se elige una prueba t apareada para determinar si las puntuaciones IES-R mejoraron en comparación con el valor basal y si el cambio fue diferente entre los grupos de tratamiento. Un tamaño de muestra de 40 proporciona un 89 % de potencia asumiendo una tasa de error tipo I de 0,05. Se comparan también las puntuaciones con el grupo tratado con solución salina.

Para evaluar los efectos a largo plazo de la administración repetida del fármaco de estudio, se comparan las puntuaciones CAPS medidas a los 7 días de la administración inicial utilizando una prueba t de dos muestras apareadas. Si la diferencia entre ketamina y midazolam es estadísticamente significativa a los 7 días, se comparan entre los grupos la media de las puntuaciones CAPS en el valor basal y a los 28 días de la administración inicial utilizando una prueba t de dos muestras apareadas. Esta estrategia de guarda o análisis secuencia se utiliza para preservar el error de tipo I y aumentar la potencia. En el estudio de una sola infusión, se observó una disminución de 27 (sd =20) en la puntuación de CAPS a los 7 días en el brazo de ketamina en comparación con una disminución de 13 (sd = 18) en el brazo de midazolam. Asumiendo un tamaño de muestra de 40, estas estimaciones conservadoras proporcionan un 96 % de potencia asumiendo la tasa de error de tipo I de 0,025 (utilizando el ajuste de Bonferroni para mantener la tasa de error familiarmente en 0,05).

Análisis físico-fisiológico:

El índice físico-fisiológico de temor es la SCR diferencia (es decir la diferencia entre estímulos reforzados y no reforzados. Se evalúa el nivel SCR para cada una de las pruebas como la diferencia de amplitud de máximo a máximo de la flexión mayor en los 0,5-4,5 segundos de ventana de latencia entre el inicio del estímulo. El criterio de respuesta mínimo es de 0,02 microsiemens (μ S). Las puntuaciones SCR en bruto son la raíz cuadrada transformada para reducir la asimetría de distribución y aumentada a escala de acuerdo con cada estímulo no condicionado (US) transformado por la raíz cuadrada media del paciente. Para evaluar el desarrollo del aprendizaje a lo largo del tiempo, se divide cada fase en una fase temprana (primera mitad) y tardía (segunda mitad). Se calcula la SCR diferencia media para cada etapa en los pacientes. Para evaluar las expectativas de los shocks más que las respuestas a los shocks en sí, no se incluyen pruebas co-determinantes con el shock en el análisis pero se evalúan por separado para verificar que las respuestas a la intensidad del shock no se correlacionan con las puntuaciones de sintomatología.

REIVINDICACIONES

1. Una cantidad terapéuticamente eficaz de ketamina o esketamina para su uso en el tratamiento de trastorno de estrés postraumático (TEPT) en un paciente humano que padece de TEPT, donde se trata al paciente por vía intranasal con ketamina o esketamina.
2. La cantidad terapéuticamente eficaz de ketamina para su uso en el tratamiento de TEPT de acuerdo con la reivindicación 1, donde la cantidad eficaz de ketamina es una dosis de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 2,0 mg de ketamina por kilogramo de peso corporal del paciente (mg/kg) para tratar TEPT, preferentemente donde la dosis es de aproximadamente 0,05 a aproximadamente 0,5 mg/kg de ketamina, menos de aproximadamente 0,5 mg/kg, menos de aproximadamente 0,4 mg/kg o menos de aproximadamente 0,3 mg/kg de ketamina.
3. La cantidad terapéuticamente eficaz de ketamina para su uso en el tratamiento de TEPT de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde la cantidad terapéuticamente eficaz de ketamina es una cantidad sub-anestésica o una cantidad sub-analgesica de ketamina para el paciente.
4. La cantidad terapéuticamente eficaz de ketamina para su uso en el tratamiento de TEPT de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, donde se trata al paciente con ketamina por administración intranasal, sustancialmente solamente a través del epitelio respiratorio nasal, en comparación con el tratamiento a través del epitelio olfatorio o sustancialmente solamente a través del epitelio olfatorio, en comparación con el tratamiento a través del epitelio respiratorio nasal.
5. La cantidad terapéuticamente eficaz de ketamina para su uso en el tratamiento de TEPT de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, donde se trata al paciente con una dosis única o dosis múltiples de la cantidad terapéuticamente eficaz de ketamina, preferentemente donde se trata al paciente con al menos una dosis de la cantidad terapéuticamente eficaz de ketamina semanalmente durante un período de dos o más semanas.
6. La cantidad terapéuticamente eficaz de ketamina para su uso en el tratamiento de TEPT de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-5, que comprende además administrar un segundo agente para tratar TEPT, preferentemente donde el segundo agente activo es un antidepresivo, más preferentemente donde el segundo agente activo es paroxetina, sertralina, litio, riluzol, prazosin, lamotrigina o ifenprodil.
7. La cantidad terapéuticamente eficaz de ketamina para su uso en el tratamiento de TEPT de acuerdo con la reivindicación 6, donde se usa el segundo agente como terapia adyuvante del tratamiento con ketamina.
8. La cantidad terapéuticamente eficaz de ketamina para su uso en el tratamiento de TEPT de acuerdo con la reivindicación 6, donde el tratamiento comprende una fase (i) donde el tratamiento con el segundo agente tiene lugar una vez que ha cesado el tratamiento con ketamina o (ii).
9. La cantidad terapéuticamente eficaz de ketamina para su uso en el tratamiento de TEPT de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 6-8, donde el tratamiento comprende una fase donde el tratamiento con ketamina y el tratamiento con el segundo agente se solapan.
10. Una primera cantidad de ketamina y una segunda cantidad de ketamina, cada una entre 0,01 y 2,0 mg/kg para uso intranasal en un método de tratamiento posológico de TEPT con ketamina que comprende tratar a una persona que padece de TEPT con una o más dosis que comprende la primera cantidad de ketamina para tratar TEPT y a continuación el tratamiento del paciente con una o más dosis que comprende la segunda cantidad de ketamina para mantener el tratamiento de TEPT, donde la segunda cantidad de ketamina es inferior que la primera cantidad de ketamina.
11. La primera cantidad de ketamina y una segunda cantidad de ketamina para su uso en un método de tratamiento posológico de TEPT de acuerdo con la reivindicación 10, donde la segunda cantidad de ketamina es una cantidad que es como máximo la mitad, la cuarta parte o la décima parte de la cantidad de la primera cantidad de ketamina.
12. La cantidad terapéuticamente eficaz de ketamina para su uso en el tratamiento de TEPT de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 o la primera y la segunda cantidad de ketamina para su uso en un método de tratamiento posológico de TEPT de acuerdo con la reivindicación 10 u 11, que comprende además el tratamiento de un trastorno depresivo mayor que es comórbido con TEPT.
13. La cantidad terapéuticamente eficaz de ketamina para su uso en el tratamiento de TEPT de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9 y 12 o la primera y la segunda cantidad de ketamina para su uso en un método de tratamiento posológico de TEPT de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 10-12, donde la ketamina se administra en una composición que comprende un vehículo, excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable.
14. Una formulación de aerosol que comprende ketamina o esketamina, un agente de dispersión y un vehículo,

excipiente o diluyente farmacéuticamente aceptable, para uso intranasal en el tratamiento de trastorno de estrés posttraumático (TEPT).

- 5 15. La cantidad terapéuticamente eficaz de esketamina para su uso en el tratamiento de TEPT de acuerdo con la reivindicación 1, donde la esketamina se administra en una cantidad (i) en el intervalo de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 1,5 mg/kg, (ii) en el intervalo de aproximadamente 0,01 mg/kg a aproximadamente 0,75 mg /kg, (iii) en el intervalo de aproximadamente 0,05 mg/kg a aproximadamente 0,5 mg/kg, (iv) de aproximadamente 0,2 mg/kg o (v) de aproximadamente 0,4 mg/kg.
- 10 16. La composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de TEPT de acuerdo con la reivindicación 14 o la cantidad terapéuticamente eficaz de esketamina para su uso en el tratamiento de TEPT de acuerdo con la reivindicación 15, que comprende además el tratamiento de un trastorno depresivo mayor que es comórbido con TEPT.
- 15 17. La cantidad terapéuticamente eficaz de ketamina para su uso en el tratamiento de TEPT de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, 12 y 13 o la primera y la segunda cantidad de ketamina para su uso en un método de tratamiento posológico de TEPT de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 10-13 o la composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de TEPT de acuerdo con la reivindicación 14, donde la dosis total de ketamina es aproximadamente 25 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 75 mg, 20 aproximadamente 100 mg o aproximadamente 1,1 mg/kg.
- 25 18. La cantidad terapéuticamente eficaz de ketamina para su uso en el tratamiento de TEPT de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, 12, 13 y 17 o la primera y la segunda cantidad de ketamina para su uso en un método de tratamiento posológico de TEPT de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 10-13 y 17 o la composición farmacéutica para su uso en el tratamiento de TEPT de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 14 o 17, donde la ketamina es esketamina.

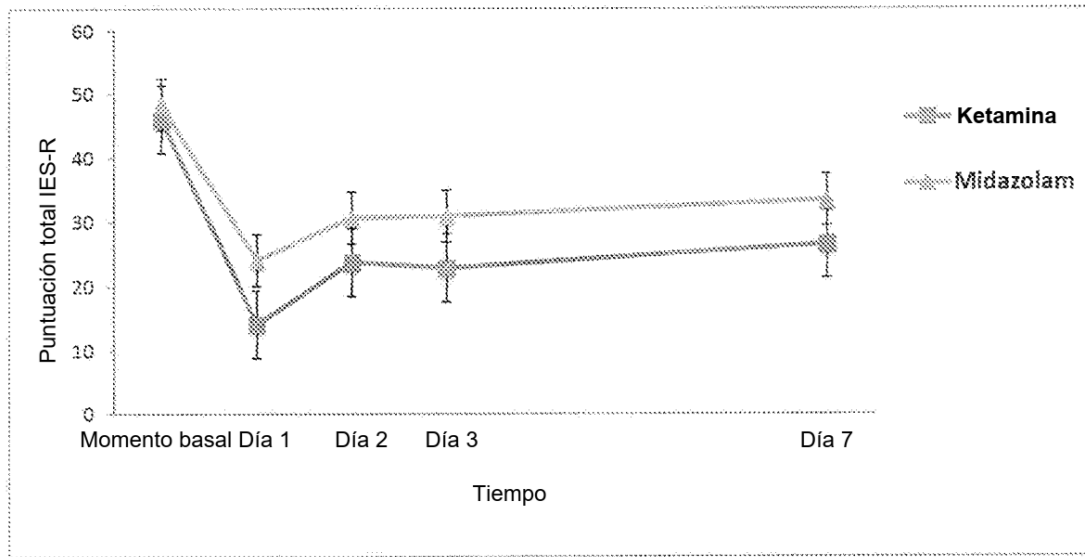


FIG. 1A

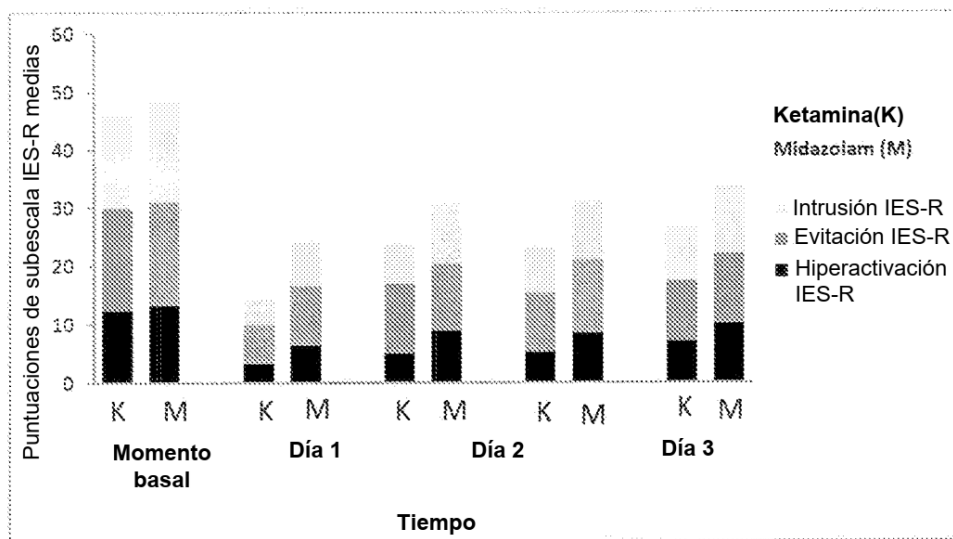


FIG. 1B

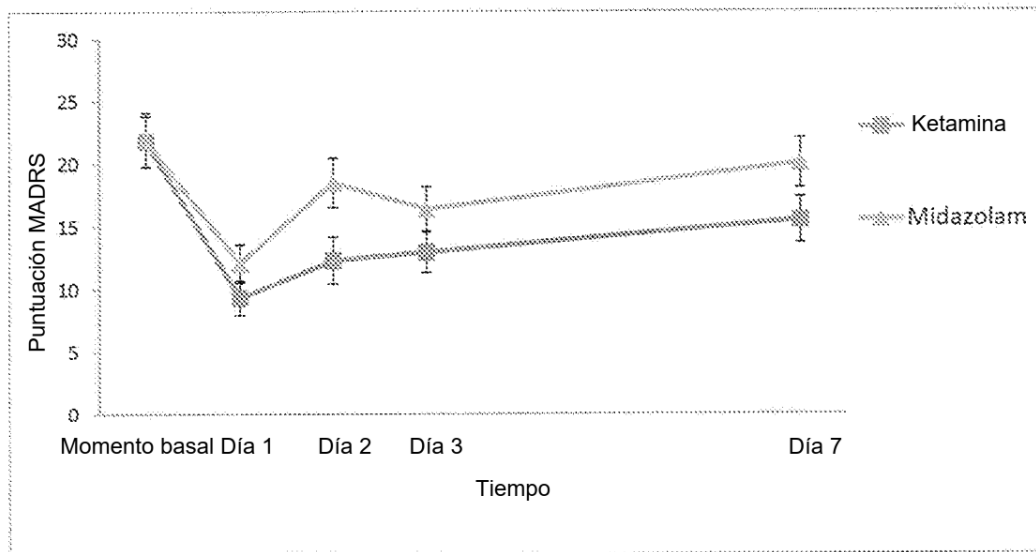


FIG. 1C

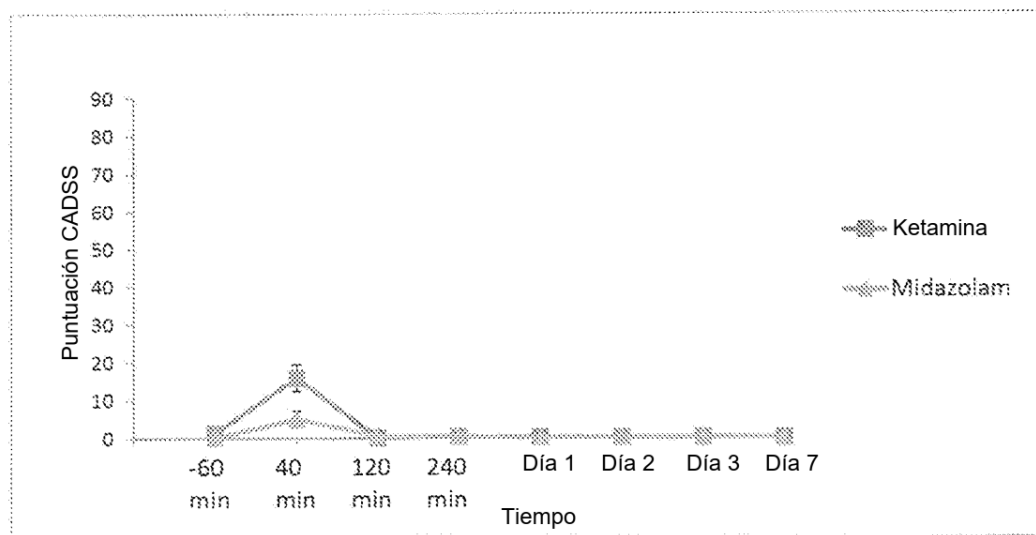


FIG. 2A

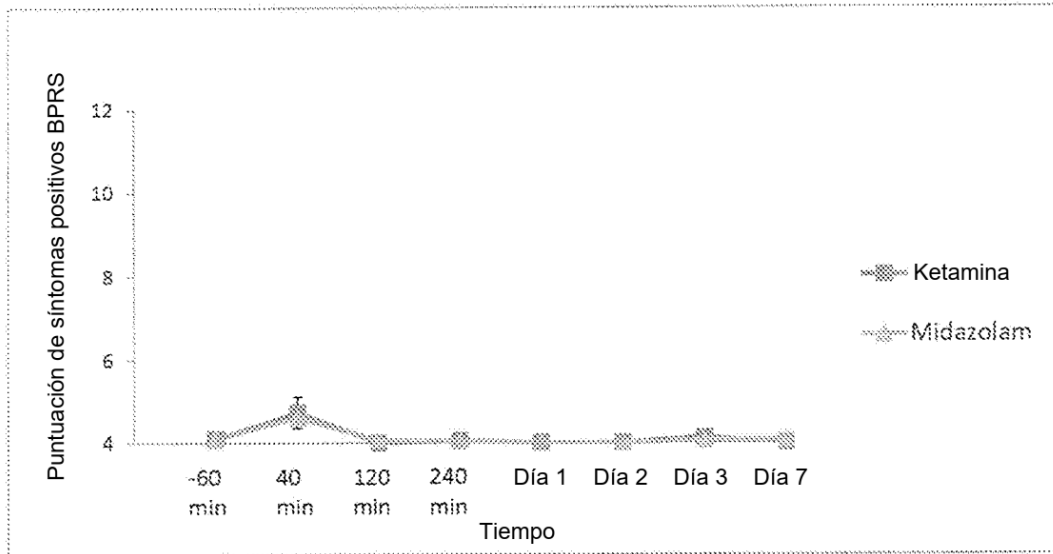


FIG. 2B

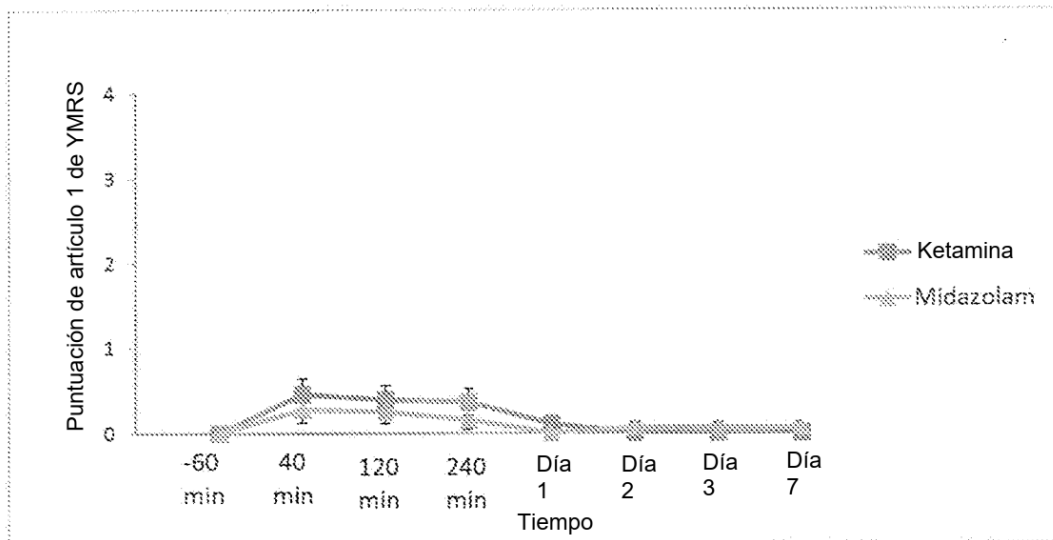


FIG. 2C